

HIPOVITAMINOSIS D Y OBESIDAD. RELACIÓN
CON EL GRADO DE OBESIDAD Y EL SÍNDROME
METABÓLICO.

Departamento de Medicina/ Universidad Autónoma de Barcelona

Autor: Inka Miñambres Donaire.

Tutor: Dr. Antonio Pérez Pérez/ Dr. Alberto De Leiva Hidalgo

Trabajo de Investigación. Convocatoria: Septiembre de 2010.

Annex 1
CERTIFICAT DEL DIRECTOR O CO-DIRECTOR DEL
TREBALL DE RECERCA

Antonio Pérez Pérez, Cap d'unitat del Servei d'Endocrinologia i Nutrició de l'Hospital de la Santa Creu i Sant Pau i **Alberto De Leiva Hidalgo**, catedràtic d'Endocrinologia i Nutrició del Departament de Medicina Interna de la Universitat Autònoma de Barcelona,

FAN CONSTAR,

que el treball titulat " **Hipovitaminosis D y obesidad. Relación con el grado de obesidad y el síndrome metabólico**" ha estat realitzat sota la nostra direcció per la llicenciada **Inka Miñambres Donaire**, trobant-se en condicions de poder ser presentat com a treball d'investigació de 12 crèdits, dins el programa de doctorat en Medicina Interna/Diagnòstic per la Imatge (curs 2009-2010), a la convocatòria de setembre.

Barcelona, 19 d'Agost de dos mil deu.

ÍNDICE:

• Resumen.....	3
• Introducción.....	4
• Material y métodos.....	6
• Resultados.....	8
• Discusión.....	11
• Conclusiones.....	18
• Bibliografía.....	19
• Tablas y figuras.....	24

RESUMEN:

Hipótesis/objetivo: El déficit de vitamina D se asocia a la obesidad, la enfermedad cardiovascular y el síndrome metabólico, aunque los estudios que demuestran esta asociación son heterogéneos y poco concluyentes. Nuestro objetivo es estudiar, en un subgrupo de pacientes con sobrepeso y obesidad, la relación de la vitamina D con el grado de obesidad y la presencia o ausencia de síndrome metabólico.

Material y métodos: Estudio descriptivo transversal de 343 sujetos con sobrepeso u obesidad en los que se determinaron los parámetros antropométricos, la presencia o ausencia de síndrome metabólico y los niveles de calcidiol, insulinemia y glucemia.

Resultados: En los 343 sujetos la edad media era de 42 ± 11 años, el 65,9% eran mujeres y el IMC medio era de $34,7 \pm 8,3$ Kg/m². Los niveles medios de calcidiol fueron de $53,66 \pm 29,76$ nmol/L. Cuarenta y seis pacientes (13,4%) tenían SM. Demostramos la existencia de una relación inversa entre los niveles ($r -0,403$, $p < 0,001$) y el estado de la vitamina D con el grado de obesidad, especialmente para IMC > 40 Kg/m². Asimismo, al comparar los pacientes con y sin síndrome metabólico, los primeros tenían niveles de calcidiol inferiores ($43,35 \pm 29,01$ nmol/L y $55,26 \pm 29,6$ nmol/L) y presentaban una mayor prevalencia de hipovitaminosis D, independientemente del grado de obesidad.

Conclusión: Nuestros datos sugieren que, como ocurre para otras comorbilidades asociadas con la obesidad, la distribución de la adiposidad parece desarrollar un papel en el estado de la vitamina D.

INTRODUCCIÓN:

Las enfermedades cardiovasculares son una de las principales causas de muerte y discapacidad en el mundo. Datos de la OMS muestran que la cardiopatía isquémica y la enfermedad cerebrovascular son las dos primeras causas de muerte, constituyendo el 32% del total de muertes en mujeres y el 27% en hombres en el año 2004 en todo el mundo, siendo estos porcentajes superiores en los países occidentales (1). En los últimos años estamos asistiendo a un descenso en la mortalidad de causa cardiovascular, en parte debido a la implementación de estrategias de control y prevención de los diferentes factores de riesgo y en parte a los avances en el tratamiento de estas patologías. Sin embargo, estudios poblacionales como el EUROASPIRE I, II y III (European Action on Secondary and Primary Prevention by Intervention to Reduce Events) (2) muestran que a pesar de haber conseguido una mejoría en el control de factores de riesgo cardiovascular como el tabaquismo, el colesterol o la hipertensión arterial, se ha observado paralelamente un aumento en otros factores de riesgo como la mayor prevalencia y grado de la obesidad y la mayor prevalencia y peor control de la diabetes. Esto justifica, al menos en parte, que el descenso en la mortalidad no alcance el nivel esperado por la mejoría de los otros factores de riesgo y los avances en el tratamiento de la enfermedad cardiovascular.

La relación entre obesidad y enfermedad cardiovascular es compleja, aunque es sabido que el tipo de distribución de la grasa y la presencia o ausencia de síndrome metabólico (SM) juegan un papel importante. Por otra parte, existen datos que indican una posible asociación de la vitamina D con la obesidad, la enfermedad cardiovascular y el SM, sugiriendo un posible nexo común entre estas condiciones. Aunque son numerosos los estudios que apoyan esta asociación, éstos son heterogéneos y en ocasiones poco

concluyentes, debido en su mayor parte a la dificultad que comporta el estudio de una hormona con un complejo metabolismo como es la vitamina D, a las diferencias en las poblaciones estudiadas y también a la posible interrelación entre los factores estudiados (obesidad, hipertensión, diabetes...) que van a hacer difícil descartar posibles factores de confusión.

En este contexto, nosotros diseñamos el presente estudio con el objetivo de analizar, en una población de sujetos con sobrepeso y obesidad, la relación de las concentraciones de vitamina D con el grado de obesidad, el SM y la resistencia insulínica.

MATERIAL Y MÉTODOS:

Se trata de un estudio descriptivo, transversal y no intervencionista realizado en pacientes asistidos durante los meses de menor exposición solar (octubre-abril) en la Clínica de Nutrición y Obesidad entre los años 2003 y 2006. Se excluyeron a todos aquellos pacientes que presentaban condiciones que pudieran afectar el metabolismo de la vitamina D, incluyendo procesos asociados a malabsorción, alergias documentadas a la exposición solar, tratamiento con vitamina D o calcio, tratamiento con difenilhidantoína, fenobarbital o rifampicina, presencia de alteraciones renales o hepáticas, alteración en la calcemia y mujeres en situación de menopausia. En todos los pacientes se registró la presencia o ausencia de SM, la glucemia basal, la insulinemia y los parámetros antropométricos.

La recogida de la información se realizó mediante la revisión de la historia clínica. Se registraron peso, talla, índice de masa corporal ($IMC = Kg/m^2$) y cintura. Los pacientes se clasificaron según el IMC en Sobrepeso ($IMC 25-29,9 Kg/m^2$), Obesidad tipo I ($IMC 30-34,9 Kg/m^2$), Obesidad tipo II ($IMC 35-39,9 Kg/m^2$) y Obesidad tipo III ($IMC \geq 40 Kg/m^2$). El diagnóstico de SM se estableció de acuerdo con el Adult Treatment Panel III (ATP III), que lo define como la presencia de tres o más de los siguientes criterios: cintura > 102 cm. en hombres y 88 cm en mujeres, triglicéridos $> 1,7$ mmol/L, HDL < 1 mmol/L en hombres y $1,3$ mmol/L en mujeres, niveles de tensión arterial $> 135/85$ mmHg y glicemia basal $> 6,1$ mmol/L (3). Se recogieron también datos acerca de la glucemia basal e insulinemia y se calculó el índice HOMA como $(glucosa (mmol/L) \times insulina (\mu UI/ml))/22,5$.

La concentración de calcidiol en suero fue medida por radioinmunoanálisis (Incstar Corp., Stillwater, MN, USA), con un rango de referencia de 25 a 150 nmol/L. Los

rangos de calcidiol fueron definidos como Normal (> 50 nmol/L), Insuficiente (25-50 nmol/L) y Déficit (< 25 nmol/L), atendiendo a los criterios de Lips (4).

El análisis estadístico se realizó mediante el paquete estadístico SPSS 17.0 (SPSS Inc). La comparación de grupos se realizó mediante la prueba t para datos independientes. Las variables cualitativas (Rangos de IMC y rangos de calcidiol) se analizaron mediante el test Chi-cuadrado. Se utilizó el índice de correlación de Pearson para las variables cualitativas (niveles de calcidiol, edad, IMC, cintura, glucosa, insulina, y HOMA) y se realizó un análisis de regresión lineal simple entre los niveles de calcidiol y el resto de variables cuantitativas. Finalmente, realizamos un análisis de regresión lineal múltiple entre niveles de calcidiol y edad, cintura, IMC y HOMA. En todos los casos se consideraron significativos valores de $p < 0,05$.

RESULTADOS:

En la **tabla 1** se muestran las características de la población estudiada, compuesta por un total de 343 sujetos. La edad media era de 42 ± 11 años, con un predominio de mujeres. El IMC medio era de $34,7 \pm 8,3$ Kg/m², el índice HOMA fue de 2,95 y los niveles medios de calcidiol fueron de $53,66 \pm 29,76$ nmol/L. De los 343 pacientes, el 34% tenían sobrepeso, el 28,9% obesidad grado I, el 15,2% obesidad grado II y el 21,3% obesidad grado III. Cuarenta y seis pacientes (13,4%) tenían SM.

En la **tabla 2** se muestran las características de los pacientes segmentados según el sexo. Las mujeres tenían significativamente menor peso, cintura, insulina e índice HOMA y niveles superiores de calcidiol.

Al analizar la relación entre vitamina D y obesidad, observamos que los niveles de calcidiol se correlacionaron negativamente con el IMC ($r = -0,403$; $p < 0,01$), así como con el resto de variables antropométricas y la edad (**tabla 3**). En la **figura 1** se presenta la distribución de los rangos de calcidiol en los pacientes con sobrepeso, obesidad tipo I, obesidad tipo II y obesidad tipo III. La prueba de Chi-cuadrado confirma la asociación entre el grado de obesidad y la distribución de los rangos de calcidiol ($p < 0,001$) de forma que a medida que aumenta el grado de obesidad se incrementa el porcentaje de pacientes con rango de calcidiol insuficiente y deficitario. Así, en los pacientes con sobrepeso los porcentajes de calcidiol normal, insuficiente y deficitario eran del 58, 40 y 2 % respectivamente, mientras que esta distribución se invierte hasta ser del 16,5, 31,5 y 52%, respectivamente, en el grupo de pacientes con IMC > 40 Kg/m².

En cuanto a la relación entre la vitamina D y la resistencia insulínica, se observó que existía una correlación negativa entre los niveles de calcidiol y las cifras de glucemia ($r = -0,175$; $p < 0,01$) y el índice HOMA ($r = -0,128$; $p < 0,05$) (**tabla 3**), siendo estas

relaciones más débiles que las observadas para el calcidiol con los valores antropométricos. No existía correlación significativa entre los niveles de calcidiol y la insulinemia.

En el análisis de regresión linear simple la concentración de calcidiol estaba relacionada de forma significativa con todas las variables cuantitativas incluidas en el estudio, excepto la insulina, para un intervalo de predicción de la media del 95% (**Tabla 4**). En el análisis de regresión múltiple, incluyendo IMC y HOMA, se observó que las concentraciones de calcidiol se asociaban significativamente con el IMC ($p < 0,000$). Al incluir también la edad y la cintura en la regresión, la relación con el IMC continuaba siendo significativa ($p < 0,031$).

Cuando comparamos los pacientes que presentaban SM con los que no lo presentaban, observamos que los primeros presentaron mayor edad, peso, IMC, cintura e índice HOMA. Por el contrario, los niveles de calcidiol fueron inferiores en el grupo de pacientes con SM respecto a los que no lo cumplían ($43,35 \pm 29,01$ nmol/L y $55,26 \pm 29,6$ nmol/L respectivamente) (**tabla 5**).

En la **tabla 6 y figuras 2a y 2b** se presenta el estado de calcidiol considerando el IMC y la presencia o no de SM. La distribución de los rangos de calcidiol propuestos por Lips en los pacientes sin SM fue normal en el 50,8%, insuficiente en el 35,7% y déficit en el 13,5 %, mientras que en el grupo de pacientes con SM estos porcentajes fueron del 21,7, 50 y 28,3%, respectivamente. Al considerar todos los pacientes con hipovitaminosis D (pacientes con insuficiencia y déficit de vitamina D) y aquellos con rango normal, observamos una inversión en la distribución de los mismos en función de la presencia o no de SM. En los pacientes sin SM el 50,8% presentan vitamina D en el rango normal y el 49,2% hipovitaminosis D, mientras que en los pacientes con SM estos porcentajes son del 21,7 y del 78,3% respectivamente (**tabla 6**). También se observa

que en los pacientes sin SM existe un predominio de hipovitaminosis sobre normalidad sólo cuando el IMC es $> 35 \text{ Kg/m}^2$ y especialmente cuando el IMC es $> 40 \text{ Kg/m}^2$. Sin embargo, en pacientes con SM, existe un predominio de hipovitaminosis en todos los grados de obesidad (**Figuras 2a y 2b**). Finalmente, al excluir los pacientes con IMC $> 40 \text{ Kg/m}^2$, el estado de la vitamina D era normal en el 58% de los pacientes y la hipovitaminosis estaba presente en un 42% de los pacientes sin SM. Estas proporciones se invertían (36,8 y 73,2%) en los pacientes con SM.

DISCUSIÓN:

Los resultados del presente estudio muestran la existencia de una asociación negativa de los niveles de calcidiol con el índice de masa corporal (IMC) y la resistencia insulínica, y una mayor prevalencia de hipovitaminosis D en aquellos sujetos que cumplen criterios de SM.

La vitamina D es una hormona clásicamente implicada en el metabolismo óseo que existe en la naturaleza en dos formas principales: vitamina D₂, derivada del ergosterol de las plantas, y vitamina D₃, sintetizada en la piel de los animales gracias a la acción de la radiación Ultravioleta B. Las principales formas de obtención de vitamina D para los humanos son, por lo tanto, la exposición solar y la dieta. En los humanos, esta vitamina D se metaboliza en el hígado a 25-hidroxivitamina D o calcidiol, metabolito estable con una vida media larga que suele utilizarse para la determinación analítica del estatus de la vitamina D. Posteriormente, la acción de la 1,25 hidroxilasa renal permite formar el metabolito activo, la 1,25-hidroxivitamina D o calcitriol (5,6). El calcitriol ejerce su acción mediante la unión al receptor de vitamina D (VDR), un receptor nuclear similar al utilizado por otras hormonas esteroideas, desembocando en la activación de la expresión de genes dependientes de vitamina D (7).

El hallazgo de VDR y 1,25-hidroxilasa en un amplio espectro de tejidos no relacionados con el metabolismo óseo y del calcio como el cerebro, el colon, el páncreas o las células mononucleares, entre otros, ha hecho que en los últimos años se relacione esta hormona con una multiplicidad de condiciones como el cáncer, la patología autoinmune o el riesgo cardiovascular (7-10).

Los niveles de vitamina D varían en función de la altitud, latitud y estacionalidad como resultado de las diferencias en la exposición solar. Por este motivo, el hallazgo de una mayor incidencia de patología cardiovascular en regiones con menor exposición solar, hizo pensar en una posible relación entre los diferentes factores de riesgo cardiovascular y la vitamina D (11,12). Estos hallazgos fueron confirmados con posterioridad por los resultados del Framingham Offspring Study y el The Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III), donde se confirmaba esta relación entre la hipovitaminosis D y la mayor incidencia de eventos cardiovasculares (13,14). Los mecanismos implicados en la relación de la hipovitaminosis D con el riesgo cardiovascular no son bien conocidos. En este contexto, es interesante conocer la relación de las concentraciones de vitamina D con otros factores de riesgo cardiovascular como la obesidad y el SM.

La importancia de la obesidad como problema de salud está relacionada con su elevada y creciente prevalencia y con su relación con el desarrollo de otros problemas de salud como es el caso de la enfermedad cardiovascular. Las prevalencias de obesidad alcanzan el 33,8% en población adulta americana. En España afecta al 15,5% de la población adulta, pero existe un aumento progresivo en los últimos años (15-18). Los estudios poblacionales muestran que la mortalidad aumenta al sobrepasar un IMC de 25 Kg/m² y que las personas con un IMC \geq 30 Kg/m² presentan un incremento del 50-100% en la mortalidad total y cardiovascular (15). Aunque la relación entre obesidad y enfermedad cardiovascular no está bien definida, datos del estudio Framingham estimaron que mantener un peso óptimo contribuiría a conseguir una reducción del 25% en la enfermedad coronaria y un 35% menos enfermedad cerebrovascular (16,19). Nuestro estudio muestra la existencia de una correlación negativa entre los niveles de calcidiol y el IMC y se observa que a medida que se aumenta el IMC, disminuye el

porcentaje de pacientes con cifras normales de vitamina D y aumenta el porcentaje de pacientes que tiene un déficit de esta hormona. Esta observación está en concordancia con estudios publicados previamente que señalan la presencia de niveles disminuidos de calcidiol con elevación de paratohormona (PTH) en sujetos obesos. (21-23). Se conoce, además, gracias a estudios realizados por nuestro grupo, que esta asociación es independiente de la presencia de una cirugía bariátrica previa y que en nuestro medio el déficit de vitamina D en población obesa alcanza prevalencias de hasta el 80% (24). Aunque las causas de esta asociación son en parte desconocidas, algunas hipótesis incluyen una posible menor exposición solar en sujetos obesos, ingesta inadecuada de nutrientes ricos en vitamina D, secuestro de calcidiol por el tejido adiposo o elevación de 1,25-hidroxivitamina D con feedback negativo sobre la síntesis de calcidiol (25).

La distribución de la grasa corporal se considera cada vez más importante en la predicción de la morbimortalidad asociada a la adiposidad. La distribución central de la grasa generalmente refleja un estado de resistencia a la insulina y se asocia con un mayor riesgo de desarrollar enfermedad cardiovascular u otros procesos relacionados con un aumento del riesgo cardiovascular (26). El SM, una constelación de factores de riesgo cardiovascular comúnmente asociada a la obesidad abdominal y que tiene la insulinoresistencia como posible factor clave en su desarrollo, es un término utilizado en la práctica clínica para identificar estos pacientes. Por este motivo, consideramos interesante valorar el estado de la vitamina D en los pacientes con diferentes grados de obesidad, considerando la presencia o no de SM. Existen diversas publicaciones que muestran una relación entre vitamina D y SM; el estudio NHANES III mostró una prevalencia de SM del 21,9% entre los adultos de Estados Unidos y cuando analizó las concentraciones de calcidiol, observó unas concentraciones medias de 67,1 nmol/L en los sujetos con SM y del 75 nmol/L en sujetos sin SM. Otro estudio reciente en adultos

estadounidenses mostró una ODDS ratio de padecer SM de 0,26 entre los sujetos con el quintil inferior de vitamina D respecto a los del quintil superior (27,28). Nuestros datos confirman esta relación entre vitamina D y SM. Nosotros observamos concentraciones de calcidiol inferiores en el grupo de pacientes con SM respecto a los que no lo tenían, y encontramos que el 80% en pacientes con SM presentaban hipovitaminosis D, mientras que únicamente la presentaban el 50% de los pacientes sin SM.

Si la relación existente entre hipovitaminosis D y SM es dependiente del grado de obesidad no está completamente esclarecido. Cuando analizamos la relación entre SM y vitamina D descrita en los grandes estudios antes mencionados, vemos que no se ha determinado hasta que punto esta asociación es dependiente del grado de obesidad (27,28). No obstante, un estudio que analiza sujetos con $IMC > 40 \text{ Kg/m}^2$ observa que aquellos con SM tienen una prevalencia superior de hipovitaminosis D que aquellos que no lo padecen (60,9% vs. 33,3%) a pesar de tener niveles de IMC similares, lo que sugiere una independencia entre las dos variables. En la misma dirección, nuestro estudio observa que a pesar que los pacientes con SM tienen un mayor IMC, al excluir a aquellos sujetos con $IMC > 40 \text{ Kg/m}^2$, que son los que presentan unas concentraciones inferiores de vitamina D, la relación entre SM y vitamina D continúa siendo manifiesta. Estos hallazgos sugieren, por lo tanto, que existe una relación entre vitamina D y SM que es independiente del grado de obesidad.

La resistencia a la insulina se considera un factor clave en el desarrollo del SM y también se ha relacionado con las concentraciones de vitamina D. Es ampliamente conocido que VDR y α -hidroxilasa están presentes en las células pancreáticas y que el efecto del calcitriol sobre secreción de insulina podría derivarse de un aumento del calcio citosólico. También se han postulado que la vitamina D intervendría en el desarrollo de diabetes a través de otros mecanismos como la actuación a nivel de la

resistencia periférica o la modulación de citoquinas inflamatorias implicadas en el desarrollo de diabetes (8, 29-31). Los hallazgos de Chiu et al (32) tras el uso del clamp hiperglicémico en sujetos sanos, apoyan este efecto de la vitamina D en la función beta-pancreática y en la resistencia insulínica. Estudios con poblaciones más amplias también parecen apoyar este fenómeno. Así en un subgrupo de 808 pacientes del Framingham Offspring Study se observa una relación inversa y significativa entre calcidiol y glucemia basal, insulina y HOMA, que permanece significativa tras ajustar por IMC. También Forouhi et al. (33), en un estudio prospectivo que analiza la relación entre calcidiol y el riesgo de hiperglicemia y marcadores de insulinoresistencia como HOMA-IR a los 10 años del seguimiento, observan asociaciones significativas e inversas de estos marcadores de resistencia insulínica con las concentraciones de calcidiol, corregido por factores como la edad, estacionalidad o el IMC. Por el contrario, recientemente han sido publicados los resultados de un estudio transversal en pacientes con SM donde, tras ajuste por IMC, no observan una relación entre vitamina D e índice HOMA (34). En consonancia con estos hallazgos, nuestro estudio indica que existe una correlación entre las concentraciones de calcidiol y el índice HOMA, de manera que a mayor resistencia a la insulina existe mayor riesgo de hipovitaminosis D; no obstante esta relación deja de ser significativa al considerar el IMC, lo que nos sugiere o bien una falta de asociación entre vitamina D y HOMA, o bien una falta de potencia de nuestro estudio para determinar dicha relación.

La principal limitación de este estudio se relaciona con la muestra de pacientes, ya que el número de sujetos incluidos no nos ha permitido analizar la relación entre el síndrome metabólico y la vitamina D en cada uno de los rangos de IMC por separado. Sin embargo, la consideración en los criterios de selección de los pacientes y en el

periodo de la determinación de la concentración de calcidiol, refuerzan la validez de estos hallazgos.

El desarrollo de estudios que incluyan el calcidiol como variable es complejo puesto que todos aquellos factores que interactúen con su metabolismo pueden inducir posibles sesgos. En primer lugar, las diferencias individuales en la exposición solar van a hacer variar las concentraciones séricas de esta vitamina, así como también lo hará la presencia de malabsorción o de patologías a nivel hepático o renal, dada su interacción en los diferentes puntos clave del metabolismo de esta hormona (5). Existen además moduladores de la síntesis de esta hormona, como son el calcio, fósforo o la paratohormona (PTH) e incluso los niveles de estrógenos, que disminuyen en la menopausia, cuya alteración puede interferir en los valores de calcidiol obtenidos (4, 35-37). Por otra parte, no debemos obviar la toma de fármacos que interfieren con su eliminación, principalmente aquellos fármacos que puedan acelerar su degradación y excreción biliar como serían los antituberculosos y anticomiciales (38-40). Todos estos aspectos los hemos tenido en cuenta en la planificación de nuestro estudio. Todas las determinaciones de calcidiol se realizaron durante los meses de menor exposición solar, en los cuales podemos inferir que la síntesis de vitamina D cutánea se equipara a pesar de existir diferencias en la exposición al aire libre entre los distintos individuos de nuestra población. Además hemos controlado, tal y cómo se describe en los métodos, todos aquellos factores que pudieran interferir en su metabolismo, como la toma de fármacos o suplementos vitamínicos o patologías a nivel renal, hepático o gastrointestinal.

En resumen, los resultados de este estudio confirman la relación del estado de la vitamina D con el grado de obesidad y el SM. Además, establece que la relación entre el estado de la vitamina D y el síndrome metabólico es independiente del grado de

obesidad. Estos hallazgos, conjuntamente con los datos publicados que relacionan la vitamina D con un mayor riesgo cardiovascular, sugieren un nexo entre estos procesos. La clarificación de esta relación exige el desarrollo de nuevos estudios.

CONCLUSIONES:

- La hipovitaminosis D se asocia con el grado de obesidad.
- La hipovitaminosis D se asocia con el síndrome metabólico, independientemente del grado de obesidad, lo que apoya la relevancia de la distribución de la adiposidad en sujetos obesos.
- La hipovitaminosis D debería considerarse, por todo ello, una comorbilidad de la obesidad grave.

BIBLIOGRAFÍA:

1. The Global Burden of Disease: 2004 update. Geneva, World Health Organization, 2004.
2. Kotseva K, Wood D, De Backer G, De Bacquer D, Pyörälä K, Keil U; EUROASPIRE Study Group. Cardiovascular prevention guidelines in daily practice: a comparison of EUROASPIRE I, II, and III surveys in eight European countries. *Lancet*. 2009;373: 929-40.
3. National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. *Circulation*. 2002;106: 3143-421.
4. Lips. Vitamin D Deficiency and Secondary Hyperparathyroidism in the Elderly: Consequences for Bone Loss and Fractures and Therapeutic Implications *Endocrine Reviews*. 2001;22: 477–501
5. Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med*. 2007;357: 266-81.
6. Pérez-López FR. Vitamin D metabolism and cardiovascular risk factors in postmenopausal women. *Maturitas*. 2009;62: 248-62.
7. Holick MF. Sunlight and vitamin D for bone health and prevention of autoimmune diseases, cancers, and cardiovascular disease. *Am J Clin Nutr*. 2004;80(6 Suppl): 1678S-88S.
8. Mathieu C, Gysemans C, Giulietti A, Bouillon R. Vitamin D and diabetes. *Diabetologia*. 2005;48: 1247-57.

9. Cannell JJ, Hollis BW. Use of vitamin D in clinical practice. *Altern Med Rev.* 2008;13: 6-20
10. Martini LA, Wood RJ. Vitamin D status and the metabolic syndrome. *Nutr Rev.* 2006;64: 479-86.
11. Michos ED, Melamed ML. Vitamin D and cardiovascular disease risk. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2008;11: 7-12.
12. Zittermann A, Schleithoff SS, Koerfer R. Putting cardiovascular disease and vitamin D insufficiency into perspective. *Br J Nutr.* 2005;94: 483-92.
13. Wang TJ, Pencina MJ, Booth SL, Jacques PF, Ingelsson E, Lanier K, Benjamin EJ, D'Agostino RB, Wolf M, Vasan RS. Vitamin D deficiency and risk of cardiovascular disease. *Circulation.* 2008;117: 503-11.
14. Kendrick J, Targher G, Smits G, Chonchol M. 25-Hydroxyvitamin D deficiency is independently associated with cardiovascular disease in the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Atherosclerosis.* 2009;205: 255-60.
15. Salas-Salvadó J, Rubio MA, Barbany M, Moreno B; Grupo Colaborativo de la SEEDO. SEEDO 2007 Consensus for the evaluation of overweight and obesity and the establishment of therapeutic intervention criteria. *Med Clin (Barc).* 2007;128:184-96
16. Visscher TL, Seidell JC. The public health impact of obesity. *Annu Rev Public Health.* 2001;22: 355-75.
17. Flegal KM, Carroll MD, Ogden CL, Curtin LR. Prevalence and trends in obesity among US adults, 1999-2008. *JAMA.* 2010;303: 235-41.
18. The challenge of obesity in the WHO European Region and the strategies for response: Summary. Copenhagen, World health Organization, 2007.

19. Hubert HB, Feinleib M, McNamara PM, Castelli WP. Obesity as an independent risk factor for cardiovascular disease: a 26-year follow-up of participants in the Framingham Heart Study. *Circulation*. 1983;67: 968-77.
20. Bell NH, Epstein S, Greene A, Shary J, Oexmann MJ, Shaw S. Evidence for alteration of the vitamin D-endocrine system in obese subjects. *J Clin Invest*. 1985;76: 370-3.
21. Compston JE, Vedi S, Ledger JE, Webb A, Gazet JC, Pilkington TR. Vitamin D status and bone histomorphometry in gross obesity. *Am J Clin Nutr*. 1981;34: 2359-63.
22. Snijder MB, van Dam RM, Visser M, Deeg DJ, Dekker JM, Bouter LM, Seidell JC, Lips P. Adiposity in relation to vitamin D status and parathyroid hormone levels: a population-based study in older men and women. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005;90: 4119-23.
23. Kamycheva E, Sundsfjord J, Jorde R. Serum parathyroid hormone level is associated with body mass index. The 5th Tromsø study. *Eur J Endocrinol*. 2004;151:167-72.
24. Ybarra J, Sánchez-Hernández J, Gich I, De Leiva A, Rius X, Rodríguez-Espinosa J, Pérez A. Unchanged hypovitaminosis D and secondary hyperparathyroidism in morbid obesity after bariatric surgery. *Obes Surg*. 2005;15: 330-5.
25. Wortsman J, Matsuoka LY, Chen TC, Lu Z, Holick MF. Decreased bioavailability of vitamin D in obesity. *Am J Clin Nutr*. 2000;72: 690-3.
26. Malnick SD, Knobler H. The medical complications of obesity. *QJM*. 2006;99: 565-79.

27. Ford ES, Ajani UA, McGuire LC, Liu S. Concentrations of serum vitamin D and the metabolic syndrome among U.S. adults. *Diabetes Care*. 2005;28: 1228-30.
28. Reis JP, von Mühlen D, Miller ER 3rd. Relation of 25-hydroxyvitamin D and parathyroid hormone levels with metabolic syndrome among US adults. *Eur J Endocrinol*. 2008;159: 41-8.
29. Pittas AG, Lau J, Hu FB, Dawson-Hughes B. The role of vitamin D and calcium in type 2 diabetes. A systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007;92: 2017-29.
30. Palomer X, González-Clemente JM, Blanco-Vaca F, Mauricio D. Role of vitamin D in the pathogenesis of type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Obes Metab*. 2008;10: 185-97.
31. Teegarden D, Donkin SS. Vitamin D: emerging new roles in insulin sensitivity. *Nutr Res Rev*. 2009;22: 82-92.
32. Chiu KC, Chu A, Go VL, Saad MF. Hypovitaminosis D is associated with insulin resistance and beta cell dysfunction. *Am J Clin Nutr*. 2004;79: 820-5.
33. Forouhi NG, Luan J, Cooper A, Boucher BJ, Wareham NJ. Baseline serum 25-hydroxy vitamin d is predictive of future glycaemic status and insulin resistance: the Medical Research Council Ely Prospective Study 1990-2000. *Diabetes*. 2008;57: 2619-25.
34. Gulseth HL, Gjelstad IM, Tierney AC, Lovegrove JA, Defoort C, Blaak EE, Lopez-Miranda J, Kiec-Wilk B, Ris U, Roche HM, Drevon CA, Birkeland KI. Serum vitamin D concentration does not predict insulin action or secretion in European subjects with the metabolic syndrome. *Diabetes Care*. 2010;33: 923-5.
35. DeLuca HF. Overview of general physiologic features and functions of vitamin D. *Am J Clin Nutr*. 2004;80(6 Suppl): 1689S-96S.

36. Holick MF, Siris ES, Binkley N, Beard MK, Khan A, Katzer JT, Petruschke RA, Chen E, de Papp AE. Prevalence of Vitamin D inadequacy among postmenopausal North American women receiving osteoporosis therapy. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90: 3215-24.
37. Speroff L, Fritz MA. *Endocrinología Ginecológica Clínica y esterilidad.* Madrid: Lippincott Williams and Wilkins; 2007.
38. Bringhurst FR, Demay MB, Kronenberg HM. Hormones and Disorders of Mineral Metabolism. In: Kronenberg HM, Melmed S, Polonsky KS, Larsen PR. *Williams Textbook of Endocrinology.* 11ed. Philadelphia: Elsevier; 2008. p.1203-1268.
39. Hahn TJ. Drug-induced disorders of vitamin D and mineral metabolism. *Clin Endocrinol Metab.* 1980;9:107-27.
40. Brodie MJ, Boobis AR, Hillyard CJ, Abeyasekera G, Stevenson JC, MacIntyre I, Park BK. Effect of rifampicin and isoniazid on vitamin D metabolism. *Clin Pharmacol Ther.* 1982;32: 525-30.

TABLAS Y FIGURAS:

Tabla 1: Características de la población estudiada (N= 343) - los datos se expresan como media \pm desviación típica-:

- Edad: 42 ± 11 años
- Sexo: 117 hombres (34,1%), 226 mujeres (65,9%).
- Peso: $92,7 \pm 22,4$ Kg.
- IMC: $34,7 \pm 8,3$ Kg/m²
- Cintura: 107 ± 15 cm.
- Glucosa: $5,2 \pm 1,36$ nmol/L
- Insulina: $12,64 \pm 8,01$ uUI/mL
- HOMA: $2,95 \pm 2,11$
- Calcidiol: $56,63 \pm 29,76$ pmol/L

Tabla 2: características de la población estudiada en función del sexo - los datos se expresan como media \pm desviación típica-:

	HOMBRES	MUJERES	p
Edad (años)	42 ± 11	42 ± 12	0,991
IMC (Kg/m ²)	$38,5 \pm 9,5$	$32,8 \pm 6,2$	0,000
Cintura (cm.)	114 ± 14	103 ± 14	0,000
Glucosa (mmol/L)	$5,3 \pm 1,1$	$5,1 \pm 1,5$	0,317
Insulina (uUI/mL)	$14,4 \pm 8,79$	$11,83 \pm 7,51$	0,018
HOMA	$3,43 \pm 2,2$	$2,72 \pm 2,02$	0,014
Calcidiol (pmol/L)	$41,33 \pm 21,88$	$60,04 \pm 31,30$	0,000

Tabla 3: correlaciones entre los niveles de calcidiol y el resto de variables cuantitativas:

	Edad (años)	Peso (Kg)	IMC (Kg/m ²)	Cintura (cm)	Glucosa (nmol/L)	Insulina (μ UI/mL)	HOMA
<u>Calcidiol nmol/L</u>	r -0,124 p 0'021	r -0,364 p 0,000	r -0,403 p 0,000	r -0,356 p 0,000	r -0,175 p 0,001	r -0,119 p 0,061	r -0,128 p 0,043

Tabla 4: Resultados de la regresión lineal simple tomando calcidiol como variable dependiente:

	Edad	Peso	IMC	Cintura	Glucosa	Insulina	HOMA
R cuadrado	0,15	0,133	0,163	0,127	0,28	0,014	0,016
p	0,021	0,000	0,000	0,000	0,001	0,061	0,043

Tabla 5: características de los pacientes con y sin Síndrome metabólico - los datos se expresan como media \pm desviación típica-:

	No SM	SM	P
Edad (años)	41 \pm 11	51 \pm 9	0,000
Peso (Kg)	90,9 \pm 21,9	104,4 \pm 21,8	0,000
IMC (Kg/m ²)	34 \pm 8	39,4 \pm 8,8	0,000
Cintura (cm.)	105 \pm 14	116 \pm 15	0,000
Glucosa (mmol/L)	4,8 \pm 0,5	7,8 \pm 2,1	0,000
Insulina (uUI/mL)	12,05 \pm 7,63	16,81 \pm 9,46	0,002
HOMA	2,61 \pm 1,75	5,31 \pm 2,85	0,000
Calcidiol (pmol/L)	55,26 \pm 29,6	43,35 \pm 29,01	0,011

Tabla 6: Distribución de los pacientes según el calcidiol considerando el grado de obesidad y la presencia o ausencia de SM.

IMC (Kg/m ²)	No SM			SM		
	Normal	Insuficiente	Déficit	Normal	Insuficiente	Déficit
25-29,9	22,9%	14,8%	0,7%	2,2%	8,7%	0,0%
30 -34,9	18,2%	8,4%	2,0%	6,5%	23,9%	0,0%
35-39,9	6,7%	6,4%	2,0%	6,5%	6,5%	2,2%
> 40	3,0%	6,1%	8,8%	6,5%	10,9%	26,1%
Total	50,8%	35,7%	13,5%	21,7%	50,0%	28,3%

Figura 1: Distribución de los pacientes según los grupos de calcidiol en los diferentes grados de obesidad:

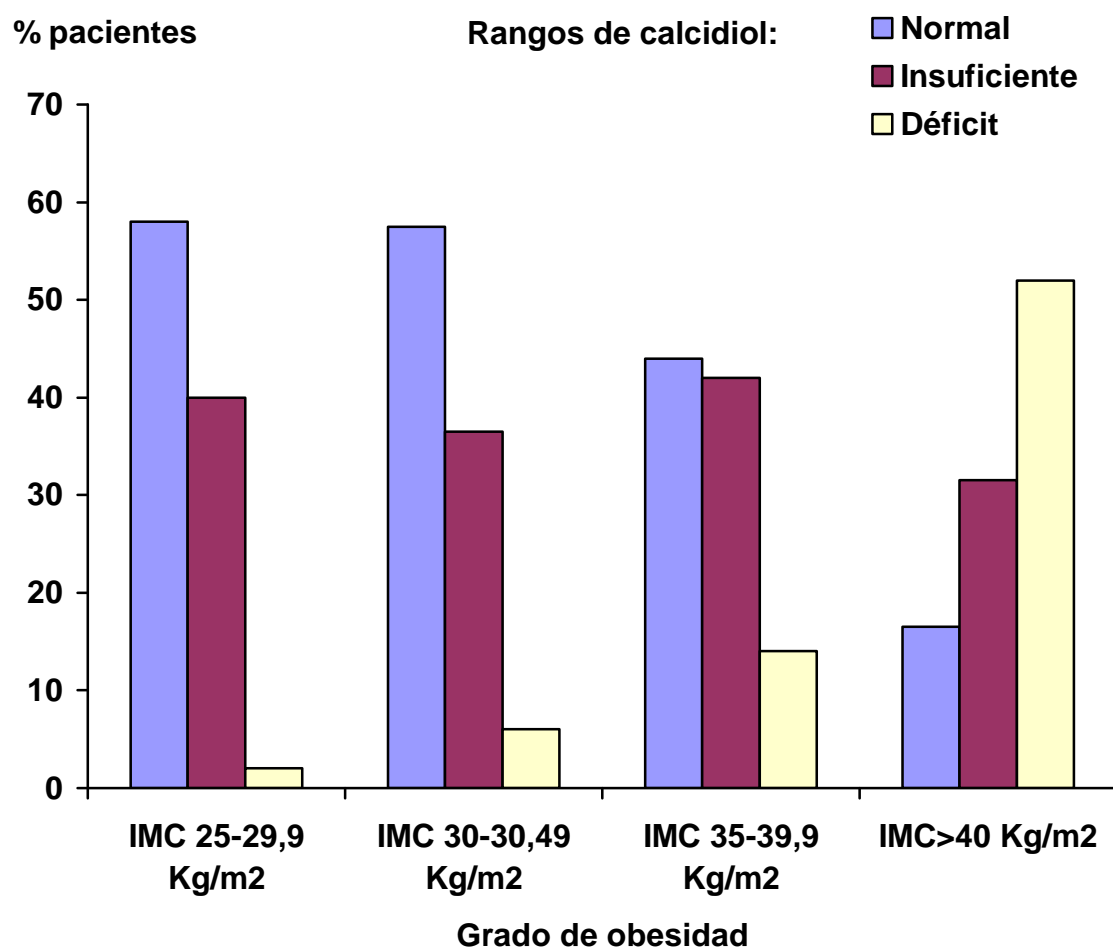


Figura 2a: Distribución de los pacientes sin SM según la presencia o no de hipovitaminosis D en los diferentes grados de obesidad:

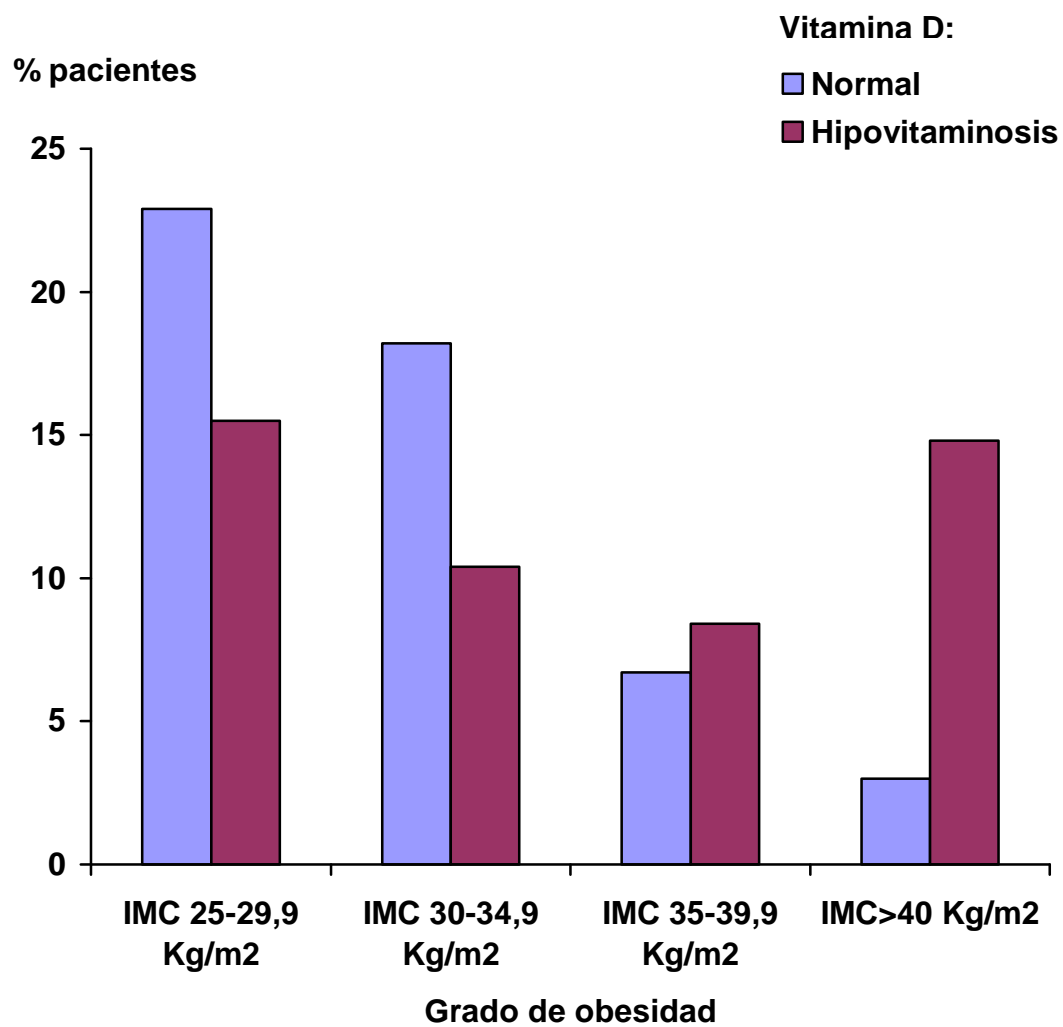


Figura 2b: Distribución de los pacientes con SM según la presencia o no de hipovitaminosis D en los diferentes grados de obesidad:

