



Universidad del Desarrollo
Universidad de Excelencia

**ESTADO NUTRICIONAL DE LA VITAMINA D Y SU RELACIÓN CON LA
RESISTENCIA A LA INSULINA EN ADULTOS**

POR:

**MANUEL ANTONIO MELO DOSPITAL
CAMILA FERNANDA VALLE SEPÚLVEDA**

Tesis presentada a la Facultad de Ciencias de la Salud de la Universidad del
Desarrollo para optar al grado académico de Licenciado/a en Nutrición y
Dietética.

DOCENTES GUÍAS:

**NUTRICIONISTA, MAGÍSTER EN NUTRICIÓN, ELIZABETH VENEGAS
BIÓLOGA, MAGÍSTER Y DOCTORA EN NUTRICIÓN, DIAMELA CARÍAS**

**Junio, 2021
CONCEPCIÓN**

AGRADECIMIENTOS

Agradecer de forma especial a nuestra principal docente guía la profesora Diamela Carías, la cual nos entregó todas las herramientas necesarias para llevar a cabo la presente tesis, fue un pilar fundamental junto con la profesora Elizabeth Venegas para lograr finalmente el éxito alcanzado. Agradecer también a cada uno de los docentes que formaron parte de nuestra enseñanza a lo largo de esta carrera, tanto en el ámbito teórico como práctico, siempre tratando de desarrollar nuestro potencial al máximo. Finalmente, agradecer a nuestras familias por el apoyo brindado a lo largo de este camino y por confiar plenamente en nosotros.

ÍNDICE

RESUMEN	3
INTRODUCCIÓN	4
PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	6
MARCO TEÓRICO	7
1. Vitamina D	7
2. Resistencia a la insulina	13
3. Relación entre la vitamina D y la resistencia a la insulina	14
HIPÓTESIS	18
OBJETIVOS	19
MATERIALES Y MÉTODOS	20
Diseño de investigación	20
Definición de las variables	20
Unidad de análisis	20
Recolección de datos	21
Plan de análisis	24
RESULTADOS	25
DISCUSIÓN	35
CONCLUSIÓN	35
REFERENCIAS	36

RESUMEN

Introducción: La deficiencia de vitamina D y la resistencia a la insulina tiene una gran prevalencia en la sociedad. Algunos estudios sugieren una asociación negativa entre la estimulación de las células pancreáticas y los niveles deficitarios de vitamina D. En otros, los pacientes con prediabetes e hipovitaminosis D, suplementados con altas dosis de vitamina D, aumentan la sensibilidad de la insulina y disminuye el riesgo de progresión a diabetes. Es por esto que hemos recurrido a la literatura para evaluar la relación entre el estado nutricional de la vitamina D y la resistencia a la insulina en la población adulta. **Objetivo:** Determinar la relación que existe entre el estado nutricional de la vitamina D y la resistencia a la insulina en adultos. **Materiales y métodos:** Se realizó una revisión narrativa, mediante una búsqueda exhaustiva en las siguientes bases de datos PubMed, Google Scholar. Se incluyeron artículos primarios que cumplieran con los criterios de inclusión, en los cuales se evaluaba el efecto que tenía la vitamina D sobre los diferentes parámetros relacionados con la resistencia a la insulina en adultos. Las variables analizadas fueron: el estado nutricional de la vitamina D, definida como deficiente, inadecuado y adecuado, presencia o no de resistencia a la insulina, dosis de vitamina D y tiempo de suplementación. **Resultados:** Se seleccionaron un total de 6 ensayos clínicos para incluirlos en la revisión narrativa. Estos estudios mostraron mayoritariamente, una relación significativa positiva entre el estado de la vitamina D y la resistencia a la insulina, donde niveles bajos de vitamina D podrían influir en la progresión hacia la diabetes y complicar los parámetros de resistencia a la insulina como el HOMA, glucosa en sangre en ayunas y HbA1c. **Conclusión:** Los hallazgos de esta revisión narrativa parecen apoyar una relación entre los niveles de vitamina D y la resistencia a la insulina, mejorando la sensibilidad a la insulina y reduciendo la tasa de progresión hacia la DM2. Sugiriendo que la mantención de niveles óptimos de vitamina D pueden prevenir la resistencia a la insulina y sus consecuencias.

Palabras clave: resistencia a la insulina, vitamina D, Diabetes, HOMA

INTRODUCCIÓN

La vitamina D es un micronutriente que corresponde al grupo de las vitaminas liposolubles; varios expertos creen que la vitamina D (especialmente con actividades biológicas de $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$), debe considerarse una hormona en lugar de una de las vitaminas nutricionales convencionales (1). Está encargada de la regulación de los niveles de calcio y fósforo en sangre, regulación del sistema inmune, favorece el crecimiento y mineralización ósea, modula la secreción y sensibilidad de la insulina (1). Se puede adquirir mediante su principal fuente que es la exposición solar, de forma secundaria a través de la dieta en su forma de D_3 (colecalfiferol) de origen animal y D_2 (ergocalciferol) de origen vegetal y/o suplementación (2).

Actualmente, la deficiencia de vitamina D se ha vuelto algo común en la población mundial. El estado nutricional de esta vitamina en un individuo puede variar según el tiempo de exposición solar de la persona, el clima, el origen étnico, la ubicación geográfica y los valores estándar de laboratorio que se consideran como normal, deficiente e insuficiente (3). Por otro lado, la deficiencia de vitamina D, se ha visto relacionada con la patogénesis de varias enfermedades metabólicas tales como la resistencia a la insulina, diabetes, además de la obesidad (4).

Ahora bien, muchos países informan prevalencias muy altas de bajos niveles de vitamina D. Se han informado estimaciones de la prevalencia de niveles de

25 (OH) D <50 nmol/L (o 12 ng/ml) de 24% (EE. UU), 37% (Canadá) y 40% (Europa) (5). En Chile, la Encuesta Nacional de Salud (ENS) 2016-2017 encontró que un 84% de las mujeres entre 15 y 49 años posee niveles insuficientes de vitamina D, incluso, un 13% de ellas presenta un déficit severo. Entre los adultos mayores, la situación es peor: solo el 13,4% tiene un nivel aceptable (6).

Algunos estudios sugieren una asociación negativa entre la estimulación de las células pancreáticas y los niveles deficitarios de vitamina D, ya que al parecer puede modificar la sensibilidad y la secreción de insulina en las células pancreáticas y así, la regulación de los niveles de glucosa en sangre (2).

Por otra parte, en estudios recientes se ha observado que en pacientes con prediabetes e hipovitaminosis D, la suplementación con altas dosis de vitamina D, aumenta la sensibilidad de la insulina y disminuye el riesgo de progresión a diabetes (7).

Respecto a lo anterior, existe la necesidad de recurrir a la literatura para evaluar la relación entre el estado nutricional de la vitamina D y la resistencia a la insulina en la población adulta.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuál es la relación entre el estado nutricional de la vitamina D y la resistencia a la insulina en adultos?

MARCO TEÓRICO

1. Vitamina D

1.1 Definición y funciones

La vitamina D es un micronutriente que pertenece al grupo de las vitaminas liposolubles, pero debido a sus múltiples funciones más que una vitamina es considerada una hormona (8). Hay dos formas principales de obtención de esta vitamina, en forma de D₂ (ergocalciferol) en alimentos de origen vegetal, y en su forma de vitamina D₃ (colecalfiferol), de origen animal, donde más del 90% de esta vitamina a nivel sistémico está dada por la exposición solar y alrededor del 10% de los alimentos (1).

Si hablamos de la dieta, la vitamina D₃ es especialmente abundante en productos animales, como los pescados grasos (arenque, salmón o sardina), también se encuentra en aceites de hígado de pescado como el de hígado de bacalao. Además en los huevos, carne bovina, mantequilla y los aceites vegetales contienen pequeñas cantidades de vitamina D₃ (8). En la tabla 1 se presenta el contenido de vitamina D de las principales fuentes alimentarias.

Su principal acción biológica es el transporte activo de calcio y fósforo a través del intestino, por lo que su déficit prolongado se asocia a raquitismo en niños y osteomalacia en adultos. No solo se le atribuyen funciones asociadas al metabolismo óseo, sino que también presenta efectos extra esqueléticos de suma importancia, como la estimulación del crecimiento celular y maduración,

inhibición de la producción de renina, modulación de los linfocitos, estimulación de la secreción de insulina, etc (9). Es por eso, que su deficiencia se asocia como factor de riesgo para sufrir ciertas enfermedades como, algunos tipos de cánceres, procesos autoinmunes, enfermedades infecciosas, cardiovasculares, hipertensión, diabetes, entre otras (10).

Tabla 1. Contenido en vitamina D de las principales fuentes ($\mu\text{g}/100\text{g}$) (8)

Pescado	
Pescado graso	Trazas - 27,00
Salmón	16,00
Arenque	27,00
Anguila	20,00
Carne y productos cárnicos	
Hígado	0,2 - 1,1
Huevos	
Completos	1,75
Yema	4,94
Grasas y aceites	
Mantequilla	1,00 - 3,00
Aceite de hígado de bacalao	330,00

1.2 Metabolismo de la vitamina D

Las formas de obtener la vitamina D son: la síntesis endógena posterior a la exposición al sol y/o de forma oral mediante la alimentación en su forma de D_3 (colecalfiferol) de origen animal y D_2 (ergocalciferol) de origen vegetal y/o suplementación. Durante la exposición del sol, los rayos UVB traspasan la piel

donde el precursor 7-dehidrocolesterol se transforma en vitamina D, para después unirse a su transportador VDBP o GC-Globulina para así poder circular en la sangre y ser llevada para su almacenamiento en los adipocitos o para transformarse en su forma activa (2,8).

La absorción de la vitamina D oral ocurre en la zona del duodeno e íleon, donde es absorbida con las grasas, por lo cual es necesaria la presencia de ácidos biliares (8). Después de traspasar la barrera intestinal se une a quilomicrones o por lipoproteínas y es transportada al hígado (2).

Se producen dos pasos para poder activar esta vitamina. El primer paso es la hidroxilación de la vitamina en el hígado mediante la enzima D-25 hidroxilasa, obteniendo así 25 (OH) D (Calcidiol). La segunda hidroxilación se lleva a cabo principalmente en los riñones, aunque la enzima está presente en los adipocitos, macrófagos y células β -pancreáticas en donde se podrá manifestar, el segundo paso para poder obtener su forma activa (2).

La excreción de metabolitos de vitamina D es por vía de la bilis, aunque una pequeña parte es excretada por la orina. El principal depósito-almacén corporal de la vitamina D es el plasma que es mediada por la DBP (D-Binding Protein), sin embargo, en situaciones de exceso de vitamina D será almacenada en el tejido adiposo (8).

1.3 Evaluación del estado nutricional de la vitamina D

Debido a que la principal fuente de esta vitamina es la derivada de la síntesis endógena en la piel, la determinación de los requerimientos o del aporte recomendado para la población se vuelven difíciles de estimar, ya que cuando la radiación solar es suficiente la vitamina D exógena se vuelve innecesaria. Además, los requerimientos de esta varían de acuerdo a factores como la ingesta de calcio y fósforo, edad, sexo, tiempo de exposición solar de la persona, el clima, el origen étnico, la ubicación geográfica, entre otros (5).

La 25 (OH) D sérica se considera el mejor marcador para evaluar el estado de la vitamina D, presenta una vida media larga de 10-19 días y que refleja de forma fiable las fracciones libres de los metabolitos de la vitamina D (5,10). El estado de 25 (OH) D es fundamental para la salud, ya que es el sustrato para formar $1,25\text{ (OH)}_2\text{ D}_3$ o calcitriol (10).

Las concentraciones séricas de 25 (OH) D se informan tanto en nanomoles por litro (nmol / L) como en nanogramos por mililitro (ng / mL). Un nmol / L es igual a 0,4 ng / mL y 1 ng / mL es igual a 2,5 nmol / L. Por otra parte, la evaluación del estado de vitamina D midiendo las concentraciones séricas de 25 (OH) D se ve afectada por la considerable variabilidad de los ensayos disponibles utilizados por los laboratorios que realizan los análisis. En consecuencia, los resultados pueden ser interpretados de manera errónea como altos o bajos, dependiendo del método utilizado y del laboratorio (11).

Los investigadores no han identificado aún cuales son las concentraciones séricas precisas de 25 (OH) D relacionadas como deficientes, adecuadas para la salud ósea y salud en general. La Sociedad Endocrina declaró que, para la práctica clínica, es necesaria una concentración sérica de 25 (OH) D de más de 75 nmol/L (30 ng/ml) para maximizar el efecto de la vitamina D en el metabolismo del calcio, los huesos y los músculos (11). Un comité de expertos de la Junta de Alimentos y Nutrición de la Academia Nacional de Ciencia, Ingeniería y Medicina de los EE.UU., recomienda para definir el estado nutricional de la vitamina D, las concentraciones de 25 (OH) D que se muestran en la tabla 2 (11).

Tabla 2. Concentraciones séricas de 25-hidroxivitamina D (25 (OH) D) y salud (11)

mmol/L	ng/mL	Estado de salud
< 30	< 12	Asociado con la deficiencia de vitamina D, que puede provocar raquitismo en bebés y niños y osteomalacia en adultos
30 hasta < 50	12 hasta < 20	Generalmente considerado inadecuado para los huesos y la salud general en individuos sanos
≥ 50	≥ 20	Generalmente se considera adecuado para los huesos y la salud general en individuos sanos
> 125	> 50	Vinculado a posibles efectos adversos, particularmente a >150 nmol / L (> 60 ng / mL)

A nivel mundial, las tasas de prevalencia de la deficiencia grave de vitamina D, definida como 25 (OH) D <30 nmol/L (o 12 ng/ml), son de 5,9% (EE.UU), 7,4% (Canadá) y 13% (Europa). Se ha informado estimaciones de la prevalencia de niveles de 25 (OH) D < 50 nmol/L (o 20 ng/ml) como 24% (EE. UU.), 37% (Canadá) y 40% (Europa). Esto puede variar según la edad, con

niveles más bajos en la infancia y los ancianos, y también afectaría la etnia de la persona, siendo los europeos caucásicos los que muestran tasas más bajas de déficit en comparación con las personas no blancas. (5)

La situación en Chile, reflejada mediante la Encuesta Nacional de Salud (ENS) 2016-2017 encontró que un 84% de las mujeres entre 15 y 49 años posee niveles insuficientes de Vitamina D, incluso, un 13% de ellas presenta un déficit severo. Entre los adultos mayores, la situación es peor: solo el 13,4% tiene un nivel aceptable (6). Por otro lado, de acuerdo a la Encuesta Nacional de Consumo Alimentario (ENCA), sólo un 17% de los encuestados cumple con las recomendaciones de consumir pescado 2 veces por semana, lo cual refleja en gran medida la baja ingesta de vitamina D. Por otro lado, el Estudio Latinoamericano de Nutrición y Salud (ELANS) desarrollado gracias a las filiales de ILSI (International Life Sciences Institute), señala que la ingesta de vitamina D no supera las 150 UI, mientras que la recomendación de la IOM (Institute of Medicine), es de 600 UI para adultos y niños mayores de un año (6).

2. Resistencia a la insulina

La resistencia a la insulina (RI) se identifica como una respuesta biológica alterada a la estimulación por insulina de los tejidos diana, principalmente el hígado, músculos y el tejido adiposo. En la resistencia a la insulina se ve modificado el transporte de glucosa a las células, lo que da como resultado un aumento compensatorio en la producción de insulina de las células beta y la

hiperinsulinemia (12). La deficiente señalización de insulina es causada por diferentes alteraciones, incluyendo mutaciones y/o modificaciones postraduccionales de los receptores, o de los sustratos del receptor de insulina (13).

El exceso de insulina circulante se asocia con aumento del tejido adiposo, sobrepeso u obesidad, y puede prolongar el estado de resistencia a la insulina, ya que el páncreas al mantener una elevada secreción de la hormona puede provocar el agotamiento de los receptores celulares de insulina, más rápido de lo que pueden ser reemplazados (14). Si este proceso es constante puede agravar la actividad de las células beta en la secreción de niveles adecuados de insulina, lo que resulta en una hiperglicemia (12). Si esta hiperglucemia se prolonga, va a ejercer un efecto tóxico en todas las células, incluidas las de los tejidos sensibles a la insulina. Por un lado, la respuesta deficiente a la insulina en adipocitos contribuye a una mayor liberación de ácidos grasos libres en la circulación, donde son captados principalmente por el hígado. A su vez, la hiperglucemia crónica conduce a la sobreproducción de radicales libres y formación de estrés oxidativo (15).

3. Relación entre la vitamina D y la resistencia a la insulina

La vitamina D parece aumentar directamente la sensibilidad y la secreción de insulina, a través de diferentes mecanismos. Considerando la importancia de la inflamación crónica de bajo grado en el síndrome metabólico, la obesidad y la diabetes, muchos autores plantearon la hipótesis de la participación de este

nutriente/hormona en la patogenia de estas enfermedades (16). Además, tanto VDR (receptor de calcitriol) como CYP27B1 (enzima que cataliza la hidroxilación del calcifediol a calcitriol) se expresan en las células β pancreáticas. Por tanto, la acción de la vitamina D en las células β pancreáticas parece ejercerse directamente a través de la unión de la vitamina D al VDR (2). De esta forma, las células β estimulan el gen del receptor de insulina, mejorando la respuesta de insulina al transporte de glucosa (17).

Al ser unos de los mayores reguladores de la homeostasis de calcio, la vitamina D mejora la secreción de insulina gracias a la activación de calcio dependientes endopeptidasas (18). Existe un efecto potencial de la vitamina D en la estimulación de la sensibilidad de la insulina por la regulación de calcio intracelular en los tejidos diana de insulina, además hay una excitación del receptor delta activado por el proliferador de peroxisoma (PPAR α), un factor de transcripción involucrado en el metabolismo de ácidos grasos en el músculo esquelético y tejido adiposo (19).

Varios estudios han informado de la asociación que tiene la 25 (OH) D con la función de las células β e IR en pacientes prediabéticos y con DM2. Está asociación también se vió en personas sanas y tolerantes a la glucosa. Sin embargo, el mecanismo exacto a través del cual la 25 (OH) D afecta el desarrollo y la progresión de la RI y DM2 no se comprende del todo ya que para eso se necesita una mayor exploración en estudios basados en la

población, puesto que la relación de los metabolitos de la vitamina D con la diabetes difiere en diferentes grupos raciales (17).

A continuación, se describirán los resultados de algunas investigaciones que muestran el efecto del estado nutricional deficiente de la vitamina D con la resistencia a la insulina.

En un ensayo realizado en Italia (2018), doble ciego, aleatorizado y controlado con placebo, se estudiaron a 18 voluntarios que no eran diabéticos y deficientes en vitamina D, con un IMC > 25 kg/mt², con una dieta hipocalórica + colecalciferol oral a 25.000 UI/ semana o placebo durante un periodo de 3 meses. Los resultados mostraron que la suplementación con vitamina D, en combinación con una intervención dietética, afecta de forma favorable la sensibilidad a la insulina y la composición corporal, al menos en sujetos con deficiencia de vitamina D con obesidad cuyos niveles de vitamina D aumentan significativamente después del tratamiento (20).

En un estudio caso control realizado en la Symbiosis School of Biological Sciences, Symbiosis International (2019), se recolectaron muestras de sangre en ayunas de 180 participantes con y sin DM2 de ambos sexos de 30 a 50 años. Se analizó la relación entre concentración de 25 (OH) D sérica, insulina plasmática en ayunas, glucosa en ayunas, HbA1c, perfil lipídico, sensibilidad a la insulina y funcionalidad de las células B. La concentración de 25 (OH) D se asoció negativamente con la edad, presión arterial, glucosa en ayunas,

HbA1c, índice glucosa y triglicéridos, HOMA-IR, la duración de la DM2. Por otra parte, se asoció positivamente con HOMA-B y el índice de comprobación de la sensibilidad insulínica, además, se encontró que a menor concentración de 25 (OH) D hay mayor probabilidad de padecer DM2. Estos resultados recomiendan que niveles adecuados de 25 (OH) D puede prevenir el desarrollo de RI y el posterior avance de la DM2 (17).

Un estudio realizado por Moliné et al. de tipo descriptivo correlacional, de corte transversal, en Venezuela (2017), buscó determinar los niveles de vitamina D sérica y establecer una relación con los indicadores de adiposidad y resistencia a la insulina en mujeres posmenopáusicas entre 45 y 70 años, clasificadas de acuerdo a su estado nutricional en normopeso, sobrepeso y obesidad. Igualmente, se determinó el nivel de adiposidad y la distribución de la grasa corporal. Posteriormente, se clasificaron según los valores del índice HOMA en resistentes o no a la insulina y según los valores séricos de vitamina D en deficientes ≤ 20 ng/mL; insuficientes, entre 21 y 29 ng/mL y suficientes ≥ 30 ng/mL. Donde, los resultados mostraron que las concentraciones séricas de esta vitamina no mostraron relación significativa con la obesidad, ni con la resistencia a la insulina en la muestra evaluada (21).

Un estudio realizado en Egipto por Hetta y col. en 2019, analizó los niveles de vitamina D entre pacientes obesos con prediabetes recién detectada (n= 101), comparado con un grupo control sano (n= 50). Se estudió la relación entre el nivel sérico de la vitamina D y algunos parámetros antropométricos. Los

resultados indicaron, una alta prevalencia de deficiencia de vitamina D entre los pacientes pre-diabéticos obesos. Además, existe un mayor riesgo de desarrollar prediabetes en adultos con niveles deficitarios de vitamina D (18).

HIPÓTESIS

Un estado nutricional deficiente de la vitamina D se asocia con resistencia a la insulina en adultos.

OBJETIVOS

Objetivo General

Determinar la relación que existe entre el estado nutricional de la vitamina D y la resistencia a la insulina en adultos.

Objetivos Específicos

- Establecer si hay diferencia en el estado nutricional de la vitamina D entre adultos con o sin resistencia a la insulina.
- Conocer el efecto de la suplementación con vitamina D sobre la resistencia a la insulina en adultos.
- Definir los mecanismos implicados en la asociación entre el estado nutricional de la vitamina D y la resistencia a la insulina en adultos.

MATERIALES Y MÉTODOS

Diseño de investigación

Se realizará una revisión narrativa, que consiste en revisar la literatura existente, que busca resumir o sintetizar lo que se ha escrito sobre un tema en particular, pero no busca la generalización o el conocimiento acumulativo de lo que se revisa. Su propósito principal es proporcionar al lector una base completa para comprender el conocimiento actual y resaltar la importancia de las nuevas investigaciones (23). En este sentido, se recurrió a la literatura para determinar la relación que existe entre el estado nutricional de la vitamina D y la resistencia a la insulina en adultos.

Definición de las variables

Las variables de estudio que se definieron fueron: 1) el estado nutricional de la vitamina D, definida como deficiente, inadecuado y adecuado, 2) presencia o no de resistencia a la insulina, 3) dosis de vitamina D y tiempo de suplementación.

Unidad de análisis

La unidad de análisis correspondió a todos los artículos primarios en los que se evaluó el estado nutricional de la vitamina D y la relación con la resistencia a la insulina en adultos.

Criterios de selección

1. Criterios de Inclusión:

- a. Estudios primarios que incluyen individuos con presencia de resistencia a la insulina y deficiencia de Vitamina D.
- b. Estudios primarios que incluyen adultos y adultos mayores, de uno u otro sexo con IR y deficiencia de vitamina D.
- c. Estudios primarios con antigüedad máxima de 5 años.
- d. Estudios primarios incluyen individuos sanos, pero también con diabetes tipo 2 o prediabetes, así como aquellos que presentan sobrepeso u obesidad.

2. Criterios de Exclusión:

- a. Estudios primarios que incluyan mujeres embarazadas o en periodo de lactancia.
- a. Uso de medicamentos que puedan afectar el metabolismo de la vitamina D.

Recolección de datos

Se recopiló una variedad de estudios en diferentes bases de datos mediante una búsqueda exhaustiva, la cual incorporó las siguientes palabras clave: insulin resistance, vitamin D, diabetes, HOMA. Todas estas palabras clave fueron previamente verificadas con los descriptores en ciencias de la salud.

Se realizó una búsqueda en las bases de datos, PubMed, Google scholar, con los siguientes términos y operadores booleanos [[[insulin resistance] AND [vitamin D]] AND [diabetes]] AND [HOMA], la cual entregó 256 resultados. Posteriormente, se aplicó el filtro en los últimos 5 años, estudio en humanos, la cual entregó 83 resultados. Tras analizar los resúmenes y los títulos de los distintos estudios encontrados en las diferentes bases de datos, se seleccionó un total de 10 artículos. Una vez definidos, se eligieron 6 ensayos que cumplieran con los criterios de inclusión señalados (figura 1).

Plan de análisis

Se resumieron los estudios primarios incluidos en la revisión y se analizaron y discutieron los hallazgos más importantes, para poder responder a la pregunta de investigación. Igualmente se incluyó una tabla resumen que consideró, autor, año, país, diseño del estudio, variables y resultados claves de los artículos seleccionados.

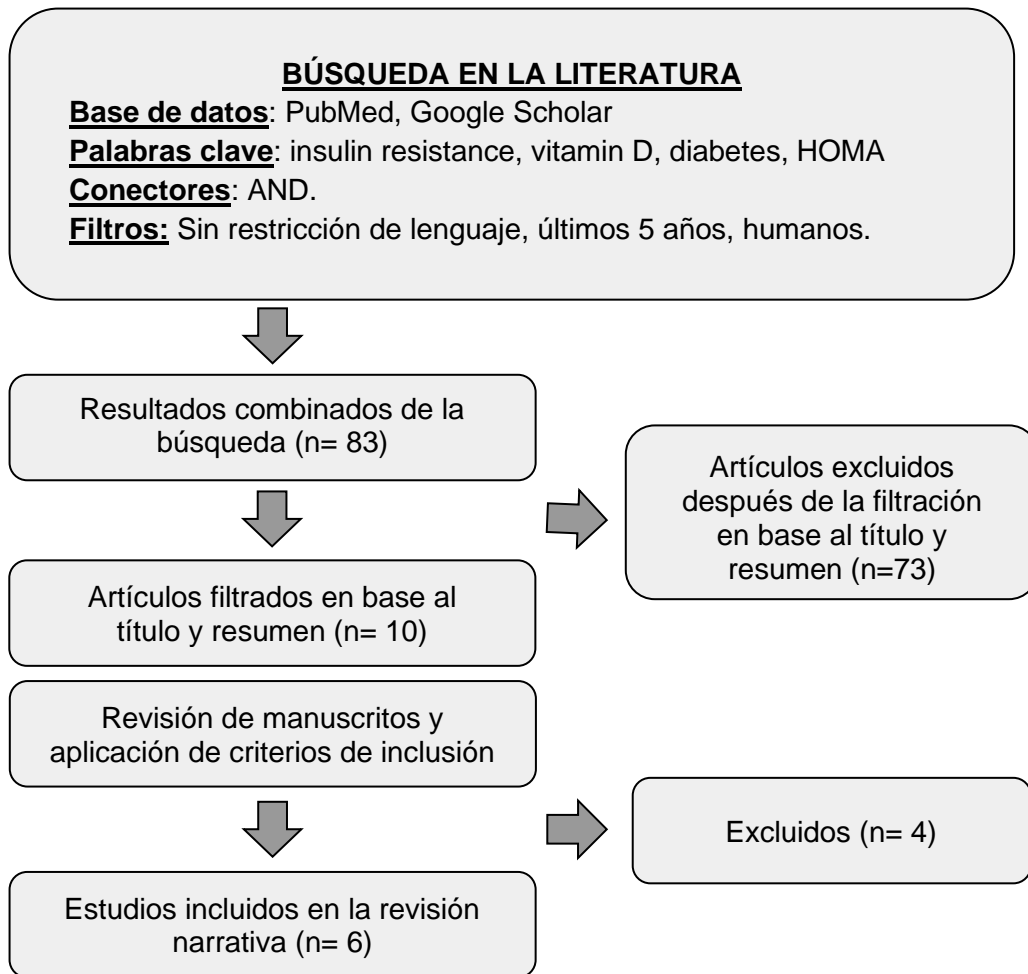


Figura 1. Selección de los artículos para revisión narrativa.

RESULTADOS

A continuación, se describen 6 artículos primarios que formaron parte de la revisión. En la tabla 3, se presenta un resumen de las características de dichos estudios, así como los resultados más importantes. De todos los estudios seleccionados, 3 eran estudios transversales correlacionales, 2 eran controlados aleatorizados y 1 correspondía a un caso control, en los cuales se evaluó el estado nutricional de la vitamina D y su relación con la resistencia a la insulina en adultos.

En un ensayo realizado en Italia (2018), doble ciego, aleatorizado y controlado con placebo, se estudiaron a 18 voluntarios que no eran diabéticos y deficientes en vitamina D, con un IMC > 25 kg/mt², con una dieta hipocalórica + colecalciferol oral a 25.000 UI/ semana o placebo durante un periodo de 3 meses. De estos, 9 participantes recibieron el suplemento de vitamina D y los otros 9, el placebo. Las características basales fueron comparadas en ambos grupos, donde los niveles de vitamina D séricos fueron similares para ambos grupos al igual que la sensibilidad a la insulina (20).

Después de 3 meses de intervención, con dieta hipocalórica + colecalciferol o placebo, el peso corporal disminuyó de forma significativa en ambos grupos (vitamina D: 27,5%, placebo: 210%); mientras que no se observaron otras diferencias entre los grupos. El 75% de los sujetos en el grupo de vitamina D logró una mejora del 20% en la sensibilidad a la insulina, frente al 33,3% en el grupo de placebo. Sin embargo, la mejora en la sensibilidad a la insulina

lograda en el grupo suplementado no fue significativa en comparación con el grupo placebo. Solo el 60% de los sujetos en el grupo de vitamina D alcanzaron la concentración sérica objetivo de 25 (OH) D de 75 nmol / L después del tratamiento (20).

En un estudio caso control realizado en la Symbiosis School of Biological Sciences, Symbiosis International, Pune (2019), se recolectaron muestras de sangre en ayunas de 90 pacientes sanos y 90 pacientes con DM2 de ambos sexos de 30 a 50 años. Se analizó la concentración de 25 (OH) D sérica, insulina plasmática en ayunas, glucosa en ayunas, HbA1c y perfil lipídico; además, se evaluó la resistencia y la sensibilidad a la insulina mediante el índice de glucosa y triglicéridos, HOMA IR, el índice de comprobación de la sensibilidad insulínica y la función de las células beta mediante el HOMA-B (17).

Los resultados fueron que el 40% del grupo control tenía una deficiencia de vitamina D y un 70% en el grupo de pacientes con DM2. La concentración de 25 (OH) D se asoció de forma negativa con la edad, presión arterial, glucosa en ayunas, HbA1c, índice glucosa y triglicéridos, HOMA-IR y la duración de la DM2 y se asoció positiva con HOMA-B y el índice de comprobación de la sensibilidad insulínica. Adicionalmente, los pacientes con deficiencia severa de 25 (OH) D (<10 ng/ml) tenían 39 veces más probabilidades de tener DM2, mientras que aquellos con deficiencia moderada (10-19 ng/ml) e insuficiencia (20-29 ng/ml) tenían 16 veces y 13 veces más probabilidades de desarrollar

DMT2. Estos hallazgos sugieren que la óptima concentración de 25 (OH) D puede prevenir el desarrollo de RI y el posterior avance de la DM2, respectivamente (17).

Un estudio realizado por Moliné et al. de tipo descriptivo correlacional, de corte transversal, en Venezuela (2017), buscó determinar los niveles de vitamina D sérica y establecer una relación con los indicadores de adiposidad y resistencia a la insulina en mujeres posmenopáusicas entre 45 y 70 años, clasificadas de acuerdo a su estado nutricional en normopeso, sobrepeso y obesidad. Igualmente, se determinó el nivel de adiposidad y la distribución de la grasa corporal. Posteriormente, se clasificaron según los valores del índice HOMA en resistentes o no a la insulina y según los valores séricos de vitamina D en deficientes ≤ 20 ng/mL; insuficientes, entre 21 y 29 ng/mL y suficientes ≥ 30 ng/mL (21).

Los resultados arrojaron que el 39,29% de las mujeres posmenopáusicas evaluadas mostró resistencia a la insulina, siendo mayor la prevalencia en aquellas con obesidad abdominal. Se encontraron correlaciones positivas y significativas entre el índice HOMA y el IMC, la CC y el %GC, indicando que aumentos en los valores del IMC, CC y el %GC, se asociaron con un aumento proporcional en los valores de HOMA. Luego de clasificar a las participantes de acuerdo a los valores séricos de la vitamina D, se obtuvo una prevalencia de deficiencia de esta vitamina del 25%. Adicionalmente, un 36,9% presentó valores insuficientes de vitamina D, pudiendo considerarse un grupo de riesgo

nutricional. No se encontró una asociación significativa entre los indicadores de adiposidad con los niveles de vitamina D, no se observaron diferencias significativas en la prevalencia de hipovitaminosis D, ni en la concentración de 25 (OH) D sérica promedio, al clasificar la muestra según los valores del IMC, el porcentaje de grasa o la CC. Tampoco se encontraron diferencias significativas en las concentraciones séricas de vitamina D, entre las mujeres con o sin resistencia a la insulina de acuerdo con los valores de HOMA (21).

Otro estudio transversal realizado en Irán (2021), con una muestra total de 2160 participantes reclutados al azar, donde 1057 (48,9%) eran mujeres y 1103 (51,1%) hombres. Se realizó un ayuno de 12 horas y luego se midieron los niveles de vitamina D, glucosa plasmática en ayunas e insulina. Posteriormente se calcularon los niveles de glucosa e insulina, 2 horas post consumo de 75 g de glucosa, además, se utilizó el HOMA IR y HOMA B para cuantificar la resistencia de la insulina y la actividad de las células beta, respectivamente (22).

Los resultados indicaron una relación inversa entre la concentración de vitamina D y la edad, es decir, el riesgo de deficiencia de esta vitamina aumenta con la edad. Además, los resultados reflejaron una correlación directa entre la deficiencia de vitamina D y el IMC y la circunferencia de cintura. Por otra parte, se encontró una correlación negativa significativa entre la glucemia en ayunas y el nivel de vitamina D en pacientes con deficiencia de vitamina D moderadas y graves. Se encontró que los niveles de vitamina D

tienen una correlación inversa con la resistencia a la insulina en ayunas, glucosa e insulina en sangre postprandial (2 horas) y el HOMA2-IR. Sin embargo, no se encontró relación significativa con el índice de HOMA-B en este estudio. Asimismo, este estudio revela que un porcentaje considerable de los participantes (>50%) tiene un nivel más bajo que el punto de corte para los niveles plasmáticos de la vitamina D (22-24 nmol); por lo tanto, es necesario asegurar niveles adecuados de vitamina D, para prevenir la resistencia a la insulina y sus consecuencias (22).

Un estudio realizado en Egipto por Hetta y col. en 2019, analizó los niveles de vitamina D entre pacientes obesos con prediabetes recién detectada (n= 101), comparado con un grupo control sano (n= 50). Se estudió la relación entre el nivel sérico de la vitamina D y algunos parámetros antropométricos. Se recolectaron muestras de sangre en ayunas, se midieron los niveles plasmáticos de HbA1C, y la RI se calculó mediante la evaluación del modelo de homeostasis de la resistencia a la insulina (HOMA-IR). El riesgo de deficiencia de vitamina D se categorizó usando el criterio de la Sociedad Estadounidense de Endocrinología, utilizando el nivel sérico circulante de 25-Hidroxivitamina D (25 (OH) D), donde deficiencia corresponde a <20 ng/ml, insuficiencia entre 21-29 ng/ml y suficiencia > 29 ng/ml (18).

Los resultados indicaron, una alta prevalencia de deficiencia de vitamina D entre los pacientes pre-diabéticos obesos correspondiente al 32,7%, seguido de un 40,6% con insuficiencia de vitamina D y un 26,7% con suficiencia de

vitamina D; el grupo de pacientes pre-diabéticos obesos mostró una correlación inversa negativa entre el estado de la vitamina D y algunos parámetros antropométricos como: IMC, glucosa en sangre en ayunas, HOMA IR y HbA1C, indicando que, al estar estos parámetros aumentados peor se encontraban los niveles de vitamina D. En conclusión, existe un mayor riesgo de desarrollar prediabetes en adultos con niveles deficitarios de vitamina D (18).

Un ensayo clínico aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo realizado en Irán (2019), evaluó el efecto de la suplementación con altas dosis de vitamina D₃ sobre la resistencia a la insulina y la incidencia de diabetes en 162 pacientes adultos (18-80 años) con prediabetes e hipovitaminosis (niveles < 30 ng/dl), los cuales se asignaron al azar para recibir una dosis de 50.000 UI de vitamina D₃ (n= 81) o placebo (n= 81) en un periodo de seguimiento de 6 meses. Se les midió el peso, talla y la circunferencia abdominal, presión arterial, glucosa en ayunas, niveles séricos de 25 (OH) D, insulina y calcio, y se repitió la prueba de tolerancia a la glucosa (OGTT) en cada visita de seguimiento. Los resultados indicaron que, en el grupo suplementado con vitamina D mejoró la sensibilidad de la insulina, el HOMA-IR disminuyó significativamente y hubo una pequeña disminución de insulina sérica en ayunas y OGTT después de los 6 meses de suplementación (7).

No se encontraron diferencias en el IMC, circunferencia de cintura y el nivel de calcio sérico, entre los participantes que tomaron el suplemento, y aquellos

que recibieron el placebo. Además, este estudio demostró que la suplementación de vitamina D en pacientes con cualquier nivel de intolerancia a la glucosa y/o hipovitaminosis D, disminuye la progresión a diabetes. Igualmente, los resultados mostraron que una suplementación de dosis altas de vitamina D₃ en pacientes con prediabetes e hipovitaminosis pueden mejorar la sensibilidad de la insulina y reducir la tasa de progresión hacia la diabetes (7).

Tabla 3. Características de los estudios incluidos en la revisión.

Referencia	Diseño de estudio	Participantes	Variables	Resultados clave
Italia, 2018	Ensayo aleatorio controlado, doble ciego	Número de muestra: n= 18 Edad: 18 a 70 años Género: Ambos	Grupo con suplementación: 9 Grupo control: 9 Suplementación: 25.000 UI/semana Periodo: 3 meses	-Luego de 3 meses de intervención, la mejora en la sensibilidad a la insulina lograda en el grupo suplementado no fue significativa en comparación con el grupo placebo. -Luego de 3 meses, solo el 60% de los sujetos en el grupo de vitamina D alcanzaron la concentración sérica objetivo de 25 (OH) D de 75 nmol / L después del tratamiento.
India, 2019	Caso control	Número de muestra: n= 180 Edad: 30 a 50 años Género: Ambos	Grupo con DM2: 90 Grupo Sano: 90	-El 70% de los pacientes con DM2 tenía una deficiencia de vitamina D. -La concentración de vitamina D se asoció negativamente con la edad, PA, glucosa en ayunas, HbA1c, índice de glucosa y triglicéridos, HOMA IR y la duración de la DM2. -La concentración de vitamina D se asoció positivamente con el HOMA B y el índice de comprobación de sensibilidad insulínica. - Los pacientes con deficiencia severa de vitamina D tenían 39 veces más probabilidades de desarrollar DM2.
Venezuela, 2017	Transversal Descriptivo Correlacional	Número de la muestra: n= 84 Edad: 45 a 70 años Género: Mujeres	Mujeres con RI: 33	-Las mujeres no arrojaron correlaciones significativas entre las variables antropométricas y las concentraciones séricas de la vitamina D. -No se observaron diferencias significativas en la prevalencia de hipovitaminosis D, ni en la concentración de 25 (OH) D sérica promedio, al clasificar la muestra según los valores del IMC, el porcentaje de grasa o la CC. -Tampoco se encontraron diferencias significativas en las concentraciones séricas de vitamina D, entre las mujeres con o sin RI de acuerdo con los valores de HOMA.

Tabla 3. Características de los estudios incluidos en la revisión. Continuación.

Referencia	Diseño de estudio	Participantes	Variables	Resultados clave
Irán, 2021	Transversal Descriptivo	Número de muestra: n= 2160 Edad: 39,8 ± 10,8 años Género: Ambos	Grupo Hombres:1103 Grupo Mujeres:1057	-Hay una correlación directa entre la deficiencia de vitamina D con el IMC y la circunferencia de cintura. -Asociación negativa entre la glicemia en ayunas y los niveles de vitamina D en pacientes con hipovitaminosis moderada y severa. -Los niveles de vitamina D tienen una correlación inversa con la resistencia a la insulina en ayunas, glucosa e insulina en sangre postprandial (2 horas) y el HOMA2-IR. - No se encontró relación entre la concentración de vitamina d y el índice de HOMA B
Egipto, 2019	Transversal Descriptivo	Número de muestra: n= 151 Edad: Prediabéticos: 34,01 ± 7,47 años Grupo control: 33,58 ± 7,44 años Género: Ambos	Prediabéticos: 101 Grupo control: 50	El grupo de prediabéticos mostró una relación inversa negativa significativa en algunos parámetros antropométricos como IMC, glucosa en sangre en ayunas, HOMA IR y HbA1C, indicando que, al estar estos parámetros aumentados peor se encontraban los niveles de vitamina D.
Irán, 2019	Ensayo aleatorio controlado, doble ciego.	Número de muestra: n=162 Edad: 18-80 años Género: Ambos	Grupo con suplementación: 81 Grupo placebo: 81 Suplementación: 50.000 UI de vitamina D3 Periodo: 6 meses	-El grupo suplementado mejoró la sensibilidad de la insulina; HOMA-IR disminuyó significativamente y hubo una pequeña disminución de insulina sérica en ayunas y OGTT después de los 6 meses de suplementación. -No se mostraron diferencias en el IMC, circunferencia de cintura y el nivel de calcio sérico entre los que recibieron el suplemento de vitamina D y los que recibieron el placebo. -Se demostró que la suplementación de vitamina D en pacientes con cualquier nivel de intolerancia a la glucosa y/o hipovitaminosis D disminuye la progresión a diabetes.

DISCUSIÓN

Conforme a la presente revisión narrativa, los resultados descritos sustentan que un estado nutricional deficiente de la vitamina D se asocia con resistencia a la insulina en adultos.

De los estudios evaluados en esta revisión, 4 de ellos apuntan a que efectivamente existe una relación entre el estado nutricional de la vitamina D y la resistencia a la insulina, ya que al encontrarse los niveles séricos de vitamina D deficitarios se podía apreciar un empeoramiento en los parámetros de la RI.

Una fortaleza de esta revisión es que se eligieron distintos lugares geográficos, ya que se conoce que la principal fuente de vitamina D es la exposición solar (1). Por lo que pudiera pensarse, que en países con una alta incidencia de rayos solares (como la mayoría de los países estudiados) la hipovitaminosis D estaría lejos de ser un problema común. Sin embargo, en años recientes la deficiencia de vitamina D se ha detectado como un problema mundial de salud pública, que afecta a todos los grupos etarios y países, incluso en aquellos en donde la radiación solar es prolongada (3).

El hallazgo más notable de este estudio es que un nivel sérico bajo de vitamina D se correlacionó con la resistencia a la insulina en sujetos con sobrepeso y obesidad. Teniendo en cuenta que la principal fuente de síntesis de vitamina

D es la cutánea a través de la exposición solar (UVB) (1); Este resultado puede explicarse por el hecho de que las personas con sobrepeso y obesidad, tienen una menor exposición a la luz solar debido a su movilidad reducida, por ende menor participación en actividades al aire libre y diferentes hábitos de vestimenta (ropa holgada y que cubre la mayoría del cuerpo) en relación a las personas de peso normal. Dos estudios del Reino Unido, por otro lado, afirmaron que la exposición a la luz solar entre personas con peso normal y personas obesas no varía. Sin embargo, debido a diferencias geográficas y culturales, la exposición al sol podría tener un impacto en la síntesis de vitamina D y, en consecuencia, en los niveles séricos en algunos grupos (24).

Por otra parte, algunos autores han postulado que la vitamina D es secuestrada en el exceso de tejido adiposo, dando lugar a una menor biodisponibilidad, debido a que la vitamina D es soluble en grasa y se almacena fácilmente en el tejido adiposo, podría secuestrarse en la mayor cantidad de grasa corporal de las personas obesas (25).

Algunos resultados indicaron que había una correlación inversa significativa entre el nivel sérico de vitamina D y el IMC, lo que coincide con algunos estudios previos que demostraron esta relación, como lo es la dilución volumétrica siendo el mecanismo más probable de la relación inversa entre los niveles séricos de vitamina D y el IMC. La vitamina D se distribuye en un volumen mayor, lo que hace que las concentraciones séricas sean más bajas. Es decir, la 25 (OH) D se distribuye predominantemente en suero, músculos,

grasa y el hígado, compartimentos que aumentan en obesidad. Además, otro estudio informó un aumento menor de 25 (OH) D en suero en personas obesas versus las personas con un peso normal en respuesta a la suplementación con vitamina D. En consecuencia, Drincic et al. sugieren que la suplementación con vitamina D, debe ajustarse al tamaño corporal para borrar la diferencia de aumento sérico entre sujetos obesos y delgados (24).

Diferentes estudios han encontrado varios mecanismos para investigar la relación entre la vitamina D y la resistencia a la insulina. Uno de estos mecanismos es genómico, mediado por la expresión del receptor nuclear de vitamina D (VDR) en las células beta, que actúa como factor de transcripción activado por ligando, donde se une la 1,25 (OH) D₃ y a la vez forma un heterodímero con el receptor X retinoide (RXR). Luego este complejo (1,25 (OH) D₃ + VDR + RXR) se transloca al núcleo, donde se une a los elementos que responden a la vitamina D (VDRE), esta interacción da como resultado el reclutamiento de diferentes correguladores enzimáticos que tienen como función la remodelación de cromatina, facilitando la modificación epigenética de las histonas, así como el reclutamiento de la ARN polimerasa local II. Todas estas modificaciones pueden regular positivamente o negativamente la expresión de genes diana, que tienen como función la proliferación y diferenciación celular, la actividad inmunomoduladora y la angiogénesis por lo tanto, al encontrar receptores VDR en las células beta, la vitamina D podría intervenir en el correcto funcionamiento y secreción de insulina en las células beta, además la secreción de insulina es dependiente de calcio y los cambios

que ocurren en la señalización de los iones de calcio pueden afectar la actividad de secreción de las células beta, de modo que el efecto estimulador de la vitamina D en la secreción de insulina dependerá de la regulación del flujo normal de calcio intracelular (2,22).

Los VDR se expresan en diferentes tejidos que responden a la insulina, (Tejido adiposo, hígado y músculo esquelético) donde podría estimular la expresión de los receptores de insulina (IR) en los tejidos diana, aumentando así la sensibilidad a la insulina en los diferentes tejidos (2).

Una de las limitaciones de algunos estudios fue que el tamaño de la muestra era muy pequeño lo que limitaba detectar cambios específicos en los resultados, el abandono de los participantes en los estudios fue una limitación radical, la probabilidad de errores en la medición y diagnóstico que podrían afectar en los resultados.

En conjunto con lo anterior, es necesario que se realicen nuevos estudios con el fin de determinar dicha relación. Para investigaciones futuras sería recomendable la incorporación de un indicador de mayor precisión como lo es la pinza euglucémica e hiperinsulinémica para evaluar la RI, y un tamaño de muestra más amplio, como también la creación de una tabla de suplementación según el porcentaje de grasa corporal de la persona, para obtener resultados adecuados y satisfactorios, y de esta forma aumentar los hallazgos respecto a esta relación.

CONCLUSIÓN

Los hallazgos de esta revisión narrativa parecen apoyar, una relación entre los niveles de vitamina D y la resistencia a la insulina, probablemente asociada a la expresión de receptores de vitamina D en el páncreas, mejorando la sensibilidad a la insulina y reduciendo la tasa de progresión hacia la DM2. Sugiriendo que la mantención de niveles óptimos de vitamina D pueden prevenir la resistencia a la insulina y sus consecuencias.

REFERENCIAS

1. Wang, Hanmin, Weiwen Chen, Dongqing Li, Xiaoe Yin, Xiaode Zhang, Nancy Olsen, y Song Guo Zheng. «Vitamin D and Chronic Diseases». *Aging and Disease* 8, n.º 3 (2 de mayo de 2017): 346-53. <https://doi.org/10.14336/AD.2016.1021>.
2. Szymczak-Pajor, Izabela, y Agnieszka Śliwińska. «Analysis of Association between Vitamin D Deficiency and Insulin Resistance». *Nutrients* 11, n.º 4 (6 de abril de 2019): E794. <https://doi.org/10.3390/nu11040794>.
3. Al-Shoumer, Kamal AS, y Thamer M. Al-Essa. «Is There a Relationship between Vitamin D with Insulin Resistance and Diabetes Mellitus?» *World Journal of Diabetes* 6, n.º 8 (25 de julio de 2015): 1057-64. <https://doi.org/10.4239/wjd.v6.i8.1057>.
4. Kavadar, Gülis, Demet Tekdöş Demircioğlu, Levent Özgönel, y Tuluhan Yunus Emre. «The Relationship between Vitamin D Status, Physical Activity and Insulin Resistance in Overweight and Obese Subjects». *Bosnian Journal of Basic Medical Sciences* 15, n.º 2 (20 de mayo de 2015): 62-66. <https://doi.org/10.17305/bjbms.2015.399>.
5. Amrein, Karin, Mario Scherkl, Magdalena Hoffmann, Stefan Neuwersch-Sommeregger, Markus Köstenberger, Adelina Tmava Berisha, Gennaro Martucci, Stefan Pilz, y Oliver Malle. «Vitamin D Deficiency 2.0: An Update on the Current Status Worldwide». *European Journal of Clinical Nutrition* 74, n.º 11 (noviembre de 2020): 1498-1513. <https://doi.org/10.1038/s41430-020-0558-y>.
6. «Deficiencia de Vitamina D en población Chilena – ILSI Sur-Andino». Accedido 27 de junio de 2021.

<http://www.ilsisurandino.cl/2019/02/04/deficiencia-de-vitamina-d-en-poblacion-chilena/>.

7. Mahtab Niroomand et al., «Does High-Dose Vitamin D Supplementation Impact Insulin Resistance and Risk of Development of Diabetes in Patients with Pre-Diabetes? A Double-Blind Randomized Clinical Trial», *Diabetes Research and Clinical Practice* 148 (febrero de 2019): 1-9, <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2018.12.008>.

8. Google Docs. «Tratado de Nutrición Tomo1 (1)». Accedido 24 de junio de 2021. https://docs.google.com/document/d/1Lbn_6e_3c7IJCq1XVCINqj6iYGkTBTB_lHgCuhVbGiN8/edit?usp=drive_web&oid=115889556874398921188&usp=embed_facebook.

9. Bioti Torres, Yadenys, Daysi A. Navarro Despaigne, Alina Acosta Cedeño, Yadenys Bioti Torres, Daysi A. Navarro Despaigne, y Alina Acosta Cedeño. «Vitamina D, más allá de la homeostasis cálcica». *Revista Cubana de Endocrinología* 31, n.º 2 (agosto de 2020). http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S1561-29532020000200012&lng=es&nrm=iso&tlng=es.

10. Revista de Osteoporosis y Metabolismo Mineral · Publicación Oficial SEIOMM. «Prevalencia de hipovitaminosis D en nuestro medio», 24 de febrero de 2018. <http://revistadeosteoporosisymetabolismomineral.com/2018/02/24/prevalencia-de-hipovitaminosis-d-en-nuestro-medio/>.

11. «Office of Dietary Supplements - Vitamin D». Accedido 5 de septiembre de 2021. <https://ods.od.nih.gov/factsheets/VitaminD-HealthProfessional/>.

12. Freeman, Andrew M., y Nicholas Pennings. «Insulin Resistance». En *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2021. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK507839/>.
13. Gutiérrez-Rodelo, Citlaly. «Mecanismos Moleculares de la Resistencia a la Insulina: Una Actualización». *Gaceta Médica de México.*, s. f., 15.
14. Rojas, Joselyn, Valmore Bermúdez, Elliuz Leal, Raquel Cano, Yettana Luti, Luis Acosta, Freddy Finol, et al. «Insulinorresistencia e hiperinsulinemia como factores de riesgo para enfermedad cardiovascular». *Archivos Venezolanos de Farmacología y Terapéutica* 27, n.º 1 (junio de 2008): 29-39.
15. Szymczak-Pajor, Izabela, Józef Drzewoski, y Agnieszka Śliwińska. «The Molecular Mechanisms by Which Vitamin D Prevents Insulin Resistance and Associated Disorders». *International Journal of Molecular Sciences* 21, n.º 18 (enero de 2020): 6644. <https://doi.org/10.3390/ijms21186644>.
16. «Vitamin D, sub-inflammation and insulin resistance. A window on a potential role for the interaction between bone and glucose metabolism | SpringerLink». Accedido 5 de septiembre de 2021. <https://link.springer.com/article/10.1007/s11154-017-9423-2>.
17. Dhas, Yogita, Joyita Banerjee, Gauri Damle, y Neetu Mishra. «Association of Vitamin D Deficiency with Insulin Resistance in Middle-Aged Type 2 Diabetics». *Clinica Chimica Acta* 492 (mayo de 2019): 95-101. <https://doi.org/10.1016/j.cca.2019.02.014>.
18. Hetta, Helal F., Eman M. Fahmy, Ghada A. Mohamed, Marwa A. Gaber, Azza Elkady, Mohamed M. Elbadr, y Israa M.S. Al-Kadmy. «Does Vitamin D Status Correlate with Insulin Resistance in Obese Prediabetic Patients? An Egyptian Multicenter Study». *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical*

Research & Reviews 13, n.º 5 (septiembre de 2019): 2813-17.
<https://doi.org/10.1016/j.dsx.2019.07.043>.

19. Ozfirat, Zehra, y Tahseen A. Chowdhury. «Vitamin D Deficiency and Type 2 Diabetes». *Postgraduate Medical Journal* 86, n.º 1011 (enero de 2010): 18-25; quiz 24. <https://doi.org/10.1136/pgmj.2009.078626>.

20. Chiara M. A. Cefalo et al., «Effect of Vitamin D Supplementation on Obesity-Induced Insulin Resistance: A Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Trial», *Obesity (Silver Spring, Md.)* 26, n.º 4 (abril de 2018): 651-57, <https://doi.org/10.1002/oby.22132>.

21. María Esther Moliné Lana, Diamela Carías Picón, y Yubire Beatriz Barrios Ospino, «Vitamina D sérica y su relación con adiposidad y resistencia a la insulina en mujeres posmenopáusicas», *Acta Bioquím Clín Latinoam*, s. f., 13.

22. Elham Ehrampoush et al., «The Association of Vitamin D Levels and Insulin Resistance», *Clinical Nutrition ESPEN* 42 (1 de abril de 2021): 325-32, <https://doi.org/10.1016/j.clnesp.2021.01.012>.

23. Paré, Guy, y Spyros Kitsiou. Chapter 9 Methods for Literature Reviews. *Handbook of EHealth Evaluation: An Evidence-Based Approach* [Internet]. University of Victoria, 2017. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK481583/>.

24. Luka Vranić, Ivana Mikolašević, y Sandra Milić, «Vitamin D Deficiency: Consequence or Cause of Obesity?», *Medicina* 55, n.º 9 (septiembre de 2019): 541, <https://doi.org/10.3390/medicina55090541>.

25. Eric Lespessailles y Hechmi Toumi, «Vitamin D alteration associated with obesity and bariatric surgery», *Experimental Biology and Medicine* 242, n.º 10 (mayo de 2017): 1086-94, <https://doi.org/10.1177/1535370216688567>.