



UNIVERSIDAD
NACIONAL
DE COLOMBIA

Niveles séricos de 25-Hidroxivitamina D y relación con síndrome metabólico en una población de hombres jóvenes no diabéticos

Jhoan Sebastian Roncancio Muñoz

Universidad Nacional de Colombia
Facultad de Medicina, Departamento de Medicina Interna
Bogotá, Colombia
Año 2018

Niveles séricos de 25-Hidroxivitamina D y relación con síndrome metabólico en una población de hombres jóvenes no diabéticos

Jhoan Sebastian Roncancio Muñoz

Tesis o trabajo de investigación presentada(o) como requisito parcial para optar al título de:

Especialista en Medicina Interna

Director:

Dr. Luis Miguel Maldonado Acosta

Médico Internista, Endocrinólogo y Docente de la Universidad Nacional de Colombia

Codirector:

Ph.D. Jorge Eduardo Caminos Pinzón

Químico, Magister en Bioquímica, Doctor en Neuroendocrinología y Docente de la Universidad Nacional de Colombia

Línea de Investigación:

Identificación de potenciales blancos terapéuticos para la obesidad humana mediante el análisis del transcriptoma de estómago e íleon de rata

Grupo de Investigación:

Estudio de la homeostasis energética y de la ingesta

Universidad Nacional de Colombia

Facultad de Medicina, Departamento de Medicina Interna

Bogotá, Colombia

Año 2018

*Caminante no hay camino, el camino lo hace
el caminante al andar.*

Blanca Esther Forero de Muñoz

Agradecimientos

A mi familia por el apoyo incondicional y por ser la fuerza que me mueve en todo proyecto emprendido.

Al Profesor Jorge Eduardo Caminos Pinzón director del grupo de investigación *Estudio de la homeostasis energética y de la ingesta* por el tiempo invertido en codirigir la tesis y ser mentor en el apasionante camino de la investigación.

Al grupo de investigación *Estudio de la homeostasis energética y de la ingesta* por su acogida como un igual y las enseñanzas recibidas.

Resumen

La vitamina D biológicamente activa a través de su interacción con el receptor de vitamina D actúa sobre el metabolismo energético y en algunos estudios se ha encontrado relacionada al riesgo de síndrome metabólico y enfermedad cardiovascular, sin embargo aún la evidencia es controversial y pocos trabajos existen en población adulta joven. El objetivo fue determinar la relación entre los niveles séricos de 25-OHVD y el estado de síndrome metabólico en una población de adultos jóvenes. Este estudio de corte transversal fue aprobado por el comité de ética de la facultad de Medicina de la Universidad Nacional de Colombia. Se reclutaron 109 sujetos, 62 de peso normal y 47 obesos, de estos últimos 25 tenían síndrome metabólico. Las características basales mostraron diferencias significativas entre los sujetos de peso normal y ambos subgrupos de obesos en cuanto a variables antropométricas ($p < 0,001$), exceptuando la talla, así mismo sucedió para la presión arterial, triglicéridos, insulina basal, HOMA-IR y PCR ($p < 0,01$). Al comparar los subgrupos de obesos hubo una diferencia significativa en todas las variables de síndrome metabólico exceptuando el c-HDL, así como para insulina basal, HOMA-IR y PCR. La concentración plasmática media de vitamina D fue de 30,8 ng/mL en normopeso, 30,6 ng/mL en OSM- y de 30,1 ng/mL en OSM+ no encontrándose una diferencia significativa entre los subgrupos estudiados ($p = 0,94$). Se realizó una matriz de correlación entre todas las variables para los subgrupos de obesos sin embargo no hubo una correlación fuerte entre la vitamina D y el resto de variables. Se concluye que no hay una correlación entre los niveles de 25-OHVD y el estado de síndrome metabólico así como de sus componentes individuales.

Palabras clave: 25-Hidroxivitamina D, síndrome metabólico, obesidad.

Abstract

Vitamin D biologically active through its interaction with the vitamin D receptor acts on the energy metabolism and in some studies has been related to the risk of metabolic syndrome and cardiovascular disease, however the evidence is still controversial and few works exist in young adult population. The objective was to determine the relationship between serum levels of 25-OHVD and the metabolic syndrome status in a population of young adults. This cross-sectional study was approved by the ethics committee of the Faculty of Medicine of the National University of Colombia. 109 subjects were recruited, 62 of normal weight and 47 obese, of these last 25 had metabolic syndrome. The baseline characteristics showed significant differences between subjects of normal weight and both subgroups of obese in terms of anthropometric variables ($p < 0.001$), except for the height, likewise for blood pressure, triglycerides, basal insulin, HOMA-IR and PCR ($p < 0.01$). When comparing the obese subgroups there was a significant difference in all metabolic syndrome variables except for HDL-C, as well as basal insulin, HOMA-IR and CRP. The average plasma concentration of vitamin D was 30.8 ng / mL in normal weight, 30.6 ng / mL in OSM- and 30.1 ng / mL in OSM +, not finding a significant difference between the subgroups studied ($p = 0,94$). A correlation matrix was made between all the variables for the obese subgroups, however there was no strong correlation between vitamin D and the rest of the variables. It is concluded that there is no correlation between 25-OHVD levels and the metabolic syndrome status as well as its individual components.

Keywords: 25- hydroxyvitamin, metabolic syndrome, obesity.

Contenido

	Pág.
Resumen	IX
Abstract.....	X
Lista de figuras	XII
Lista de tablas	XIII
Lista de Símbolos y abreviaturas	XIV
Introducción.....	1
1. Justificación	3
2. Objetivos	5
2.1 Objetivo general	5
2.2 Objetivos específicos.....	5
3. Marco teórico.....	6
3.1 Vitamina D: Fisiología	6
3.2 Vitamina D: Vías genómicas y no genómicas	7
3.3 Vitamina D: Niveles séricos.....	7
3.4 Epidemiología.....	8
3.5 Vitamina D: Impacto clínico.....	8
3.6 Vitamina D y síndrome metabólico.....	9
4. Metodología	11
5. Resultados	13
6. Discusión	21
7. Conclusiones.....	25
Bibliografía.....	27

Lista de figuras

	Pág.
Figura 1. Box plot de la comparación de niveles séricos de 25-OHVD entre sujetos.....	15
Figura 2. Comportamiento de las variables en estudio según el estado de suficiencia, insuficiencia o deficiencia de vitamina D.....	16
Figura 3. Matriz de correlación de Pearson entre las variables ilustradas para el grupo de obesos sin síndrome metabólico.....	18
Figura 4. Matriz de correlación de Pearson entre las variables ilustradas para el grupo de obesos con síndrome metabólico.....	19
Figura 5. Diagrama de correlación entre niveles sérico de 25-OHVD y las variables de síndrome metabólico.....	20

Lista de tablas

Pág.

Tabla 1. Comparación de las características antropométricas y metabólicas entre sujetos con síndrome metabólico y sin este..... 14

Tabla 2. Estado de vitamina D discriminado por presencia o no de síndrome metabólico en el grupo de sujetos obesos..... 16

Lista de Símbolos y abreviaturas

Abreviaturas

Abreviatura	Término
1,25-OHVD	1,25-Dihidroxivitamina D
25-OHVD	25 Hidroxivitamina D
c-HDL	Colesterol con lipoproteínas de alta densidad (high density lipoprotein)
c-LDL	Colesterol con lipoproteínas de baja densidad (low density lipoprotein)
DBP	Proteína de unión a la vitamina D (vitamin D binding protein)
HOMA-IR	Modelo de evaluación de la homeostasis – Índice de resistencia a insulina (Homeostasis Model Assessment - Insulin Resistance index)
IMC	Índice de masa corporal
OSM-	Obesos sin síndrome metabólico
OSM+	Obesos con síndrome metabólico
PAD	Presión arterial diastólica
PAS	Presión arterial sistólica
PCR	Proteína C reactiva
SM	Síndrome metabólico
TG	Triglicéridos
VD	Vitamina D3
VDR	Receptor de vitamina D

Introducción

En los últimos años ha aumentado de manera exponencial la investigación básica y clínica acerca de la vitamina D, encontrándose actividad en otros sistemas diferentes al óseo, gracias al receptor de Vitamina D y sus diferentes interacciones con el genoma se ha descrito interacción en el metabolismo energético, por lo cual se ha planteado la posibilidad de que niveles no suficientes sean un factor de riesgo para el desarrollo de múltiples enfermedades incluyendo la enfermedad cardiovascular. De esta manera surge la necesidad de establecer y caracterizar el estado de la vitamina D en diferentes poblaciones y escenarios, con el fin de determinar la correlación con algunas entidades nosológicas específicas, entre estas se encuentra el síndrome metabólico.

El síndrome metabólico por su parte es un concepto en constante evolución que se ha propuesto como un conjunto de manifestaciones que traducen enfermedad metabólica relacionada con la obesidad y que a su vez se ha encontrado asociado a mayor riesgo de desarrollar diabetes mellitus tipo 2 y enfermedad cardiovascular, es así que surge la idea de establecer la existencia de una relación entre los niveles séricos de 25-OHVD y la presencia de síndrome metabólico, a fin de establecer la existencia de otros factores de riesgo no clásicos modificables que con adecuada intervención puedan disminuir el riesgo de desenlaces adversos.

Poca información existe y más en nuestro país acerca del estado de vitamina D en el paciente adulto joven tanto sano como obeso sin otras comorbilidades, a pesar de que este es el grupo etario en el que más beneficio tienen las medidas para prevenir la enfermedad cardiovascular, en relación a la baja prevalencia de presentación de esta en este grupo de pacientes, es por esto que surge el proyecto de investigación *“Identificación de potenciales blancos terapéuticos para la obesidad humana mediante el análisis del transcriptoma de estómago e íleon de rata”*, con una fase en animales y otra en humanos del cual se deriva el presente trabajo.

El trabajo aquí presentado busca responder la pregunta de sí ¿existe una correlación entre los niveles séricos de 25-OHVD y el estado de síndrome metabólico en la población adulta joven?, para lo cual se planteó el estudio con la población seleccionada del proyecto de investigación previamente descrito. Este es un estudio de corte transversal con una población seleccionada a conveniencia de adultos jóvenes incluidos por convocatoria abierta en la Universidad Nacional de Colombia, aprobado por el comité de ética de la facultad de medicina de esta misma.

Las limitaciones del estudio principalmente radican en el método seleccionado para la selección de participantes, sin embargo de esta manera se buscó permanecer aislado del ámbito de atención médica por el objetivo de encontrar una población con baja probabilidad de morbilidad, así mismo el tamaño de la misma que está en relación con lo limitado de los recursos para el desarrollo de este, aun así es uno de los trabajos más grandes al respecto en nuestro país.

Se espera que este estudio sea un aporte en la investigación nacional acerca del impacto clínico de la deficiencia de vitamina D en los adultos y de su posible utilidad como factor de riesgo modificable para el desarrollo de síndrome metabólico y enfermedad cardiovascular.

1. Justificación

A pesar de la evolución y de los avances en todos los campos de la medicina, la enfermedad cardiovascular sigue siendo la primera causa de muerte a nivel mundial, situación no ajena a nuestra población, y la investigación ha perseguido como objetivo identificar predictores precoces de esta a fin de prevenir las nefastas complicaciones, de esta manera surge el controversial y cambiante concepto de síndrome metabólico que se ha asociado de manera significativa con el desarrollo de enfermedad cardiovascular. Por tanto, identificar factores que aumenten o disminuyan el riesgo de desarrollar síndrome metabólico es un aporte importante a la prevención de la enfermedad cardiovascular, dentro de estos factores los niveles séricos de Vitamina D surgen como un factor no convencional que puede modificar dicho riesgo y es por ello que surge el presente trabajo de investigación.

2. Objetivos

2.1 Objetivo general

Describir los niveles séricos de 25-Hidroxivitamina D y clasificar según estos a la población estudiada y establecer la posible relación con el estado de síndrome metabólico a fin de sugerir la existencia de una correlación.

2.2 Objetivos específicos

- Establecer la prevalencia de insuficiencia y deficiencia de 25-Hidroxivitamina D en la población de adultos jóvenes estudiada dado que no se cuenta con dicha información a nivel local.
- Medir la frecuencia de síndrome metabólico ajustado al consenso realizado por múltiples asociaciones médico-científicas reconocidas a nivel mundial dentro de la población estudiada.
- Determinar cuáles son los parámetros de síndrome metabólico que más frecuentemente se encuentran alterados en los adultos jóvenes, considerando así la posibilidad de enfocar esfuerzos preventivos y terapéuticos.
- Comparar los niveles séricos de 25-Hidroxivitamina D entre los sujetos de peso normal y obesos tanto los que tienen síndrome metabólico como los que no, para establecer una posible correlación entre estos.
- Establecer la existencia o no de correlación entre los componentes individuales de síndrome metabólico y los niveles séricos de 25-OHVD.

3. Marco teórico

3.1 Vitamina D: Fisiología

La vitamina D₃ (VD), es una pro hormona que se origina principalmente en la piel a partir del 7-dehidrocolesterol por cambios conformacionales asociados a la irradiación por parte de rayos ultravioleta de tipo B, dependiendo así de la intensidad y la duración de la exposición a estos y varía en torno a la latitud y las estaciones climáticas siendo mayor la producción en los países con estaciones hacia primavera y verano y a través de todo el año en los países del trópico (1)(2)(3). La VD puede también obtenerse a partir de la dieta o suplementos nutricionales, sin embargo estas fuentes alternas son de escasa importancia biológica (4).

Posterior a la producción de VD, esta es transportada en el torrente sanguíneo por la proteína de unión a la vitamina D (DBP, por sus siglas en inglés; vitamin D binding protein), la cual es capaz de transportar todos los metabolitos derivados, teniendo mayor afinidad por la forma 25-Hidroxivitamina D (2)(5)(6). El complejo VD/DBP es transportado al hígado donde ocurre la primera hidroxilación mediada fundamentalmente por la CYP2R1 produciéndose 25-OHVD. Dado que el hígado es la principal fuente de la 25 Hidroxivitamina D, este se comporta como un marcador útil de las reservas corporales de dicha vitamina (7), posteriormente esta es transportada al túbulo contorneado proximal del riñón donde se produce la segunda hidroxilación por parte de CYP27B1 ó 1 alfa hidroxilasa, sintetizándose así la 1,25-Dihidroxivitamina D (1,25-OHVD), forma más biológicamente activa de la hormona, también llamada Calcitriol; además del riñón existen otros tejidos que también expresan la enzima CYP27B1, como lo son las células pulmonares, epiteliales, mama, intestino, glándula paratiroidea, islotes pancreáticos, ovario, testículos, placenta y algunas células del sistema inmune, haciéndola una enzima ubiqa (8), por lo

cual las acciones de la vitamina D han sido vinculadas a múltiples hechos biológicos a todo nivel, en cuanto a su regulación es regulada de manera muy estrecha por la hormona paratiroidea, FGF23, iones fósforo y calcio y los niveles de 1,25 OH vitamina D (1)(2)(9).

Las acciones biológicas de la 1,25-OHVD clásicamente han estado ligadas al metabolismo mineral óseo, al promover la captación intestinal de calcio y fosforo a nivel intestinal, disminuye la resorción ósea y favorece la formación de hueso, sin embargo se han descrito otras funciones mediadas por la estimulación del receptor de VD el cual modifica directamente la transcripción génica, o por otro lado, modula directamente la función de complejos enzimáticos citoplasmáticos en diferentes tipos de células, entre estas se incluyen la homeostasis del metabolismo energético, la diferenciación y crecimiento celular, la regulación de la inmunidad, entre otras (9–11).

3.2 Vitamina D: Vías genómicas y no genómicas

La vía clásica de señalización celular involucra las acciones genómicas de la vitamina D a través del receptor nuclear de la Vitamina D (VDR), cuyos principales efectos son activar o reprimir la transcripción de múltiples genes, generando la transcripción a la alta de canales de calcio, osteocalcina y del ligando de receptor activador para el RANKL, FGF23 y la bomba calcio ATPasa del retículo endoplásmico 2A que modula la entrada y salida de calcio del citosol al retículo endoplásmico, además de regular la transcripción de múltiples enzimas con acciones anti-oxidantes como la superóxido dismutasa, glutatión S-transferasa, tioredoxina, entre otras.

Entre las vías no genómicas la 1,25-hidroxitamina D regula procesos fisiológicos generales, incluyendo remodelamiento óseo, proliferación celular y diferenciación y otras acciones tales como regulación inmune, actividades anti bacterianas, antivirales y antioncogénicas (11).

3.3 Vitamina D: Niveles séricos

No existe consenso universalmente aceptado acerca de los niveles normales de 25-OHVD, sin embargo la mayoría de sociedades científicas coinciden en definir una concentración sérica de 30ng/mL o más como suficiente, 20 – 29 ng/mL como insuficiente y menos de 20ng/mL como deficiente, este último asociado con mayor fuerza al desarrollo de desenlaces adversos clínicamente significativos, y en el otro extremo los niveles mayores

a 150ng/mL son considerados tóxicos (12)(13)(14).

Se ha encontrado que niveles por encima de los 60ng/mL no incrementan los efectos de la respuesta y por el contrario podrían disparar la aparición de eventos adversos asociados a la vitamina D, tales como incremento en el riesgo cardiovascular (12)(15).

3.4 Epidemiología

Se estima que en el mundo cerca de 1 billón de personas tienen insuficiencia o deficiencia de VD, en Estados Unidos la prevalencia es del 50-80% de la población general, siendo más frecuente en los ancianos, así mismo en países con estaciones se ha encontrado mayor prevalencia de niveles no suficientes predominante en invierno (16)(17). En Colombia, se ha descrito una prevalencia de 55,1% y 16,6% de insuficiencia y deficiencia respectivamente en pacientes postmenopáusicas, sin embargo no existen datos del estado de vitamina D en población adulta joven (18). Pese a que Colombia es considerado un país tropical, existe una alta incidencia de déficit de vitamina D, en relación a la menor exposición a radiación solar, baja ingesta dietaria, disminución de la capacidad de sintetizar la vitamina D a través de la piel con el paso de la edad, uso de bloqueadores solares, población mestiza y afroamericana (mayor cantidad de melanina que dificulta la conversión de precursores en la piel) y mayor incidencia de obesidad y síndrome de metabólico (19)(20).

3.5 Vitamina D: Impacto clínico

Los bajos niveles de VD se han relacionado de manera directa con raquitismo y osteoporosis, cáncer de colon, mama y próstata, enfermedades autoinmunes como esclerosis múltiples y diabetes mellitus tipo 1, y enfermedades cardiovasculares como hipertensión arterial, diabetes mellitus tipo 2 y falla cardíaca (21)(22)(23)(24).

Los niveles de 25-OHVD son típicamente más bajos en individuos obesos quienes tienen mayor riesgo de desarrollar diabetes mellitus y síndrome metabólico, pues como previamente se mencionó la célula adiposa expresa receptor de vitamina D, y la 1,25-OHVD promueve el incremento de la lipogénesis y disminución de la lipólisis, además se ha encontrado que el déficit de vitamina D se asocia con resistencia a la insulina (25). Ensayos clínicos en individuos con diabetes mellitus y prediabetes sugieren que la

administración de vitamina D podría tener un beneficio o prevenir el desarrollo de diabetes franca, sin embargo no existen ensayos clínicos aleatorizados por largo tiempo que corroboren dichos hallazgos de manera consistente (26)(27).

En cuanto al riesgo cardiovascular se han encontrado receptores de vitamina D y CYP27B1 en el corazón, tanto en miocitos como fibroblastos, donde la 1,25-OHVD suprime los marcadores de hipertrofia cardiaca y la delección de receptores de vitamina D resulta en hipertrofia cardiaca, incrementa la producción de renina a nivel renal incrementando las concentraciones séricas de angiotensina II, que contribuye a aterosclerosis acelerada y remodelamiento cardiaco (28). Sin embargo no existen ensayos clínicos aleatorizados que den tratamiento con vitamina D o análogos para la prevención o tratamiento de la enfermedad cardiovascular.

3.6 Vitamina D y síndrome metabólico

Por otro lado, el síndrome metabólico se ha definido como un grupo de alteraciones fisiológicas, clínicas y de laboratorio, considerado un evento primario para el desarrollo de enfermedad aterosclerótica (29)(30). La prevalencia global se encuentra entre el 20 – 50% pero varía en torno a la población estudiada (31)(32). Los sujetos con SM tienen cinco veces más riesgo de diabetes mellitus tipo 2, 2 – 4 veces más riesgo de infarto de miocardio y ataque cerebrovascular, 2 veces más riesgo de enfermedad cardiovascular y mayor riesgo de mortalidad comparado con sujetos sin este (33)(34)(35)(36). Por tanto la búsqueda de nuevos factores involucrados en la fisiopatología del SM, sobre todo aquellos modificables, ha aumentado en los últimos años.

Los mecanismos por los cuales se ha propuesto que la vitamina D tiene impacto en el riesgo cardiovascular son dados por incremento en la expresión del gen de la lipoprotein lipasa, que se encarga de remover las partículas de la lipoproteínas a nivel vascular, cuando existe un déficit de vitamina D, dichos efectos se pierden, promoviendo la aterosclerosis, incremento de los niveles séricos de triglicéridos y con ello la mayor cantidad de ácidos grasos libres que generan respuesta inflamatoria a través de la lipotoxicidad, por otra parte se dispara un hiperparatiroidismo secundario en respuesta al déficit de vitamina D, con la consecuente precipitación de calcio y fósforo a nivel arterial, además de la pérdida de múltiples mecanismos anti- inflamatorios (37)(38)(39).

Un reciente meta-análisis de varios estudios observacionales y ensayos clínicos aleatorizados, ha mostrado que pese a que existe plausibilidad biológica en cuanto a los múltiples efectos biológicos de la vitamina D, no existe una evidencia contundente del rol de la vitamina D para cualquier resultado.

4. Metodología

El presente estudio hace parte del proyecto de investigación llamado "*Identificación de potenciales blancos terapéuticos para la obesidad humana mediante el análisis del transcriptoma de estómago e íleon de rata*", del grupo de investigación *Estudio de la homeostasis energética y de la ingesta*. Es un estudio de corte transversal, la muestra fue tomada por conveniencia e incluyó un total de 109 sujetos. Todos los participantes fueron valorados por al menos un médico y un nutricionista para la evaluación clínica y toma de medidas antropométricas. De acuerdo a las guías actuales, la obesidad fue definida como un IMC Mayor o igual a 30Kg/m² (40)(41). Todos los sujetos con diagnóstico de diabetes mellitus, hipertensión arterial, enfermedad cardiovascular u otro tipo de enfermedades crónicas o que hubiesen consumido medicamentos de forma regular en el último año fueron excluidos del estudio.

Una muestra sanguínea fue tomada para medición de triglicéridos (TG), colesterol total (c-Total), colesterol de alta densidad (c-HDL por sus siglas en inglés), colesterol de baja densidad (c-LDL por sus siglas en inglés), glucosa e insulina, el índice de resistencia a insulina HOMA-IR (*Homeostasis Model Assessment - Insulin Resistance index*) fue calculado por el método de Matthews y colaboradores (42), se determinó los niveles séricos de 25-OHVD por técnica de electroquimioluminiscencia, la insuficiencia y deficiencia se definió como valores séricos entre 20-29ng/mL y menores a 20ng/mL respectivamente (12,13).

El diagnóstico de síndrome metabólico se estableció cuando se cumplían tres de los siguientes criterios; circunferencia de cintura mayor o igual a 90cm (punto de corte recomendado para hombres suramericanos), triglicéridos mayor o igual a 150mg/dL, colesterol HDL menor a 40mg/dL, presión arterial sistólica mayor o igual a 130mmHg o diastólica mayor o igual a 85mmHg y glucosa en ayunas mayor o igual a 100mg/dL (36).

El estudio fue aprobado por el comité de ética de la Facultad de Medicina de la Universidad Nacional de Colombia, todos los participantes recibieron la información completa acerca del protocolo del estudio, las preguntas fueron aclaradas y posteriormente se procedió a la firma del consentimiento informado.

Mediante pruebas de Shapiro-Wilk y Kolmogorov Smirnov se determinó normalidad para los grupos de comparación (síndrome metabólico o no SM). De ésta manera se obtuvo medidas de resumen tales como media y desviación estándar para el grupo con distribución normal y mediana con IQR para el grupo no normal. Así mismo, se realizó la prueba no paramétrica de Wilcoxon al comparar las variables entre los grupos en el caso de no normalidad y t-Student en caso contrario, siendo un $p < 0.05$ el que indica diferencias significativa.

Por último, para las correlaciones se presenta la correlación de Pearson en caso de variables con distribución normal y Spearman cuando no hay normalidad con su respectivo p -valor.

5. Resultados

Un total de 109 sujetos fueron reclutados en el estudio con una edad promedio de 23 años, de estos, 62 tenían un peso en rango de normalidad (normopeso) y los 47 restantes por tener un índice de masa corporal mayor a 30Kg/m² fueron clasificados como obesos. Dentro de los individuos obesos, veinticinco sujetos cumplían con al menos 3 criterios de síndrome metabólico (OSM+) mientras que los otros 22 cumplían con 2 o menos (OSM-), en el grupo control de sujetos normopeso ninguno cumplía con criterios diagnósticos de SM.

En la **Tabla 1** se describen las características basales de los tres grupos, el estudio antropométrico no encontró diferencia significativa en la talla, sin embargo las medidas de peso, IMC, perímetro de cintura y cadera fueron significativamente menores entre el grupo de sujetos con peso normal comparado con ambos subgrupos de obesidad ($p < 0,01$).

En cuanto a los parámetros para la definición de síndrome metabólico se encontró que el perímetro de cintura medio fue de 109,8±7,79cm en el grupo de OSM+ y de 105,9±18,14cm en el grupo de OSM- no encontrándose una diferencia significativa entre sí ($p=0,21$), así mismo ocurrió con los niveles de c-HDL (42,8±11,94mg vs 45,1±17,64mg $p=0,6$). Los parámetros que marcaron la diferencia entre obesos con síndrome metabólico y sin este fueron en orden de importancia; la presión arterial sistólica (133,6±9,68mmHg vs 121,2±14,45mmHg $p=0,001$), los niveles de glucosa plasmática (93,6±12,48mg vs 84±6,81mg $p=0,002$) y la presión arterial diastólica (86,4±9,67mmHg vs 79,6±11,26mmHg $p=0,03$).

VARIABLES (UNIDADES)	NORMOPESO	OBESO SM-	OBESO SM+	p*	p**	p***
Edad (Años)	23,1±3,40	24,0±3,87	24,5±5,19	0,29	0,15	0,75
Talla (Metros)	1,73±0,05	1,71±0,06	1,75±0,06	0,39	0,11	0,10
Peso (Kilogramos)	64,9±6,57	105,9±18,14	111,8±15,46	<0,001	<0,001	0,24
IMC (Kg/m ²)	21,6±1,49	35,7±4,83	36,5±4,69	<0,001	<0,001	0,53
Perímetro de Cintura (cm)	77,1±4,38	106,7±8,78	109,8±7,80	<0,001	<0,001	0,21
Perímetro de Cadera (cm)	93,4±4,44	118,7±10,22	119,9±9,92	<0,001	<0,001	0,68
Relación Cintura/Cadera	0,82±0,03	0,90±0,03	0,91±0,06	<0,001	<0,001	0,23
PAS (mmHg)	111,7±10,97	121,2±14,45	133,6±9,68	0,001	<0,001	0,001
PAD (mmHg)	70,3±8,33	79,6±11,27	86,4±9,67	<0,001	<0,001	0,03
Glucosa basal (mg/dl)	84,1±8,40	84±6,81	93,6±12,48	0,95	<0,001	0,002
c-HDL (mg/dL)	47,1±6,81	41,9±5,28	42,8±11,94	0,49	0,04	0,60
c-LDL (mg/dL)	94,1±27,89	115,3±25,59	101,4±24,86	0,002	0,25	0,07
TG (mg/dL)	94,8±31,56	124,6±56,80	205,7±57,5	0,003	<0,001	0,06
HOMA-IR	1,80±1,22	4,8±2,46	7,04±2,90	<0,05	<0,01	<0,01
Insulina basal (uUI/mL)	8,6±5,10	22,9±10,95	30,2±11,31	<0,001	<0,001	<0,01
PCR (mg/dL)	1,36±3,21	4,5±3,97	4,5±3,76	<0,01	<0,01	<0,05

Tabla 1. Comparación de las características antropométricas y metabólicas entre sujetos con síndrome metabólico y sin este.

* Comparación entre subgrupo de sujetos normopeso contra Obesos sin síndrome metabólico.

** Comparación entre subgrupo de sujetos normopeso contra Obesos con síndrome metabólico.

*** Comparación entre subgrupo de sujetos Obesos sin síndrome metabólico contra Obesos con síndrome metabólico.

Por otro lado se encontró una elevación significativa en los valores de perímetro de cintura, presión arterial sistólica y diastólica, c-LDL y Triglicéridos en los sujetos obesos sin criterios para síndrome metabólico cuando se comparó con sujetos de peso normal con un valor $p < 0,01$ para todas las comparaciones.

Al evaluar los niveles de insulina, se evidencia una diferencia significativa al comparar todos los grupos, encontrándose los valores más bajos en los individuos de peso normal, intermedios en OSM- y más altos en OSM+ siendo de 8,6 uUI/mL, 22,9 uUI/mL y 30,2 uUI/mL respectivamente, ocurriendo este mismo fenómeno con el índice de resistencia a la insulina HOMA-IR (1,8, 4,8 y 7,04 respectivamente). Los niveles de PCR fueron

significativamente más elevados en OSM+ respecto de los OSM- y a su vez estos fueron superiores a los sujetos con peso normal.

La media de los niveles séricos de 25-OHVD para la población total fue de 30,64 ng/mL, se encontró que el 46,8% de los sujetos se encontraba en rangos de suficiencia, el 45,9% en insuficiencia y el 7,3% en deficiencia de esta hormona de acuerdo a la categorización previamente descrita.

La concentración plasmática media de vitamina D fue de 30,8 ng/mL en sujetos normopeso, 30,6 ng/mL en OSM- y de 30,1 ng/mL en OSM+ no encontrándose una diferencia significativa entre los subgrupos estudiados ($p=0,94$) (**Figura 1**).

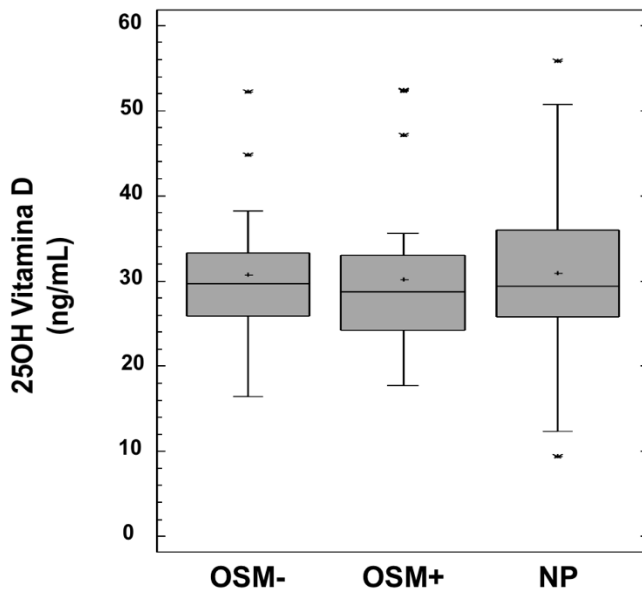


Figura 1. Box plot de la comparación de niveles séricos de 25-OHVD entre sujetos.

En la tabla 2 se presenta una tabla de contingencia 3*2, con valores esperados para algunas celdas bastante pequeños, los resultados de la prueba exacta de Fisher rinden una significación superior al 50%, con lo que no se rechazó la independencia entre filas y columnas, lo que nuevamente sugiere la falta de asociación entre el nivel de vitamina D y la presencia o ausencia del síndrome metabólico. Los datos descriptivos de la misma tabla muestran que en OSM- es más frecuente la presencia de suficiencia de Vitamina D, sin embargo, las diferencias encontradas no son suficientes para rechazar la hipótesis nula de independencia.

Vitamina D	OSM-	OSM+	Subtotal
Suficiente	41	10	51
Insuficiente	38	12	50
Deficiente	5	3	8

Tabla 2. Estado de vitamina D discriminado por presencia o no de síndrome metabólico en el grupo de sujetos obesos.

Por otro lado, se realizó un diagrama de barras para cada variable en estudio tratando de identificar el comportamiento de estas en los sujetos cuando se clasifican según el estado de vitamina D. A pesar de no mostrarse una diferencia con significancia estadística a través de los grupos analizados, si llama la atención una tendencia a tenerse mayor peso, IMC, y perímetro de cintura y cadera entre los sujetos con deficiencia de vitamina D (**Figura 2**).

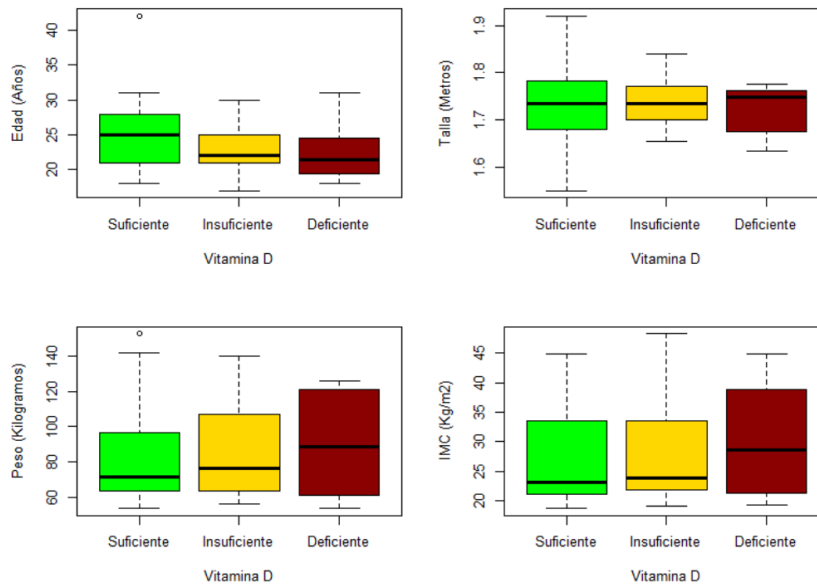


Figura 2. Comportamiento de las variables en estudio según el estado de suficiencia, insuficiencia o deficiencia de vitamina D.

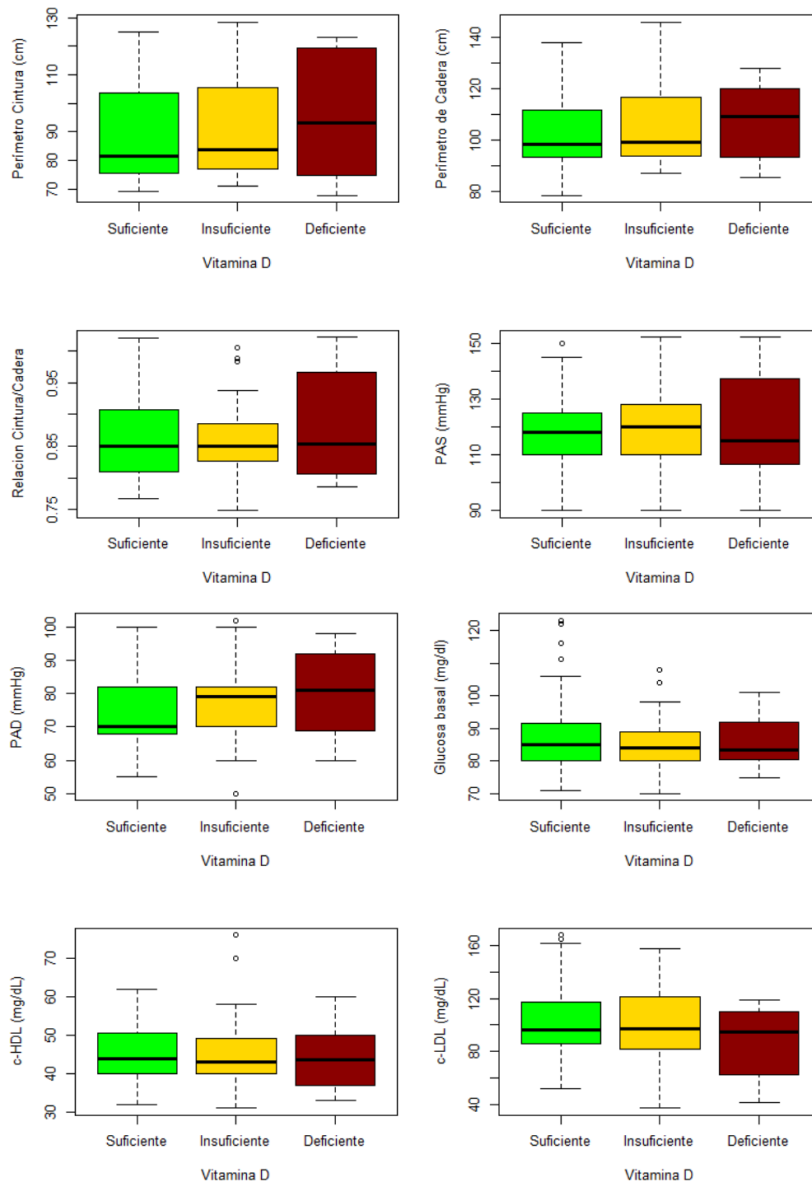


Figura 2. (Continuación) Comportamiento de las variables en estudio según el estado de suficiencia, insuficiencia o deficiencia de vitamina D.

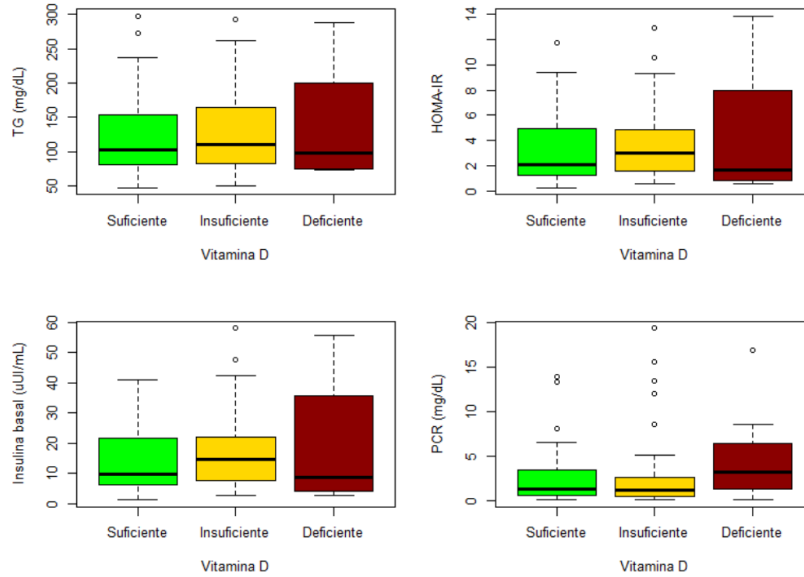


Figura 2. (Continuación) Comportamiento de las variables en estudio según el estado de suficiencia, insuficiencia o deficiencia de vitamina D.

En la **figura 3** se presenta la matriz de correlación entre las diferentes variables en el grupo de OSM-, encontrándose una baja correlación entre los niveles séricos de 25-OHVD y el resto de variables, así mismo ocurrió para el grupo de OSM+ como se evidencia en la **figura 4**.

	PCR	GLB	TRIG	PESO	PCINT	PAS	PAD	VIT_D	EDAD	C_HDL
PCR	1	-0.02	-0.01	0.22	0.35	-0.31	-0.12	-0.24	0.13	-0.3
GLB	-0.02	1	0.63	-0.07	0.04	-0.08	-0.18	-0.08	-0.08	-0.03
TRIG	-0.01	0.63	1	-0.08	0.17	0.01	-0.04	0.3	0.12	0.12
PESO	0.22	-0.07	-0.08	1	0.93	0.46	0.47	-0.25	-0.12	-0.11
PCINT	0.35	0.04	0.17	0.93	1	0.45	0.51	-0.22	-0.16	-0.15
PAS	-0.31	-0.08	0.17	0.46	0.45	1	0.86	-0.09	0.07	0.38
PAD	-0.12	-0.18	0.01	0.47	0.51	0.86	1	-0.1	-0.12	0.15
VIT_D	-0.24	-0.08	-0.04	-0.25	-0.22	-0.09	-0.1	1	-0.12	0.04
EDAD	0.13	-0.08	0.3	-0.12	-0.16	0.07	-0.12	-0.12	1	0.31
C_HDL	-0.3	-0.03	0.12	-0.11	-0.15	0.38	0.15	0.04	0.31	1

Figura 3. Matriz de correlación de Pearson entre las variables ilustradas para el grupo de obesos sin síndrome metabólico.

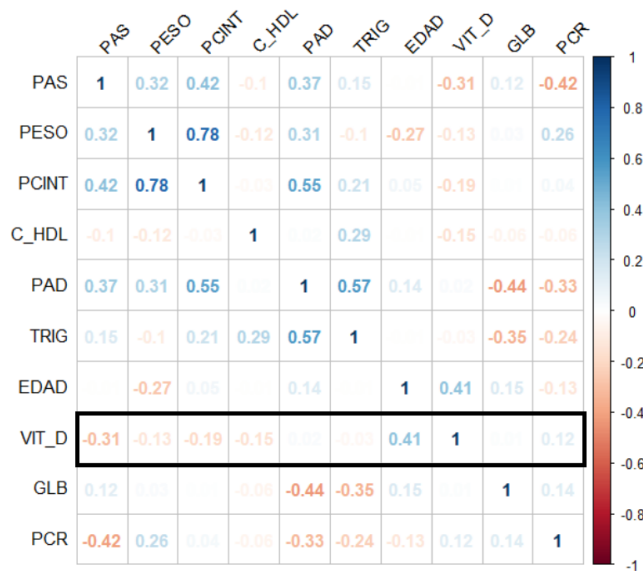


Figura 4. Matriz de correlación de Pearson entre las variables ilustradas para el grupo de obesos con síndrome metabólico.

Al correlacionar cada variable del compuesto de síndrome metabólico de manera individual contra los niveles séricos de 25-OHVD para cada grupo de obesos se encontró resultados heterogéneos entre estos, en la variable de presión arterial sistólica se encuentra una relación directamente proporcional tanto en OSM- como en OSM+ siendo menos débil en este último (**Figura 5a**), por el contrario en la variable de presión arterial diastólica la correlación es aún más baja con tendencias heterogéneas entre los grupos, fenómeno similar ocurrió con los niveles de colesterol HDL (**Figura 5b y 5d**). Por otro lado se encontró una tendencia a una relación inversamente proporcional entre los niveles de vitamina D y los triglicéridos y perímetro de cintura (**Figura 5c y 5f**), por último no hubo una tendencia clara de relación con la glucosa basal (**Figura 5e**). Todos los análisis descritos soportan los hallazgos previos, donde la vitamina D parece no ser explicada por ninguna de las variables medidas.

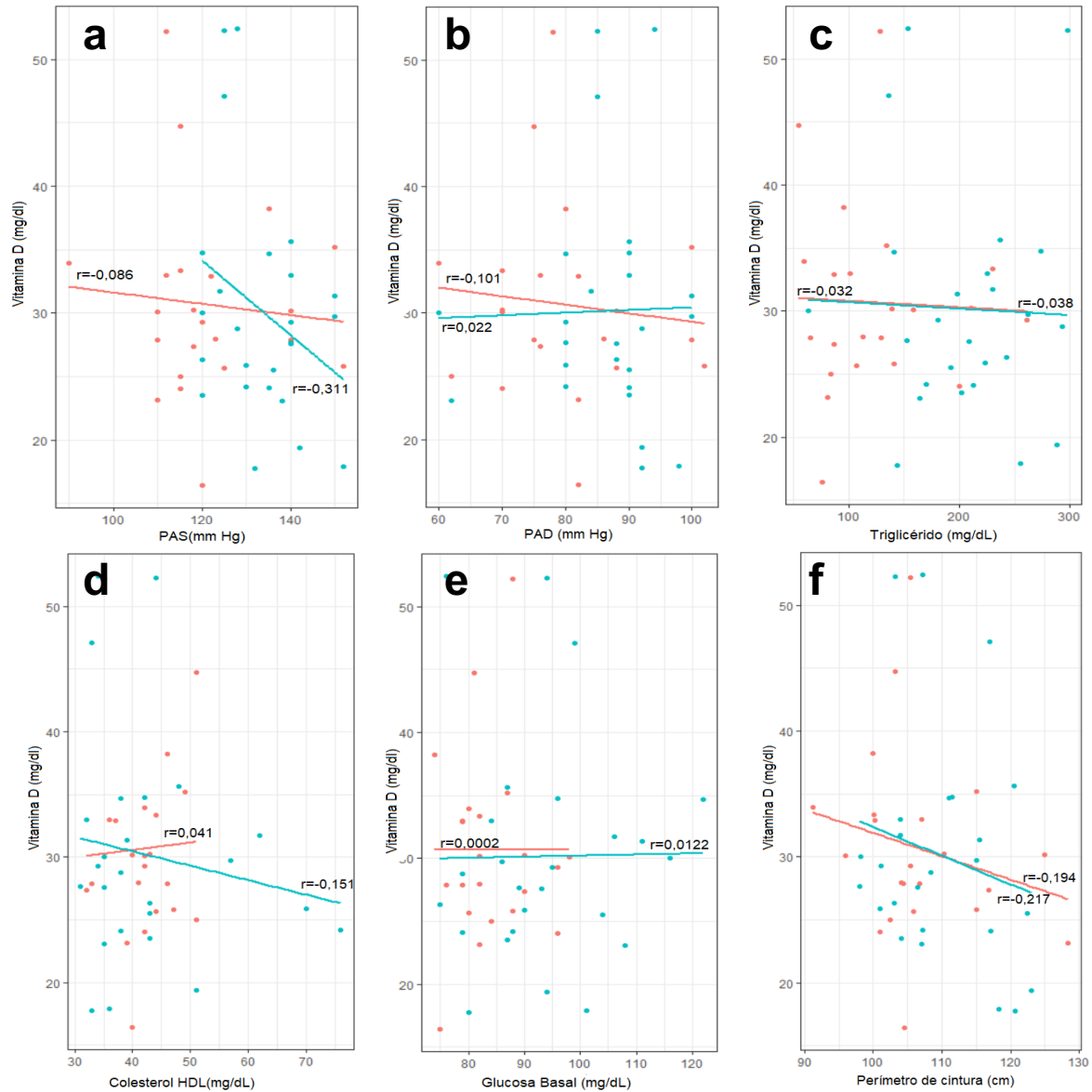


Figura 5. Diagrama de correlación entre niveles sérico de 25-OHVD y las variables de síndrome metabólico. **(a)** Presión arterial sistólica, **(b)** presión arterial diastólica, **(c)** Triglicéridos, **(d)** Colesterol HDL **(e)** Glucosa basal y **(f)** perímetro de cintura.

6. Discusión

La prevalencia de síndrome metabólico dentro del grupo estudiado fue de 21%, siendo ligeramente inferior a la reportada por la Asociación Latinoamericana de Diabetes de 25 al 33% (43), pero similar a la descrita en Colombia, en donde se informan datos muy variables que van desde el 13,2 hasta el 72,7% dependiendo de los criterios usados para definirlo y las series revisadas (43)(44)(45)(46), la obesidad central, la presión arterial sistólica elevada y la glucemia basal elevada fueron los parámetros más frecuentemente afectados, acorde a lo descrito en otros trabajos.

Poca evidencia existe en Latinoamérica acerca del comportamiento de los niveles séricos de vitamina D en adultos sanos, sin embargo se considera que a diferencia de los países con estaciones, estos son mayores y se mantienen constantes dado la presencia de sol en todo momento del año especialmente en los países del trópico como el nuestro (47)(48). Al respecto, Oliveri et al. reportan un déficit de 25-OHVD del 90% en ancianos saludables en Argentina, con una menor prevalencia en el norte del país (49). Un estudio en mujeres postmenopáusicas con osteoporosis en México, Chile y Brasil, encontró niveles inadecuados de vitamina D en el 67%, 50% y 42% de las pacientes respectivamente (50). En Colombia son escasos los datos reportados acerca de la prevalencia de hipovitaminosis D. Molina et al evaluaron 205 mujeres postmenopáusicas con osteoporosis encontrando que el 71,7% cursaban con niveles de vitamina D menores 30ng/mL, similar a lo descrito por Devía et al con una prevalencia del 69,5% (51)(52). Adicionalmente, Quintana et al compararon pacientes con artritis reumatoide y controles sanos encontrando una prevalencia de niveles inadecuados de 25-OHVD del 98,5% y del 72,8% respectivamente (53). En nuestra población a estudio el 53,2% de los sujetos cursaban con niveles séricos de vitamina D menor a 30ng/mL siendo menor a lo descrito en Colombia, Argentina y México, esto es explicado parcialmente por la menor edad de los pacientes evaluados en

quienes se presume mayor cantidad de horas de exposición solar, junto con una ausencia de comorbilidades, siendo este uno de los primeros estudios en evaluar el estado de la vitamina D sérica en población colombiana adulta joven sana.

Cuando se comparó los niveles séricos de 25-OHVD en los tres grupos estudiados (Peso normal, OSM- y OSM+), no hay una diferencia estadísticamente significativa, no encontrándose de esta manera una relación entre el estado de insuficiencia y deficiencia de vitamina D y la condición de síndrome metabólico. No hay consenso aún acerca de una posible relación causal entre los niveles inadecuados de 25-OHVD y el riesgo de padecer síndrome metabólico y enfermedades cardiovasculares (54)(55), si bien algunos estudios predominantemente de corte transversal han encontrado una relación inversa entre estos niveles y la presencia de síndrome metabólico así como una correlación significativa con sus componentes aislados, fenómeno que no se ha reproducido de manera consistente en los estudios longitudinales.

Las teorías que se han planteado para explicar una posible relación entre los niveles bajos de vitamina D y un mayor riesgo de enfermedad cardiovascular, están basadas en los efectos extra óseos de la vitamina D los cuales incluyen; la estimulación pancreática de la secreción de insulina lo que a su vez mejora la captación periférica de glucosa disminuyendo de esta manera la glucotoxicidad, la inhibición del sistema renina angiotensina aldosterona con un efecto hipotensor, natriuretico y de disminución del remodelado miocárdico y la estimulación de la secreción de óxido nítrico a nivel endotelial con el consecuente efecto vasodilatador y en menor medida antiagregante plaquetario, entre otros menos dilucidados (55)(56)(57)(58).

Por otro lado, acorde a los resultados reportados en el presente trabajo, varios estudios no han encontrado una relación significativa entre los niveles séricos de 25OHVD y el estado metabólico así mismo con el riesgo de enfermedad cardiovascular, un metanálisis publicado por Sang et al, no encontró una relación significativa entre la hipovitaminosis D y el riesgo de desarrollar síndrome metabólico en los estudios longitudinales, se considera que la relación descrita en estudios transversales probablemente no es causal, y que influirían muchos factores de confusión (54).

La obesidad central, componente fundamental en la mayoría de definiciones de síndrome metabólico, se ha asociado a mayor riesgo de diabetes mellitus, hipertensión arterial,

enfermedad cardiovascular y mortalidad (59), también ha sido relacionada con el estado de hipovitaminosis D y se plantea como el principal factor de confusión en la relación con síndrome metabólico (59)(60). Entre las múltiples teorías entorno a la hipovitaminosis D en la obesidad se encuentra el secuestro de la 25-OHVD en el tejido adiposo evidenciado en estudios con cromatografía de masa y espectrometría de masas con muestras tomadas de tejido adiposo de pacientes obesos, por otra parte se ha encontrado reducción en la activación de la forma activa de la vitamina D, con menores concentraciones de niveles de 1,25 Vitamina D, esto se debe a la presencia de enzimas inactivantes de precursores de vitamina D a nivel del tejido adiposo, y menor expresión de la enzima 1 alfa hidroxilasa, entre otras teorías (61). En cuanto a la relación inversa acerca de cómo la hipovitaminosis D actúa sobre la obesidad la obesidad se ha postulado que receptores nucleares y de membrana de la vitamina D en el tejido adiposo influyen de manera directa la adiposidad, balance energético, y efectos anti-inflamatorios (62).

Así mismo cuando se llevo a cabo los estudios de correlación entre las variables independientes de síndrome metabólico y los niveles séricos de vitamina D, no hubo una correlación con un poder suficiente para considerarla relevante, considerándose de esta manera que no hay dependencia entre estas variables, lo cual puede explicar parcialmente los resultados negativos en estudios de intervención acerca del uso de la terapia de suplementación con vitamina D y el riesgo de desarrollar síndrome metabólico, hipertensión arterial, diabetes mellitus y enfermedad cardiovascular (63)(64).

7. Conclusiones

La presencia de síndrome metabólico en la población obesa es alta incluso en adultos jóvenes, lo que apoya la idea de implementación de programas tempranos de prevención de la enfermedad cardiovascular.

Los bajos niveles séricos de 25-Hidroxivitamina D y el estado de insuficiencia o deficiencia de la hormona no se asoció a mayor probabilidad de tener síndrome metabólico ni tampoco con las variables individuales de este en la población estudiada, estos resultados aportan datos al cuerpo de evidencia existente a nivel global y en desarrollo a nivel nacional acerca de esta controversia, con lo cual apoya la independencia relativa del metabolismo energético y la falta de beneficios en la suplementación de 25-OHDV en prevención de enfermedad cardiovascular.

Bibliografía

1. Christakos S, Dhawan P, Verstuyf A, Verlinden L, Carmeliet G. Vitamin D: Metabolism, Molecular Mechanism of Action, and Pleiotropic Effects. *Physiol Rev* [Internet]. 2016;96(1):365–408. Available from: <http://physrev.physiology.org/lookup/doi/10.1152/physrev.00014.2015>
2. Dusso AS, Brown AJ, Slatopolsky E. Vitamin D. 2005;8–28.
3. Webb AR, Holick MF. Sunlight Regulates the Cutaneous Production of Vitamin D₃ by Causing Its Photodegradation *. 2014;68(5):882–7.
4. Bikle DD. Vitamin D metabolism, mechanism of action, and clinical applications. *Chem Biol* [Internet]. 2014;21(3):319–29. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3968073&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
5. Cooke NE, Haddad JG. Vitamin D Binding Protein (Gc-Globulin)*. 2014;10(3):294–307.
6. Concentration D, Heyns W, Moor PDE. Influence of the Vitamin D-binding Protein on the Serum Concentration of 1, 25-Dihydroxyvitamin D₃. 1981;67(October 1980):589–96.
7. Enith K, Blanco J, Maya GC. Vitamina D: nuevos paradigmas. *Med Lab*. 2011;17(5-6):211–46.
8. Berridge MJ. Vitamin D cell signalling in health and disease. *Biochem Biophys Res Commun* [Internet]. Elsevier Ltd; 2015;460(1):53–71. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bbrc.2015.01.008>
9. Deluca HF. Overview of general physiologic features and functions of vitamin D₁ – 4. 2004;80:1689–96.
10. Christakos S, Ajibade D V, Dhawan P, Fechner AJ, Mady LJ. Vitamin D: Metabolism. *Endocrinol Metab Clin North Am* [Internet]. United States; 2010

- Jun;39(2):243–53. Available from:
<http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0889852910000046>
11. Hii CS, Ferrante A. nutrients The Non-Genomic Actions of Vitamin D. 2016;1–14.
 12. 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. 2016;25(July 2011):1911–30.
 13. Lefevre ML, Services USP, Force T. C LINICAL G UIDELINE Screening for Vitamin D Deficiency in Adults : U . S . Preventive Services Task Force Recommendation Statement. 2015;162(2).
 14. Hanley DA, Cranney A, Bch MB, Jones G, Whiting SJ, Leslie WD, et al. Review Vitamin D in adult health and disease : a review and guideline statement from Osteoporosis Canada. 2010;182(12).
 15. Palacios C, Gonzalez L. NIH Public Access. 2015;(787):138–45.
 16. Holick MF. Vitamin D deficiency. N Engl J Med [Internet]. Massachusetts Medical Society; 2007 Jul 19;357(3):266–81. Available from:
<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMra070553>
 17. Rosen CJ. Vitamin D Insufficiency. 2011;
 18. Molina J, Colomb AM. Niveles de 25 hidroxivitamina D y su correlación clínica con diferentes variables metabólicas y cardiovasculares en una población de mujeres posmenopáusicas Levels of 25-hydroxyvitamin D and their clinical correlation with several metabolic and cardiovasc. 2011;
 19. Vásquez Awad D. La Vitamina D Y Su Importancia En La Salud Humana. Med [Internet]. 2013;35(3):214–26. Available from:
http://www.imbiomed.com.mx/1/1/articulos.php?method=showDetail&id_revista=186&id_seccion=3055&id_ejemplar=9525&id_articulo=97508
 20. Cianferotti L, Cricelli C, Kanis JA, Nuti R, Reginster JY, Ringe JD, et al. The clinical use of vitamin D metabolites and their potential developments: a

- position statement from the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO) and the International Osteoporosis Foundation (IOF). *Endocrine* [Internet]. Springer US; 2015;50(1):12–26. Available from: "<http://dx.doi.org/10.1007/s12020-015-0606-x>
21. Gorham ED, Garland CF, Garland FC, Grant WB, Mohr SB, Lipkin M, et al. Vitamin D and prevention of colorectal cancer. 2005;97:179–94.
 22. Giovannucci E, Liu Y, Rimm EB, Hollis BW, Fuchs CS, Stampfer MJ, et al. Prospective Study of Predictors of Vitamin D Status and Cancer Incidence and Mortality in Men. 2006;451–9.
 23. Burgaz A, Orsini N, Larsson SC, Wolk A. Blood 25-hydroxyvitamin D concentration and hypertension : a meta-analysis. 2010;25(Ci).
 24. Motiwala SR, Wang TJ. Vitamin D and cardiovascular disease. 2011;2.
 25. Kayaniyil S, Gerstein HC, Veith R, Perkins BA, Retnakaran R, Harris SB, Knight JA, Zinman B, Qi Y HA. Association of Vitamin D With Insulin Resistance and beta-Cell Dysfunction in Subjects at Risk for Type 2 Diabetes. *Diabetes Care*. 2010;33(6):1379–81.
 26. Mitri J, Muraru MD, Pittas AG. Vitamin D and type 2 diabetes: A systematic review. *Eur J Clin Nutr* [Internet]. Nature Publishing Group; 2011;65(9):1005–15. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/ejcn.2011.118>
 27. 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* [Internet]. 2007;92(6):2017–29. Available from: <https://academic.oup.com/jcem/article-lookup/doi/10.1210/jc.2007-0298>
 28. Szeto FL, Reardon CA, Yoon D, Wang Y, Wong KE, Chen Y, et al. Vitamin D Receptor Signaling Inhibits Atherosclerosis in Mice. *Mol Endocrinol* [Internet]. 2012;26(7):1091–101. Available from: <https://academic.oup.com/mend/article-lookup/doi/10.1210/me.2011-1329>
 29. Kaur J. A Comprehensive Review on Metabolic Syndrome. Hindawi Publishing Corporation; 2014;2014.

30. Samson SL. Metabolic Syndrome. *Endocrinol Metab Clin NA* [Internet]. Elsevier Inc; 2014;43(1):1–23. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ecl.2013.09.009>
31. Pandit K, Goswami S, Ghosh S, Mukhopadhyay P, Chowdhury S. Metabolic syndrome in South Asians. 2012;16(1).
32. Beltrán-sánchez H, Harhay MO, Harhay MM, Mcelligott S. Prevalence and Trends of Metabolic Syndrome in the Adult U . S . Population , 1999 – 2010. 2016;62(8).
33. Ford ES. The metabolic syndrome and mortality from cardiovascular disease and all-causes : findings from the National Health and Nutrition Examination Survey II Mortality Study. 2004;173:309–14.
34. Mottillo S, Bs C, Filion KB, Genest J, Joseph L, Pilote L, et al. The Metabolic Syndrome and Cardiovascular Risk A Systematic Review and Meta-Analysis. *JAC* [Internet]. Elsevier Inc.; 2016;56(14):1113–32. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2010.05.034>
35. Wilson PWF, Agostino RBD, Parise H, Sullivan L, Meigs JB. Metabolic Syndrome as a Precursor of Cardiovascular Disease and Type 2 Diabetes Mellitus. 2005;3066–73.
36. Zimmet PZ, Cleeman JI, Donato KA, Fruchart J, James WPT, Loria CM, et al. Harmonizing the Metabolic Syndrome. 2009;
37. Chon SJ, Koh YK, Heo JY, Lee J, Kim MK, Yun BH, et al. Effects of vitamin D deficiency and daily calcium intake on bone mineral density and osteoporosis in Korean postmenopausal woman. *Obstet Gynecol Sci* [Internet]. 2017;60(1):53. Available from: <https://synapse.koreamed.org/DOIx.php?id=10.5468/ogs.2017.60.1.53>
38. Huang CY, Chang HH, Lu CW, Tseng FY, Lee LT, Huang KC. Vitamin D status and risk of metabolic syndrome among non-diabetic young adults. *Clin Nutr* [Internet]. Elsevier Ltd; 2015;34(3):484–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.clnu.2014.05.010>

39. Kwon HN, Lim H. Relationship between Serum Vitamin D Status and Metabolic Risk Factors among Korean Adults with Prediabetes. *PLoS One* [Internet]. 2016;11(10):e0165324. Available from: <http://dx.plos.org/10.1371/journal.pone.0165324>
40. Jensen MD, Ryan DH, Apovian CM, Ard JD, Donato KA, Hu FB, et al. 2013 AHA / ACC / TOS Guideline for the Management of Overweight and Obesity in Adults q. 2014;63(25):2985–3023.
41. Garvey WT, Garber AJ, Mechanick JI, Bray GA, Bush M. AACE / ACE Position Statement AMERICAN ASSOCIATION OF CLINICAL ENDOCRINOLOGISTS AND AMERICAN COLLEGE OF ENDOCRINOLOGY POSITION STATEMENT ON THE 2014 ADVANCED FRAMEWORK FOR A NEW DIAGNOSIS OF OBESITY AS A CHRONIC DISEASE. 2014;977–89.
42. Matthews DR, Hosker JR, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC, et al. *Diabetologia*. 1985;412–9.
43. Salvador E, Ana D, Villatoro J, Lic M, Suverza A, Javier F, et al. Consenso Latinoamericano de la Asociación Latinoamericana de Diabetes (ALAD) Epidemiología , Diagnóstico , Control , Prevención y Tratamiento del Síndrome Metabólico en Adultos.
44. González-ruíz K, Enrique J, Robinson C. Adiposidad corporal y su relación con componentes del síndrome metabólico en adultos de Bogotá , Colombia. 2015;32(4):1468–75.
45. Davila EP, Quintero MA, Orrego ML, Ford ES, Walke H, Arenas MM, et al. Prevalence and risk factors for metabolic syndrome in Medellin and surrounding municipalities , Colombia , 2008 – 2010. *Prev Med (Baltim)* [Internet]. Elsevier Inc.; 2013;56(1):30–4. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ypmed.2012.10.027>
46. González-zapata LI, Deossa GC, Monsalve-álvarez J, Díaz-garcía J, Latinmets E. Metabolic syndrome in healthcare personnel at the University of Antioquia-Colombia ; LATINMETS study. 2013;28(2):522–31.

47. Mithal A, Wahl DA, Burckhardt P, Eisman JA, Fuleihan GE, Josse RG, et al. Global vitamin D status and determinants of hypovitaminosis D. 2009;1807–20.
48. Lips P. Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology Worldwide status of vitamin D nutrition &. J Steroid Biochem Mol Biol [Internet]. Elsevier Ltd; 2010;121(1-2):297–300. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jsbmb.2010.02.021>
49. Oliveri B, Plantalech L, Bagur A, Rovai G, Pusiol E, Lo J, et al. High prevalence of vitamin D insufficiency in healthy elderly people living at home in Argentina. 2004;25:337–42.
50. Lips P, Hosking D, Lippuner K, Norquist JM, Wehren L, Maalouf G. The prevalence of vitamin D inadequacy amongst women with osteoporosis : an international epidemiological investigation. 2006;245–54.
51. Fernando J, Andrés J, Felipe J. Niveles de 25 hidroxivitamina D y su correlación clínica con diferentes variables metabólicas y cardiovasculares en una población de mujeres posmenopáusicas Levels of 25-hydroxyvitamin D and their clinical correlation with several metabolic and cardiovasc. 2011;
52. Devia DG, Libreros CZ, Calderón WK. Insuficiencia de vitamina D en pacientes adultos con baja masa ósea y osteoporosis en la Fundación Santa Fe de Bogotá 2008-2009 Vitamin D insufficiency in adults patients with low bone mass and osteoporosis in the Fundación Santa Fe de Bogotá 2008-2009. Rev Colomb Reumatol [Internet]. Elsevier; 2010;17(4):212–8. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0121-8123\(10\)70068-2](http://dx.doi.org/10.1016/S0121-8123(10)70068-2)
53. Quintana-duque MA, Caminos JE, Varela-nariño A, Calvo-paramo E, Yunis JJ, Iglesias-gamarra A. The Role of 25-Hydroxyvitamin D as a Predictor of Clinical and Radiological Outcomes in Early Onset Rheumatoid Arthritis. 2017;23(1):33–9.
54. Ju SY, Jeong HS, Kim DH. Blood Vitamin D Status and Metabolic Syndrome

- in the General Adult Population : A Dose-Response. 2014;99(May):1053–63.
55. Parker J, Hashmi O, Dutton D, Mavrodaris A, Stranges S, Kandala N, et al. Maturitas Levels of vitamin D and cardiometabolic disorders : Systematic review and. 2010;65:225–36.
 56. Study C. Vitamin D status and metabolic syndrome in the elderly : the Rotterdam Study. 25(5).
 57. Manuscript A. NIH Public Access. 2016;64(3):447–59.
 58. Prasad P, Kochhar A. Ac ce pt e cr t. Diabetes Metab Syndr Clin Res Rev [Internet]. Diabetes India; 2015; Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.dsx.2015.02.014>
 59. Gonzalez AB De, Phil D, Hartge P, Sc D, Cerhan JR, Ph D, et al. Body-Mass Index and Mortality among 1.46 Million White Adults. 2010;
 60. Querales MI, Rojas S. Deficiencia de vitamina D: ¿Factor de riesgo de síndrome metabólico? 2010;1312–8.
 61. Vanlint S. Vitamin D and Obesity. 2013;949–56.
 62. R P, Camila M, Ortiz R, Sebastián J, Muñoz R, Bernal MA, et al. El hueso, la obesidad y su interacción endocrina. 2017;(Imc).
 63. Pilz S, Verheyen N, Grübler MR, Tomaschitz A, März W. Vitamin D and cardiovascular disease prevention.
 64. Elamin MB, Elnour NOA, Elamin KB, Fatourehchi MM, Alkatib AA, Almandoz JP, et al. Vitamin D and Cardiovascular Outcomes : A Systematic Review and Meta-Analysis. 2018;96(July 2011):1931–42.