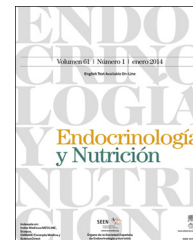




Endocrinología y Nutrición

www.elsevier.es/endo



ORIGINAL

Relación entre el déficit de vitamina D y el síndrome metabólico en población adulta de la Comunidad de Madrid



Antonio Gradillas-García^{a,*}, Julia Álvarez^{b,c}, José Antonio Rubio^{b,d}
y Francisco J. de Abajo^{d,e}

^a Medicina de Familia y Comunitaria, Centro de Salud Luis Vives, Alcalá de Henares, España

^b Departamento de Endocrinología y Nutrición, Hospital Universitario Príncipe de Asturias, Alcalá de Henares, España

^c Departamento de Medicina y Especialidades Médicas, Universidad de Alcalá, Alcalá de Henares, España

^d Departamento de Ciencias Biomédicas, Universidad de Alcalá, Alcalá de Henares, España

^e Unidad de Farmacología Clínica, Hospital Universitario Príncipe de Asturias, Alcalá de Henares, España

Recibido el 16 de octubre de 2014; aceptado el 22 de diciembre de 2014

Disponible en Internet el 25 de febrero de 2015

PALABRAS CLAVE

Vitamina D;
Síndrome metabólico;
Diabetes tipo 2

Resumen

Antecedentes y objetivo: Estudios previos han sugerido una asociación entre síndrome metabólico (SM) y el déficit de vitamina D, si bien estos datos no son concluyentes. Este estudio pretende conocer si la presencia de SM, según criterios de IDF/AHA/NHLBI de 2009, se asocia con la presencia de déficit de vitamina D.

Material y métodos: Se realizó un estudio de corte transversal en el que se incluyeron inicialmente 326 individuos > 18 años, seleccionados de un centro de salud de Alcalá de Henares. A los participantes se les hizo una entrevista y un examen clínico estandarizado y, finalmente, en una segunda visita, a 255 sujetos se les realizó un análisis de sangre para cuantificar las concentraciones séricas de 25 hidroxivitamina D (25 OH-VitD) y diferentes parámetros analíticos asociados al SM. Se analizó la asociación entre el déficit de la vitamina D y el SM (y cada uno de sus distintos componentes).

Resultados: En la población de estudio la prevalencia de SM fue del 36,1% y del déficit de vitamina D, 25 OH-VitD < 20 ng/ml, del 56,3%. El SM fue más frecuente en el grupo de pacientes con déficit de vitamina D, 43,4%, respecto al grupo sin déficit, 26,8% ($p = 0,006$), siendo la razón de prevalencia de SM de 1,62 (IC 95%: 1,13-2,31). Esta asociación se mantuvo tras el ajuste por edad, sexo e índice de masa corporal.

Conclusiones: Existe una asociación significativa entre el déficit de vitamina D y el SM, situaciones clínicas de elevada prevalencia en nuestra población.

© 2014 SEEN. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: antoniogradillas@yahoo.es (A. Gradillas-García).

KEYWORDS

Vitamin D;
Metabolic syndrome;
Type 2 diabetes

Relationship between vitamin D deficiency and metabolic syndrome in adult population of the Community of Madrid**Abstract**

Backgrounds and objective: Previous studies have suggested an association between MS and vitamin D deficiency, but data are not conclusive. This study was intended to find out if metabolic syndrome, according to the 2009 IDF/AHA/NHLBI, is associated to the presence of vitamin D deficiency.

Material and methods: A cross-sectional study was conducted on a sample of 326 subjects aged 18 years or older, recruited from a health center in Alcalá de Henares. Participants underwent an interview and a standardized clinical examination. In a second visit, blood tests were performed in 255 subjects to quantify serum levels of 25-hydroxyvitamin D (25 OH-VitD) and different laboratory parameters associated to MS. The association between vitamin D deficiency and metabolic syndrome (and each of its components) was examined.

Results: In the study population, MS prevalence was 36.1% and prevalence of vitamin D deficiency (25 OH-Vit D < 20 ng/mL) was 56.3%. MS was more common in the group of patients with vitamin D deficiency (43.4%) than in the group with no deficiency (26.8%, $P = .006$), with an estimated prevalence ratio of 1.62 (95% CI: 1.13-2.31). Adjustment for age, sex, and body mass index did not change such association.

Conclusions: There is a significant association between vitamin D deficiency and MS. Both conditions are highly prevalent in our population.

© 2014 SEEN. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

El síndrome metabólico (SM) y sus consecuencias se han constituido como un problema sanitario creciente en el siglo XXI. Se trata de una entidad clínica definida por un conjunto de alteraciones metabólicas y vasculares: obesidad central, hipertensión, dislipidemia, hiperglucemia, resistencia insulínica y estado protrombótico agrupados en un mismo individuo, que condicionan fundamentalmente un aumento de riesgo de enfermedad cardiovascular y de diabetes mellitus tipo 2, aunque también se ha asociado a hepatopatía no alcohólica, gota y apnea del sueño, entre otras¹. Recientemente la presencia de obesidad abdominal, uno de los componentes del SM, también se ha asociado a un mayor riesgo de cáncer en general². La resistencia insulínica (RI) es la hipótesis más aceptada para explicar la etiopatogenia del síndrome¹.

Sin embargo, el diagnóstico de esta entidad, incluso su propia existencia, es controvertido, sobre todo porque a lo largo de la última década los criterios diagnósticos del SM han ido cambiando. Esta circunstancia ha hecho muy difícil tener datos de su prevalencia. Recientemente las principales sociedades científicas implicadas en el abordaje del SM (IDF/AHA/NHLBI) han alcanzado un consenso que armoniza los distintos criterios diagnósticos existentes en la actualidad³.

Por otro lado, clásicamente se han estudiado, y actualmente se conocen en profundidad, los efectos de la vitamina D sobre la salud ósea y en el mantenimiento del metabolismo fosfocálcico. En los últimos años se han ido descubriendo muchas otras acciones de la vitamina D en el organismo. Estas otras acciones extraesqueléticas se deben, entre otros factores, a la ubicuidad del receptor de vitamina D y de

las enzimas de hidroxilación de la vitamina D, y también a la diferente regulación de esta producción en función del tejido donde se expresan, lo cual hace que la vitamina D, como hormona, no solo ejerza funciones endocrinas, sino también autocrinas y paracrinas^{4,5}.

La causa del SM es desconocida, y aunque se han identificado factores genéticos y ambientales predisponentes, en los últimos años se ha propuesto que el déficit de vitamina D podría ser uno de estos factores. Diversos estudios transversales apoyan la relación entre la presencia de síndrome metabólico y el déficit de vitamina D⁶⁻⁹. No obstante, hay pocos estudios observacionales prospectivos¹⁰⁻¹² y estudios de intervención^{13,14} que demuestren esta relación.

El objetivo del presente estudio es conocer si la presencia de SM, según criterios armonizados de IDF/AHA/NHLBI, se asocia con la presencia de déficit de vitamina D, así como conocer si existe asociación entre el déficit de vitamina D y cada uno de los componentes del SM.

Material y métodos**Descripción y diseño del estudio**

Se trata de un estudio observacional de corte transversal que analiza una muestra de 326 individuos mayores de 18 años que fueron seleccionados a partir de las consultas a demanda de atención primaria, tanto si eran los que consultaban como los acompañantes, perteneciente al Centro de Salud Luis Vives, de la población de Alcalá de Henares. La recogida de datos se realizó de manera prospectiva durante 12 semanas desde los meses de marzo a junio de 2011, invitando a participar en el estudio a los 6 primeros sujetos que

acudían cada día a las mismas. El censo de salud del centro de Luis Vives durante el año 2011 fue de 28.269.

Los criterios de inclusión fueron: edad mayor de 18 años, ambos sexos y haber dado su consentimiento por escrito. Los criterios de exclusión fueron: gestación o lactancia, estar en tratamiento con vitamina D en cualquier forma o dosis, insuficiencia renal crónica severa (definida como un filtrado glomerular < 30 ml/min, estimado mediante fórmula MDRD), síndrome nefrótico, hepatopatía y/o GOT o GPT $> 1,5$ del límite superior de la normalidad, situaciones que condicionen malabsorción intestinal, inmigrantes que en los últimos 5 años hayan cambiado su residencia a Madrid desde zonas de latitudes más bajas y tratamiento habitual con fármacos que alteren metabolización de la vitamina D: fenitoína, fenobarbital, carbamazepina, isoniazida, teofilina, rifampicina¹⁵.

El estudio se desarrolló en 2 fases. La primera fase del estudio consistió en un registro de datos demográficos, historia dietética, datos antropométricos (peso, talla, IMC y medición de cintura) y tensión arterial tomada mediante dispositivo automático OMRON. La medición de la cintura se realizó mediante una cinta métrica flexible, con el sujeto en bipedestación, obteniendo el diámetro, paralelo al suelo y trazado a 2 cm por encima del borde superior de la cresta ilíaca y a nivel axilar medio.

En la segunda fase del estudio se citó a los sujetos para la extracción de sangre con la finalidad de realizar las siguientes determinaciones bioquímicas: glucemia, HbA1c, creatinina plasmática, GOT, GPT, GGT, fosfatasa alcalina, ácido úrico, triglicéridos, colesterol, colesterol HDL (cHDL), colesterol LDL (cLDL), calcio y fósforo. Estas determinaciones se realizaron en autototalizadores según técnicas estandarizadas. La HbA1c se determinó por HPLC, mediante el sistema VariantTM II Turbo (Bio-Rad Laboratories S.A., California, EE. UU.), dando los resultados estandarizados según DCCT/NGSP. El resto de parámetros analíticos se realizó mediante métodos inmunoquímicos, empleándose el autototalizador Olympus AU5400TM (Olympus Corporation, Tokyo, Japón). En la misma muestra se determinaron las concentraciones de PTH intacta, mediante técnica de inmunoquimioluminiscencia (analizador Immulite[®] 1000, laboratorios Siemens, EE. UU.), la insulinemia y las concentraciones de 25-hidroxivitamina D (25 OH-VitD), por inmunoquimioluminiscencia (analizador Liaison[®], laboratorios DiaSorin, Italia). La resistencia insulínica (RI) fue estimada mediante método HOMA¹⁶ a partir de la siguiente fórmula: $\text{insulinemia basal } (\mu\text{U/ml}) \times \text{glucemia plasmática (mg/dl)}/405$.

El estudio fue aprobado por el Comité de ética de investigación clínica del Hospital Universitario Príncipe de Asturias (HUPA) (n.º de proyecto 01/2011) y la Comisión central de investigación de atención primaria del área sanitaria del área de influencia del HUPA (n.º de proyecto 16/11). Los sujetos dieron su consentimiento por escrito.

Predeterminación del tamaño muestral

Se pretendió detectar una razón de prevalencia de SM entre los pacientes con déficit de vitamina D respecto a los que no tienen dicho déficit de al menos 1,5 con una precisión de 0,33 (logaritmo de la razón de prevalencia). Dicha precisión

permitiría obtener un intervalo de confianza bilateral al 95%, cuyo límite inferior sería superior a 1 (valor nulo) y alcanzando, por tanto, una significación estadística de $p < 0,05$. Se asumió que la prevalencia de déficit de vitamina D, estimado por una concentración de 25 OH-VitD < 20 ng/ml en la población de estudio sería del 50% y la prevalencia de SM en el grupo sin déficit del 30%⁶. Con estas asunciones se estimó que sería necesario un tamaño muestral de 125 sujetos por cada grupo de comparación. Para el cálculo del tamaño de la muestra se ha utilizado el programa Ene 3.0 (GlaxoSmithKline, S.A. Tres Cantos, Madrid, España).

Criterios diagnósticos de síndrome metabólico

El diagnóstico de SM se definió según los criterios de IDF/AHA/NHLBI de 2009³. La presencia de 3 de los 5 criterios que se recogen a continuación constituye diagnóstico de SM: a) perímetro de la cintura ≥ 102 cm en varones o ≥ 88 cm en las mujeres; b) trigliceridemia ≥ 150 mg/dl o tratamiento farmacológico por hipertrigliceridemia; c) cHDL < 40 mg/dl en los varones o < 50 mg/dl en las mujeres; d) presión arterial ≥ 130 mm Hg de sistólica o ≥ 85 mm Hg de diastólica, o tratamiento farmacológico para la hipertensión; y e) glucemia en ayunas ≥ 100 mg/dl o tratamiento farmacológico para la hiperglucemia.

Procesamiento y análisis estadístico de los datos

Los datos descriptivos se expresan en frecuencia absoluta, porcentajes, medias (M) y desviación estándar (DE). El ajuste de las variables a la normalidad se llevó a cabo con la prueba de Kolmogorov-Smirnov. En el análisis de las variables cuantitativas intergrupos se emplearon pruebas paramétricas («t» de Student) o no paramétricas (Mann-Withney) según procedía. Para comparar variables cualitativas, así como para comprobar si la presencia de SM se asociaba con el déficit de vitamina D, es decir, si se acepta o se rechaza la hipótesis nula, se empleó el test de la Chi cuadrado. Para medir el grado de asociación entre variables numéricas se empleó el análisis de correlación (Pearson) y regresión lineal simple y para evaluar la asociación entre presencia de SM y déficit de vitamina D, ajustada por factores de confusión, se construyó un modelo de regresión logística múltiple, siendo el SM la variable de resultado (sí/no) y el déficit de vitamina D (sí/no) la variable explicativa principal. La fuerza de asociación entre SM y las variables explicativas se midió a través de la razón de prevalencia (RP) y la *odds ratio* (OR), con sus correspondientes intervalos de confianza al 95% (IC 95%). En todos los contrastes de hipótesis se rechazó la hipótesis nula si $p < 0,05$.

Para el análisis estadístico se utilizó el programa SPSS 15.0 para Windows (SPSS, Chicago, IL).

Resultados

De los 326 sujetos inicialmente seleccionados, 255 sujetos se incluyeron en el estudio al finalizar las 2 fases, dado que 71 (21,7%) no se presentaron a la cita para realizar la analítica. El análisis comparativo de los sujetos incluidos respecto de los no incluidos no demostró diferencias significativas en las

Tabla 1 Características de las principales variables clínicas y analíticas de la muestra (n = 255) del estudio

	Todo el grupo (n = 255)	Sujetos con déficit de vitamina D (n = 143)	Sujetos sin déficit de vitamina D (n = 112)	p*
Sexo femenino	159 (62,4)	90 (62,9)	69 (61,6)	0,828
Etnia caucásica	245 (96,1)	137 (95,8)	108 (96,4)	0,799
Hipertensión arterial	74 (29)	44 (30,8)	30 (26,8)	0,487
Diabetes mellitus	29 (11,4)	20 (14)	9 (8)	0,137
Edad (años)	51,1 ± 15,3	53,3 ± 14,6	50,1 ± 14,3	0,075
IMC (kg/m ²)	27,6 ± 4,99	28,2 ± 5,1	26,8 ± 4,7	0,019
Perímetro de la cintura (cm)	91,1 ± 13,75	93,0 ± 13,9	88,6 ± 13,1	0,012
Tensión arterial media (mm Hg)	96,2 ± 11,4	97,3 ± 11,0	94,8 ± 11,8	0,088
Glucemia (mg/dl)	95,2 ± 18,9	97,3 ± 20,1	92,4 ± 16,9	0,038
HbA1c (%)	5,9 ± 0,62	6,0 ± 0,6	5,8 ± 0,5	0,159
Insulinemia (mU/ml)	8,4 ± 8,1	8,2 ± 6,9	8,5 ± 9,4	0,751
Resistencia insulina-HOMA	2,08 ± 2,9	2,0 ± 2,0	2,0 ± 3,8	0,985
cHDL (mg/dl)	53,9 ± 12,7	52,6 ± 12,3	55,6 ± 13,1	0,065
Triglicéridos (mg/dl)	129,4 ± 80,1	141,7 ± 88,6	113,7 ± 64,7	0,005
25 OH-VitD (ng/ml)	19,6 ± 8,1	13,9 ± 4,0	26,8 ± 5,9	< 0,001
PTH (pg/ml)	47,7 ± 25,8	53,4 ± 27,6	40,2 ± 21,3	< 0,001

*p entre sujetos con déficit vs sin déficit.

Datos expresados en N(%) y M±DE.

variables clínicas obtenidas de la entrevista inicial: edad, sexo, presión arterial, IMC, cintura, presencia de hipertensión arterial (HTA) o diabetes mellitus (DM). Hubo un mayor porcentaje de sujetos de etnia no caucásica en el grupo que no se realizó la extracción analítica (9,8%) respecto del grupo que sí se la realizó (3,9%).

Las características de la población estudiada se muestran en la [tabla 1](#), observándose que la mayoría son mujeres (62,3%), de etnia caucásica (96,1%) y de edad media de 51 años (DE = 15,3; rango 18-83 años). El 11,4% de la muestra tenía antecedentes de DM y un 29,0% de HTA. De los 255 sujetos 208 (81,5%) fueron seleccionados al consultar al centro de salud (consultores) y 47 (18,5%) eran acompañantes. En el anexo (ver material suplementario) se muestra que no hubo diferencias significativas en las variables clínicas y analíticas entre consultores y acompañantes.

El número de sujetos con SM fue de 92 (36,1%), siendo la obesidad central el criterio más prevalente (65,5%) y el cHDL el de menor prevalencia (23,1%). La mayoría de los sujetos, casi el 80%, presentaba algún criterio de SM, presentando 4 criterios el 10,6% y 5 criterios el 4,3%. En la [figura 1](#) se muestra la prevalencia de cada uno de los criterios, así como la distribución del número de criterios que lo componen. El SM fue más frecuente entre varones (n = 42; 43,7%) que entre las mujeres (n = 50; 31,4%), con una RP del 1,39 (IC 95%: 1,0-1,92) en los varones respecto a las mujeres (p = 0,047). También la distribución por edad, cuando se distribuyó la muestra en cuartiles, muestra que el SM es mayor a medida que aumenta la edad, tanto en varones como en mujeres ([tabla 2](#)).

El promedio de concentración de 25 OH-VitD fue de 19,6 ng/ml (DE = 8,1; rango de 4,9-52,3 ng/ml). Ciento cuarenta y tres (56,1%) sujetos tenían concentraciones inferiores a 20 ng/ml. La distribución por sexo no demostró diferencias significativas. Sin embargo, sí encontramos asociación entre la concentración de 25 OH-VitD y algunas variables fisiológicas. Así, el análisis de regresión lineal

demostró una correlación negativa entre la concentración 25 OH-VitD y la edad (p = 0,034), el IMC (p = 0,003) y la concentración sérica de PTH (p < 0,001). Doscientos veintiocho (89,4%) de los sujetos tenían valores de 25 OH-VitD < 30 ng/ml en el rango de insuficiencia de vitamina D.

Cuando se agruparon los sujetos en grupos de 10, en función del momento de selección, que abarcó 12 semanas desde marzo de 2011, observamos una correlación positiva entre el momento de la extracción y las concentraciones de 25 OH-VitD, de tal manera que a medida que se acercaba el periodo estival estas eran mayores (p < 0,001) ([fig. 2](#)).

Los sujetos con déficit de 25 OH-VitD tenían una prevalencia de SM (62 de 143; 43,4%) mayor que los sujetos sin déficit (30 de 112; 26,8%) (p = 0,006), con una RP = 1,62 (IC 95%: 1,13-2,31) y una OR = 2,09 (IC 95%: 1,23-3,56). La asociación fue mayor entre valores más bajos de 25 OH-VitD (< 13,4 ng/ml) (64; 25%), respecto a los niveles intermedios o más altos (191; 75%) (p = 0,001), con una RP de 1,75 (IC 95%: 1,27-2,39) y una OR 2,59 (IC 95%: 1,45-4,64). En el análisis de regresión logística múltiple ([tabla 3](#)) la asociación entre déficit de vitamina D y SM se mantuvo (OR = 2,02; IC 95%: 1,11-3,7) tras ajustar por edad (≥ 53 vs < 53 años), sexo (varón vs mujer) e IMC (≥ 30 vs < 30 kg/m²).

Tabla 2 Prevalencia del síndrome metabólico según sexo y edad

Cuartiles de edad	Síndrome metabólico	
	Varones	Mujeres
< 40 años	2 (13,3%)	2 (5,4%)
41-53 años	9 (32%)	14 (37,8%)
54-61 años	15 (55%)	16 (44,4%)
> 61 años	16 (61%)	18 (51,4%)

Chi cuadrado, p = 0,007 para varones, Chi cuadrado p < 0,001 para mujeres.

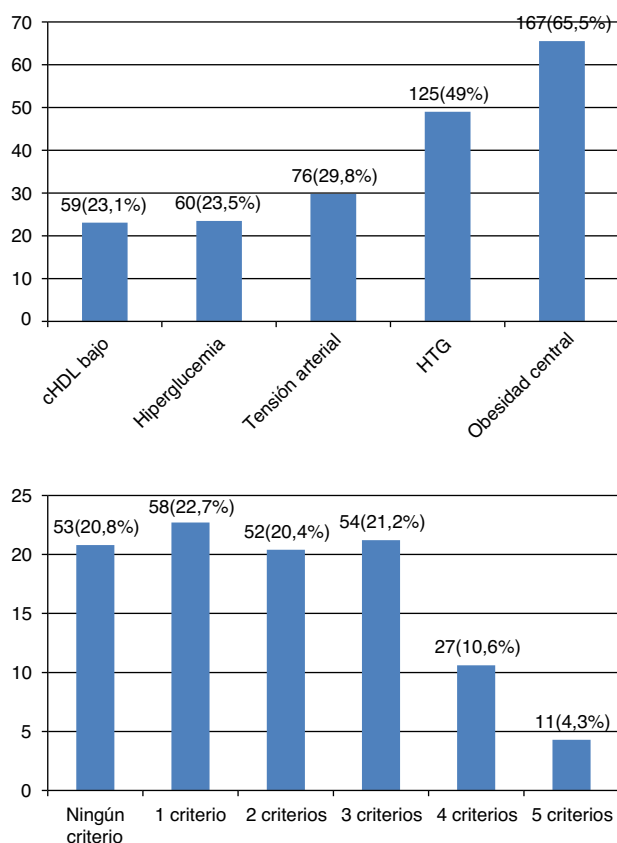


Figura 1 Prevalencia de los componentes y del número de criterios del síndrome metabólico en la muestra del estudio.

A. Prevalencia de los componentes del SM. cHDL bajo: <40 mg/dl en los varones o <50 mg/dl en las mujeres. Hiperglucemia: glucemia en ayunas ≥ 100 mg/dl o tratamiento farmacológico de la hiperglucemia. Tensión arterial: ≥ 130 mm Hg de sistólica o ≥ 85 mm Hg de diastólica, o tratamiento farmacológico para la hipertensión. HTG: hipertrigliceridemia ≥ 150 mg/dl o tratamiento farmacológico por elevación de los triglicéridos. Obesidad central: perímetro de la cintura ≥ 102 cm en varones o ≥ 88 cm en las mujeres. B. Prevalencia del número de criterios del SM.

Se observó una correlación negativa ($r=0,14-0,2$) entre las concentraciones de 25 OH-VitD y entre el perímetro de la cintura, cifras de tensión arterial y niveles de triglicéridos, mientras que la correlación fue positiva ($r=0,14$) con el nivel de cHDL (fig. 3). No observamos asociación significativa entre HbA1c y resistencia a la insulina estimada por HOMA con los niveles de 25 OH-VitD.

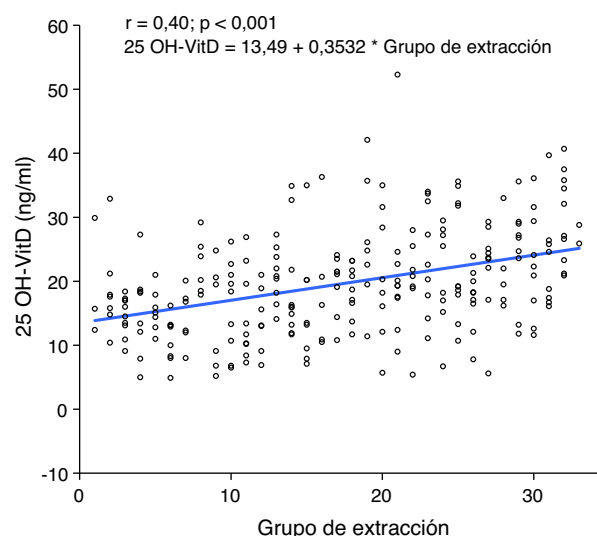


Figura 2 Análisis de correlación y regresión lineal entre las concentraciones de 25 OH-VitD y el momento de extracción. Gráfica que muestra la línea de regresión y correlación entre el momento de extracción de la muestra de sangre de los sujetos, agrupados en grupos de 10 desde el inicio del estudio (marzo de 2011) y los valores de la 25 OH-VitD.

Discusión

La presencia de SM es una situación clínica que implica un importante riesgo cardiovascular, y tal como muestran nuestros resultados es muy prevalente. Respecto a sus causas poco sabemos, salvo que la obesidad es su principal desencadenante, constituyendo esta una epidemia en aumento¹⁷. El déficit de vitamina D se ha posicionado como hipótesis de trabajo factible que podría contribuir a la aparición del SM⁹. En este estudio se demuestra que existe una asociación entre la presencia de déficit de vitamina D y el SM, así como con los principales componentes del mismo, en un grupo de sujetos de la población de Alcalá de Henares.

La prevalencia de SM en nuestro estudio fue del 36,1%. Estos resultados muestran una prevalencia discretamente mayor que el comunicado en el estudio DARIOS¹⁸, revisión que recoge 11 estudios publicados en España, y que muestra una prevalencia de déficit de vitamina D del 31% (32-29% en el total de la población española y 29-23% en la Comunidad de Madrid en varones y mujeres respectivamente). Estas diferencias pueden ser debidas a una distribución de grupos de edad de la población incluida sensiblemente diferente en el estudio DARIOS (de 35 a 74 años), a diferencia del presente estudio que incluye población

Tabla 3 Resultados del análisis de regresión logística múltiple para evaluar la asociación entre el síndrome metabólico (variable dependiente o de resultado) y el déficit de vitamina D (variable explicativa principal) ajustada por diversos factores de confusión

	Sujetos con SM (n = 92)	Sujetos sin SM (n = 163)	OR	IC 95%	p
25 OH-VitD < 20 ng/ml	62 (67,4%)	81 (49,7%)	2,02	1,11-3,7	0,021
Edad ≥ 53 años	68 (73,9%)	67 (41,1%)	4,32	2,33-8,02	< 0,001
IMC ≥ 30 kg/m ²	44 (47,8%)	25 (15,3%)	5,09	2,68-9,68	< 0,001
Sexo varón	42 (45,7%)	54 (33,1%)	1,57	0,87-2,86	0,133

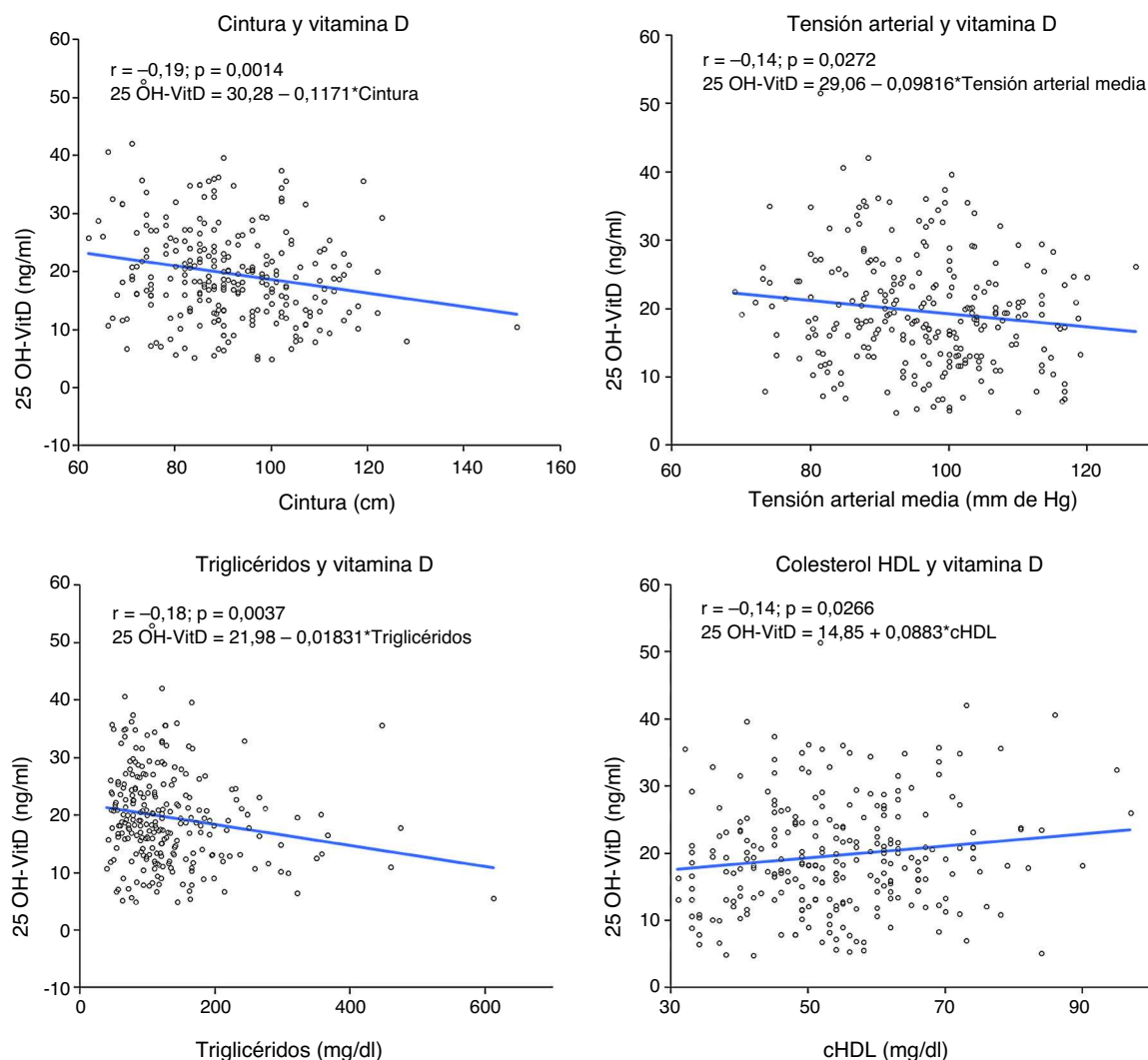


Figura 3 Análisis de correlación y regresión lineal entre las concentraciones de 25 OH-VitD y diversas variables asociadas al SM. Gráficas de regresión lineal que muestran línea, ecuación de regresión y coeficiente de correlación lineal (r) de Pearson, entre 25 OH-VitD y cintura (A), tensión arterial (B), triglicéridos (C) y cHDL (D).

de hasta 83 años. Otro estudio realizado en España y comunicado recientemente es el estudio ENRICA¹⁹, que obtiene una prevalencia de SM del 22,7%, 26% en varones y 19,4% en mujeres, también con una prevalencia menor al nuestro, a pesar de tener una distribución de población similar. Quizás, parte de estas diferencias detectadas en la prevalencia de SM, a pesar de usar los mismos criterios armonizados de IDF/AHA/NHLBI³, se deban al lugar donde se realizó la selección de sujetos. En nuestro estudio los sujetos procedían de un centro de salud, y si bien muchos sujetos consultaban por enfermedades menores, o eran acompañantes de las personas que consultaban, existe mayor agregación de sujetos con procesos crónicos, lo cual puede explicar en parte la mayor prevalencia detectada. Sin embargo, comparando estos resultados con la prevalencia de SM detectada en EE. UU. (34,3%)²⁰, o la detectada en población adulta de Canadá (43%)⁹, estas diferencias se reducen a pesar de tener una mayor prevalencia de obesidad central en su población. Así, en el estudio canadiense el 75% de los sujetos con SM tenían obesidad central⁹, superior

al obtenido en nuestro estudio que fue del 65%. La obesidad central también es el criterio más prevalente en el estudio ENRICA, tanto en varones (76%) como en mujeres (92%). Esto confirma que la obesidad central es el criterio más importante y prevalente del SM, pudiendo tener un papel fundamental en su etiopatogenia.

Los resultados del estudio demuestran que el SM es más prevalente en varones que en mujeres, y es más frecuente a medida que aumenta la edad, datos que coinciden con lo comunicado en la mayoría de los estudios al respecto^{9,18,19}.

La prevalencia de déficit de vitamina D también ha resultado ser muy frecuente en nuestra población, el 56,1%, resultados superiores a lo comunicado en estudios realizados en nuestro país, alcanzado hasta el 90% de los sujetos la prevalencia de insuficiencia de vitamina D (25 OH-VitD < 30 ng/ml). Así, González-Molero et al.²¹, con una distribución de población similar y con los mismos criterios de déficit de vitamina D, detectaron un 34% (31% en el Norte de España y 35% en el Sur) y menor que en el estudio LURIC, que comunicaron el 43% de déficit de vitamina D en

sujetos con SM²². En este estudio el 92% de los sujetos tenía insuficiencia de vitamina D²².

Aspectos como el momento en que se ha obtenido la muestra son importantes en la interpretación de los resultados. Ha sido ampliamente documentada la variación estacional en la concentración de 25 OH-VitD²¹. En este sentido, nuestro estudio se inició al final del invierno y durante toda la primavera, lo que podría haber influido en el hallazgo de esta mayor prevalencia de déficit de vitamina D que en otros estudios realizados durante meses de mayor radiación solar, o que incluyeran periodos de selección más largos²¹. En este estudio se demostró una correlación positiva entre las concentraciones de 25 OH-VitD y el momento en el que se hizo la extracción, siendo mayores a medida que aumentaban las horas de radiación solar, resultado que está en consonancia con lo publicado. Otros aspectos, como el aumento del uso de protectores solares, la disminución de actividad física al aire libre y la baja ingesta de alimentos que contienen vitamina D pueden contribuir a su mayor prevalencia, sin olvidar cómo influye el inmunoanálisis empleado en la determinación de la 25 OH-VitD; así los métodos que mayor prevalencia de déficit de vitamina D detectan son los de los laboratorios Siemens y DiaSorin^{23,24}, siendo este último el utilizado en nuestro estudio.

El principal hallazgo de este estudio ha sido identificar una mayor prevalencia de SM entre los sujetos con déficit de vitamina D, resultados superponibles a los obtenidos en el estudio de González-Molero et al.²⁵. Esta asociación se mantuvo tras incluir en el análisis multivariante distintas variables como la edad, el sexo y el IMC. También se demostró que valores más bajos de 25 OH-VitD se asociaban a una mayor prevalencia de SM. En la misma línea fue la correlación detectada entre valores 25 OH-VitD y los distintos componentes del SM: cintura, tensión arterial media, triglicéridos y cHDL, correlación que si bien es débil (coeficiente r en el rango de 0,2), son resultados que en su conjunto son similares a los de la mayoría de los estudios ya publicados²⁴, y que sugieren una asociación entre las concentraciones de vitamina D y las principales variables clínicas relacionadas con la resistencia a la insulina. Sin embargo, no se demostró asociación entre HbA1c y resistencia a la insulina estimado por HOMA, a pesar de que este factor se considera uno de los precursores del SM. Esto puede ser debido a la baja prevalencia de pacientes diabéticos de nuestra muestra, y a que la mayoría de los sujetos, el 75%, tuvieron índices HOMA < 2,5, considerados normales, aunque este mismo resultado se obtuvo en el estudio LURIC²² con una muestra mucho más representativa.

Si bien en nuestro estudio no se puede establecer una relación causa-efecto entre déficit de vitamina D y SM al tratarse de un estudio transversal, la asociación encontrada sugiere que en ambas situaciones hay mecanismos etio-patogénicos comunes. Así, el déficit de vitamina D puede condicionar la aparición de SM o ser una consecuencia del mismo. A favor de la primera hipótesis estaría que diversos estudios prospectivos han demostrado que el déficit de vitamina D se asocia a un mayor riesgo de presentar SM⁹. La segunda hipótesis, que el déficit detectado de vitamina D es consecuencia del SM, es más plausible: a) estudios de intervención de suplementación con vitamina D no demuestran que mejore la resistencia a la insulina, principal mediador del SM^{26,27}, ni reduzca la aparición de nuevos casos de DM²⁸;

b) algunos estudios prospectivos no demuestran que la presencia de déficit de vitamina D sea un factor de riesgo para la aparición de SM²⁵; y c) la concentración de proteína transportadora de vitamina D, que es el principal determinante de los valores de 25 OH-VitD que obtenemos con los métodos usados en la práctica habitual, están inversamente relacionados con la resistencia insulínica del sujeto²⁹, sugiriendo que una baja concentración de 25 OH-VitD es más una consecuencia que la causa de la resistencia a la insulina.

Las limitaciones del estudio son las siguientes: a) se trata de un estudio transversal, siendo por ello imposible conocer la naturaleza de las asociaciones detectadas en el estudio entre déficit de vitamina D y SM y sus componentes; b) tenemos dificultades en la práctica habitual para valorar el estado de la vitamina D en los sujetos, dado que la cuantificación de las concentraciones de 25 OH-VitD por los métodos empleados en la práctica clínica solo determinan concentraciones de vitamina D total y no la libre, ni la bio-disponible, dificultando conocer con exactitud el estado real de vitamina D del sujeto analizado³⁰; y c) considerando que los sujetos fueron seleccionados de la población que consultó o acudieron a un centro de salud, y no de una muestra aleatoria de población censal, es probable que las tasas de prevalencia, tanto del déficit de vitamina D como de SM estén sobrestimadas; sin embargo destacamos que se incluyó a un grupo bastante homogéneo sin diferencias en el perfil clínico y analítico entre acompañantes y consultores.

En conclusión, en el presente estudio hemos detectado una alta prevalencia de déficit de vitamina D y de SM entre la población que acude a un centro de salud de la población de Alcalá de Henares. También hemos demostrado una asociación entre ambas situaciones clínicas, siendo más frecuente el SM entre los sujetos con déficit de vitamina D. Se precisarían estudios prospectivos y de intervención a largo plazo, para poder evaluar una posible relación de causalidad entre ambas situaciones, y si el tratamiento del déficit de la vitamina D podría desempeñar un papel en la prevención o corrección del SM.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Agradecimientos

A todos los profesionales del Centro de Salud Luis Vives, médicos, enfermeras y personal de administración que gracias a su colaboración desinteresada posibilitaron la selección de los sujetos del estudio.

Anexo. Material adicional

Se puede consultar material adicional a este artículo en su versión electrónica disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.endonu.2014.12.008>.

Bibliografía

1. Crepaldi G. Origin and development of the metabolic syndrome. En: Serrano Ríos M, Caro JF, Carraro R, Gutiérrez Fuente JA,

- editores. The metabolic syndrome at the begining of the XXIst century. Madrid: Elsevier; 2005. p. 5-13.
2. Ahima RS, Lazar MA. Physiology. The health risk of obesity—better metrics imperative. *Science*. 2013;341:856–8.
 3. Alberti KG, Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ, Cleeman JI, Donato KA, et al., International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention, National Heart, Lung, and Blood Institute, American Heart Association, World Heart Federation, International Atherosclerosis Society, International Association for the Study of Obesity. Harmonizing the metabolic syndrome: A joint interim statement of the International Diabetes Federation task force on epidemiology and prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation*. 2009;120:1640–5.
 4. Messa P, Alfieri C, Rastaldi MP. Recent insights into vitamin D and its receptor. *J Nephrol*. 2011;24:30–7.
 5. Christakos S, DeLuca S. Minireview: Vitamin D. Is there a role in extraskeletal health? *Endocrinology*. 2011;152:2930–6.
 6. Ford ES, Ajani UA, McGuire LC, Liu S. Concentrations of serum vitamin D and the metabolic syndrome among U.S. adults. *Diabetes Care*. 2005;28:1228–30.
 7. Hyponen E, Boucher BJ, Berry DJ, Power C. 25-hydroxyvitamin D, IGF-1, and metabolic syndrome at 45 years of age: A cross-sectional study in the 1958 British birth cohort. *Diabetes*. 2008;57:298–305.
 8. Brenner DR, Arora P, Garcia-Bailo B, Wolever TM, Morrison H, El-Sohemy A, et al. Plasma vitamin D levels and risk of metabolic syndrome in Canadians. *Clin Invest Med*. 2011;34:E377E.
 9. Kayaniyl S, Vieth R, Harris SB, Retnakaran R, Knight JA, Gerstein HC. Association of 25(OH)D and PTH with metabolic syndrome and its traditional and non-traditional components. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96:168–75.
 10. Forouhi NG, Luan J, Cooper A, Boucher BJ, Wareham NJ. Baseline serum 25-hydroxy vitamin d is predictive of future glycemic status and insulin resistance: The Medical Research Council Ely Prospective Study 1990-2000. *Diabetes*. 2008;57:2619–25.
 11. Gagnon C, Lu ZX, Magliano DJ, Dunstan DW, Shaw JE, Zimmet PZ, et al. Serum 25-hydroxyvitamin D, calcium intake, and risk of type 2 diabetes after 5 years: Results from a national, population-based prospective study (the Australian Diabetes, Obesity and Lifestyle study). *Diabetes Care*. 2011;34:1133–8.
 12. Skaaby T, Husemoen LL, Pisinger C, Jørgensen T, Thuesen BH, Fenger M, et al. Vitamin D status and changes in cardiovascular risk factors: A prospective study of a general population. *Cardiology*. 2012;123:62–70.
 13. Al-Daghri NM, Alkharfy KM, Al-Saleh Y, Al-Attas OS, Alokail MS, Al-Othman A, et al. Modest reversal of metabolic syndrome manifestations with vitamin D status correction: A 12-month prospective study. *Metabolism*. 2012;61:661–6.
 14. O'Sullivan A, Gibney MJ, Connor AO, Mion B, Kaluskar S, Cashman KD, et al. Biochemical and metabolomic phenotyping in the identification of a vitamin D responsive metabotype for markers of the metabolic syndrome. *Mol Nutr Food Res*. 2011;55:679–90.
 15. Weinstein BM, Epstein S. Drug and hormone effects on vitamin D metabolism. En: Feldman D, Wesley Pike J, Adams JS, editores. *Vitamin D*. 3rd edn London: Elsevier; 2011. p. 1245–90.
 16. Matthews D, Hosker J, Rudenski A, Naylor B, Treacher D, Turner R. Homeostasis model assessment: Insulin resistance and B-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia*. 1985;28:412–9.
 17. Ng M, Fleming T, Robinson M, Thomson B, Graetz N, Margono C, et al. Global, regional, and national prevalence of overweight and obesity in children and adults during 1980-2013: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet*. 2014;384:766–81.
 18. Fernández-Bergés D, Cabrera de León A, Sanz H, Elosua R, Guembe MJ, Alzamora M, et al. Síndrome metabólico en España: prevalencia y riesgo coronario asociado a la definición armonizada y a la propuesta por la OMS. *Estudio DARIOS. Rev Esp Cardiol*. 2012;65:241–8.
 19. Guallar-Castillón P, Pérez RF, López García E, León-Muñoz LM, Aguilera MT, Graciani A, et al. Magnitud y manejo del síndrome metabólico en España en 2008-2010: estudio ENRICA. *Rev Esp Cardiol*. 2014;67:367–73.
 20. Ford ES, Li C, Zhao G. Prevalence and correlates of metabolic syndrome based on a harmonious definition among adults in the US. *J Diabetes*. 2010;2:180–93.
 21. González-Molero I, Morcillo S, Valdés S, Pérez-Valero V, Botas P, Delgado E, et al. Vitamin D deficiency in Spain: A population-based cohort study. *Eur J Clin Nutr*. 2011;65:321e8.
 22. Thomas GN, Hartaigh B, Bosch JA, Pilz S, Loerbroeks A, Kleber ME, et al. Vitamin D levels predict all-cause and cardiovascular disease mortality in subjects with the metabolic syndrome: The Ludwigshafen Risk and Cardiovascular Health (LURIC) study. *Diabetes Care*. 2012;35:1158–64.
 23. Janssen MJ, Wielders JP, Bekker CC, Boesten LS, Buijs MM, Heijboer AC, et al. Multicenter comparison study of current methods to measure 25-hydroxyvitamin D in serum. *Steroids*. 2012;77:1366–72.
 24. Górriz Pintado S, Estela Burriel PL. Influence of the immunoassay used in measurement of serum vitamin D levels. *Endocrinol Nutr*. 2014;61:123–9.
 25. González-Molero I, Rojo G, Morcillo S, Pérez-Valero V, Rubio-Martín E, Gutierrez-Repiso C, et al. Relationship between vitamin D deficiency and metabolic syndrome. *Med Clin (Barc)*. 2014;142:473–7.
 26. Strobel F, Reusch J, Penna-Martinez M, Ramos-Lopez E, Klahold E, Klepzig C, et al. Effect of a randomized controlled vitamin D trial on insulin resistance and glucose metabolism in patients with type 2 diabetes mellitus. *Horm Metab Res*. 2014;46:54–8.
 27. Salehpour A, Shidfar F, Hosseinpahan F, Vafa M, Razaghi M, Amiri F. Does vitamin D3 supplementation improve glucose homeostasis in overweight or obese women? A double-blind, randomized, placebo-controlled clinical trial. *Diabet Med*. 2013;30:1477–81.
 28. Seida JC, Mitri J, Colmers IN, Majumdar SR, Davidson MB, Edwards AL, et al. Effect of vitamin D3 supplementation on improving glucose homeostasis and preventing diabetes: A systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014;99:3551–60.
 29. Ashraf AP, Huisingh C, Alvarez JA, Wang X, Gower BA. Insulin resistance indices are inversely associated with vitamin D binding protein concentrations. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014;99:178–83.
 30. Powe CE, Evans MK, Wenger J, Zonderman AB, Berg AH, Nalls M, et al. Vitamin D-binding protein and vitamin D status of black Americans and white Americans. *N Engl J Med*. 2013;369:1991–2000.