



Universidad Autónoma del Estado de México
Facultad de Ciencias de la Conducta

**“Correlación de concentraciones séricas de vitamina D,
marcadores de control glicémico, citocinas y adipocinas en
adultos con Diabetes Mellitus Tipo 2 en México”**

TESIS

Para Obtener el Grado de:
Doctora en Ciencias de la Salud

Presenta:

Mtra. Mariana Román Casas

No. cuenta: 1830567

Comité Tutorial:

Dra. Roxana Valdés Ramos

Tutor Académico

Dra. Beatriz Elina Martínez Carrillo

Tutor Interno

Dra. Laura Soraya Gaona Valle

Tutor Externo

Toluca, Estado de México, Abril de 2022



Índice

Resumen	2
Abstract	3
Introducción.....	4
1. Antecedentes	5
2. Planteamiento del problema	14
3. Justificación	16
4. Hipótesis	17
5. Objetivos: General y específicos	17
6. Diseño metodológico	18
6.1 Diseño del estudio.....	18
6.2 Universo y muestra	18
6.4 Variables e instrumentos.....	20
6.5 Procedimientos	23
6.7 Análisis de datos	26
6.8 Aspectos éticos.....	26
7. Resultados.....	27
7.1 Artículo aceptado.....	27
7.1.1 Título del artículo	27
7.1.2 Carta de aceptación.....	28
7.2 Artículo enviado	28
7.2.1 Título del artículo	28
8. Discusión general.....	29
9. Conclusiones generales	30
10. Referencias.....	30

Resumen

Introducción: La diabetes es una enfermedad crónica caracterizada por hiperglicemia afectando las células beta de páncreas, la disminución en la secreción de insulina y la baja señalización son las consecuencias. Uno de los principales problemas de salud a nivel mundial son las enfermedades crónicas. Factores como el sedentarismo y la alimentación han generado que en las últimas décadas incrementa la incidencia de diabetes mellitus tipo 2 (DMT2).

Evidencias científicas señalan que los pacientes con DMT2 presentan concentraciones plasmáticas bajas de vitamina D e inflamación sistémica, factores que agravan la enfermedad y causan complicaciones.

Objetivo: Correlacionar las concentraciones séricas de vitamina D, glucosa plasmática, Hb1Ac, insulina, citocinas y adipocinas en adultos con DMT2 en México.

Diseño de estudio: Estudio observacional descriptivo.

Material y Métodos: El estudio es un análisis secundario de una base de datos previamente elaborada. De acuerdo con la descripción del proyecto inicial de investigación, se invitó a 93 pacientes adultos con DMT2 que acudieron a la consulta externa de los Centros de Salud de Toluca, Estado de México. Después de que los pacientes fueron invitados a participar en el estudio y firmaron el consentimiento informado, se continuó con la realización de la evaluación clínica y antropométrica; además de la recolección de muestra sanguínea para la determinación de marcadores de inflamación, sistema inmunológico y concentraciones séricas de vitamina D. Sin embargo, algunos de los datos previamente descritos no fueron analizados dentro de la primera fase del proyecto y representan lo que se presentara en la siguiente investigación.

Abstract

Background: Diabetes is a chronic disease characterized by hyperglycemia affecting the pancreas beta cells, decreased insulin secretion and low signaling are the consequence. This chronic disease is the first health problem around the world. In the last centuries changes in the lifestyle such as sedentary and unhealthy eating habits have led to an increase in the incidence of T2DM. Some scientific studies reports that patients with T2DM have vitamin D deficiency and chronic inflammation, these factors aggravated symptoms and cause complications.

Objectives: To correlate the serum concentration of vitamin D, glucose plasma, Hb1Ac, insulin, cytokines and adipokines in patients with T2DM in Mexico.

Study design: A descriptive observational study

Materials and methods: The study is a secondary analysis of a previous data base. According to the description of the original investigation, 93 adults with T2DM selected from the outpatient preventive clinic of the medical center located in Toluca, state of Mexico were included. After being invited to participate, study subjects were evaluated for clinical, dietary, and anthropometric information, as well as cytokines and immunology markers and serum vitamin D concentrations. However, some data previously described was not analyzed within the first phase of the project and represent what will be presented in the following investigation.

Introducción

Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), en el año 2016 se reportó que hay más de 422 millones de individuos con diabetes, de los cuales el 90% presenta Diabetes Mellitus Tipo 2 (DMT2) (1). Según la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición en el año 2018 reporto que hay 8.6 millones de personas con DMT2 en México (2).

La DMT2 puede ser inducida por antecedentes heredofamiliares que incrementan de dos a cuatro veces el riesgo de desarrollar la enfermedad, sin embargo, es una enfermedad multifactorial y heterogénea que involucra factores ambientales, ingestión energética elevada, obesidad, dislipidemias, factores hormonales y sedentarismo. La obesidad induce resistencia a la insulina e involucra una gran cantidad de moléculas que predisponen a los individuos a un estado de inflamación, estrés oxidante y complicaciones metabólicas; por ello es importante identificar y prevenir complicaciones (3-4).

Actualmente la DMT2 se considera una enfermedad inflamatoria debido a la producción elevada de citocinas proinflamatorias y por la presencia de proteínas inflamatorias de fase aguda (5). La obesidad, aunada a la inflamación crónica e hiperglicemias incrementa las concentraciones de estrés oxidante generado por las Especies Reactivas de Oxígeno (EROs) (6-8). Actualmente se cree que la respuesta inflamatoria de fase aguda inducida por las citocinas se asocia principalmente con la resistencia a la insulina y la DMT2. Estudios recientes relacionan la DMT2 con la presencia de marcadores del sistema inmunológico e inflamación, los cuales incluyen TNF- α , IL-1, IL-6, proteína C Reactiva (PCR), proteína quimiotáctica de monocitos-1 (MCP-1), leptina, adiponectina, resistina y visfatina, entre otras (9). Además, se reporta que la deficiencia de vitamina D favorece el desarrollo de la

DMT2 y las complicaciones (10). Este proyecto de investigación es un análisis secundario de una base de datos previamente elaborada, es decir, que los siguientes datos representan la segunda fase del proyecto de investigación titulado: “Efecto de la Suplementación con Ácidos Grasos Omega 3 y Vitamina D sobre el Proceso Inmuno-Inflamatorio en Pacientes con Diabetes Mellitus tipo 2 en México” y que no han sido analizados y publicados. En el presente estudio se correlacionaron marcadores de control glicémico como: glucosa, insulina, HOMA, Hb1Ac, además de citocinas, adipocinas y vitamina D en 93 sujetos adultos con DMT2 de los centros de salud del estado de México; con el objetivo de aportar nuevos avances a la ciencia que nos permitan conocer mejor la fisiopatología y la etiología de la DMT2 y la posible causa de sus complicaciones.

1. Antecedentes

Historia de la diabetes mellitus

La diabetes mellitus es una enfermedad tan antigua como el ser humano. De acuerdo con la teoría de Nell, la resistencia a la insulina fue una de las habilidades que desarrollaron nuestros antepasados con la finalidad de adaptarse a la encase de alimento (11).

En la Edad Media, Avicena evaporizó la orina de una persona con diabetes y corroboró que los residuos de ésta dejaban un sabor a miel, fue entonces cuando hizo una descripción de la diabetes y sus complicaciones. Mas tarde en 1679, el médico Thomas Willis tomo una pequeña muestra de la orina de un paciente con diabetes y la colocó en su dedo, fue entonces cuando comprobó el sabor dulce de este líquido, sin embargo, también encontró pacientes cuya orina tenía un sabor insípido. Con la finalidad de diferenciarlas implementó la definición de *diabetes mellitus* (“con sabor a miel”) y *diabetes insípida*. En la actualidad se sabe que son dos entidades distintas (11).

Fisiopatología

La resistencia a la insulina se define como un estado en el que se requieren mayores cantidades de insulina para producir una respuesta biológica normal. La insulina

actúa mediante el acoplamiento a un receptor celular de membrana. Una vez que la insulina se une a su receptor en el músculo, se da inicio a la vía de señalización la cual se encarga de la translocación del transportador GLUT4 dentro de la membrana plasmática con la finalidad de transportar glucosa al interior de las células. La resistencia a la insulina es producida debido a la alteración constante de uno o más de los anteriores pasos lo que induce una hiperinsulinemia compensadora para mantener la normoglicemia (12-15) .

Con el paso del tiempo el páncreas se agota y las concentraciones de glucosa plasmática comienzan a aumentar. Una vez que ésta aumenta de forma permanente, la hiperglicemia tiene un efecto tóxico sobre las células beta pancreáticas (glucotoxicidad) y finalmente se afecta la función de los receptores de insulina (4,12,13) .

La resistencia a la insulina y la hiperglicemia conducen a un estado de inflamación crónica que conlleva a la activación de macrófagos, producción de EROs y promueve la síntesis de citocinas proinflamatorias como la IL-1, IL-6, y el TNF- α , además de una disminución de citocinas antiinflamatorias, como adiponectina. También favorecen la síntesis de reactantes de fase aguda como el fibrinógeno (Fg) y la proteína C-reactiva (PCR) (4,13). La respuesta inflamatoria crónica causa apoptosis en los adipocitos y resistencia a la insulina. En consecuencia, las células de los islotes pancreáticos incrementan la producción de insulina para restaurar las concentraciones normales de glucosa en sangre. Sin embargo, después de un tiempo la resistencia a la insulina causa el agotamiento de las células del páncreas, deficiencia de la insulina e hiperglicemia persistente. Además, las concentraciones séricas elevadas de ácidos grasos libres, amiloides y citocinas inflamatorias observados comúnmente en personas con obesidad, inducen lipotoxicidad en las células beta e inhiben la capacidad de secreción de la insulina, lo que conduce a hiperglicemia y finalmente a DM2 (16).

Se reporta que en ratones con obesidad existe un incremento en las concentraciones de TNF- α en el tejido adiposo y este factor puede causar la resistencia a la insulina a través de la inhibición de la función del receptor gamma

activado por el proliferador de peroxisomas. Además, la IL-6, la proteína C reactiva, el inhibidor de activador del plasminógeno y otros mediadores de inflamación también se han encontrado en concentraciones elevadas en el plasma de ratones con obesidad. TNF- α , ácidos grasos libres, diacilglicérido, ceramida y las especies reactivas de oxígeno en el tejido adiposo y el hígado inducen inhibición del sustrato del receptor de insulina (17).

Cuadro clínico

Es posible identificar tres fases de la DMT2: en primera instancia existe un estado de resistencia a la insulina que generalmente está asociada con valores de normo glicemia. En segunda instancia, incrementa la producción de insulina principalmente en musculo y tejido adiposo, sin embargo, ésta no logra compensar las concentraciones elevadas de glucosa en sangre conocido como “hiperglicemia postprandial”, finalmente, en la tercera etapa se afectan las células beta del páncreas disminuyendo la síntesis de las mismas, así como apoptosis por gluco y/o lipotoxicidad, hiperglicemia en ayuno y finalmente T2DM (14,18).

En algunos casos los pacientes con DMT2 no presentan manifestaciones clínicas o tardan un par de años en que aparezcan antes de ser diagnosticados. Dentro de los signos y síntomas más frecuentes se encuentra la poliuria, polidipsia, polifagia y disminución de peso sin razón alguna. También se pueden presentar síntomas como calambres musculares principalmente en las extremidades y visión borrosa; sin embargo, estos últimos son menos frecuentes (1).

Criterios de diagnóstico de la diabetes mellitus

- Presentar síntomas de DMT2 como: poliuria, polidipsia, polifagia y disminución de peso o una glicemia plasmática casual ≥ 200 mg/ dL (11.1 mmol/L).
- Glucosa de ayuno ≥ 126 mg/ dL (7.0 mmol/L). El ayuno se define como un lapso igual o mayor a 8 horas sin ingerir alimento.

- Curva de tolerancia a la glucosa (75 gr de glucosa) con resultado en la concentración de glucosa en sangre dos horas después ≥ 200 mg/dL (11.1 mmol/L).
- Presentar hemoglobina glucosilada $\geq 6.5\%$ (1,18,19).

Vitamina D y DMT2

La vitamina D es una sustancia liposoluble que se encuentra de forma natural como vitamina D₂ (ergocalciferol) y vitamina D₃ (colecalfiferol). La exposición al sol nos permite obtener la vitamina D a través de la transformación cutánea del 7-dehidrocolesterol en colecalfiferol. Si la ingestión de la vitamina D es por medio de los alimentos son necesarias dos hidroxilaciones para ser metabolizada. Para llevar a cabo la primera hidroxilación es necesario que la molécula se encuentre en la posición 25 con ayuda de la enzima 25-hidroxilasa que se encuentra en el hígado (20,21). La vitamina D al ser una molécula liposoluble requiere de sales biliares para su absorción, la cual se lleva a cabo en un 80% en yeyuno. La 25-hidroxi vitamina D formada entra al torrente sanguíneo y unida a la proteína transportadora de vitamina D, finalmente llega al riñón. Una vez en riñón se hidroxila en posición 1, con ayuda de la enzima 1-hidroxilasa, formando finalmente la vitamina activa: 1-alfa-25 dihidroxi- colecalfiferol o calcitriol, mejor conocida como el metabolito activo de la vitamina D₃. Además, en el riñón también es producida la 24,25 dihidroxivitamina D por medio de la enzima 24-hidroxilasa, sin embargo, esta vitamina es menos activa. Finalmente se elimina por vía biliar. Una vez que la vitamina D ejecuta su función es desactivada en el hígado (22).

Las concentraciones bajas de vitamina D se han asociado con el desarrollo de algunas enfermedades como cáncer, DMT2, hipertensión y enfermedades cardiovasculares principalmente eventos micro y macro vasculares en sujetos con DMT2 (7,8,23,24). También se reporta que las bajas concentraciones de vitamina D y la persistente elevación de la glucosa plasmática puede causar el desarrollo de algunas complicaciones de la DMT2 como neuropatía, retinopatía y nefropatía. La obesidad es un padecimiento común en las personas con DMT2. El tejido adiposo

es el principal lugar donde se almacena la vitamina D causando disminución en la biodisponibilidad de ésta lo que significa que los pacientes con DMT2 tienen un mayor riesgo de presentar deficiencias. Otro de los factores que se asocia con el desarrollo de complicaciones vasculares es el consumo de ácidos grasos libres en la alimentación, además de que se relaciona con resistencia a la insulina y el daño en las células beta pancreáticas (7,23,24).

Como ya se mencionó, la vitamina D participa de manera importante en la evolución de la DMT2, también se menciona que las bajas concentraciones séricas de vitamina D se asocian con la resistencia a la insulina y la disfunción de las células beta pancreáticas, ya que existe un receptor de vitamina D conocido como α -1 hidroxilasa que se encuentra presente en las células β del páncreas y favorece el funcionamiento de éstas (7).

La deficiencia de vitamina D es muy común en pacientes con DMT2 principalmente por la baja ingestión de éste micronutriente en la dieta, además de la falta de ejercicio. La American Diabetes Association (ADA) recomienda 600 UI/ día en personas de 9 a 70 años y en sujetos mayores de 70 años 800 UI/día. Sin embargo, otro estudio menciona que los pacientes con DMT2 deben recibir suplementación con vitamina D hasta alcanzar las concentraciones séricas de 40 ng/ml o de ser posible hasta los 60 ng/ ml (25).

Un estudio publicado en 2018 reportó que el 90% de la población Iraní con DMT2 tiene deficiencias de vitamina D (26) Cifras que coinciden con otro estudio realizado en población Hispana (27). Sin embargo, en México no existen datos que nos permitan conocer la deficiencia de vitamina D en pacientes con DMT2, de acuerdo a la ENSANUT 2006 reporto que del 30 al 40% de los adolescentes y adultos sanos presentan deficiencias de vitamina D (28).

Otro artículo menciona que la suplementación con vitamina D puede disminuir las concentraciones de MDA en plasma y aumentar significativamente las concentraciones de óxido nítrico, capacidad antioxidante y enzima GPx en sujetos

con DMT2. Además, se menciona que puede inhibir la producción de citocinas proinflamatorias como IL-1 e IL-6 (29,30).

Definición de las citocinas

Interleucina 1

Es una citocina proinflamatoria sintetizada por los macrófagos de aproximadamente 15-20 kDa y se encuentra en dos formas de IL-1: alfa y beta. Ambas interleucinas actúan de la misma manera, sin embargo, la IL-1 actúa dentro de la célula, excepto cuando se presenta enfermedad grave y la IL-1B se encuentra principalmente fuera de las células (31).

Interleucina 6

Es una proteína pro y antiinflamatoria que interviene en la respuesta inmunológica, en la reacción de fase aguda y hematopoyesis. Los macrófagos, monocitos, fibroblastos y células endoteliales son la principal fuente de IL-6 (31). Se encuentra en altas concentraciones en la circulación sanguínea, se asocia positivamente con el sobrepeso, obesidad, intolerancia a la glucosa y resistencia a la insulina. También se describe que puede afectar la señalización de la insulina, disminuir la secreción de adiponectina e inhibir la adipogénesis (32).

Interleucina 8

Es una proteína que participa principalmente en procesos inflamatorios como factor quimiotáctico en los leucocitos (neutrófilos) y en la activación de diversas células. Además, estimula su degranulación y fagocitosis (31).

Interleucina 10

Es una proteína antiinflamatoria sintetizada principalmente por los linfocitos T y algunos macrófagos activados, ésta interleucina tiene la capacidad de contrarrestar procesos inflamatorios, ya que inhibe la síntesis de IFN, IL-2, IL-1, IL-6 y TNF (31).

Interleucina 12

Es una proteína sintetizada por los linfocitos B y los macrófagos. Induce la síntesis de otras proteínas como IFN e IL-2, además tiene la habilidad de inhibir la síntesis de IL-4, IL-5 e IL-10 (31).

Factor de necrosis tumoral alfa

Es una proteína proinflamatoria sintetizada principalmente por macrófagos, linfocitos T y B, células NK, leucocitos polimorfonucleares y adipocitos. Participa de manera importante en el sistema inmunológico como inductor de apoptosis, protección contra neoplasias, activación y diferenciación de monocitos, protector contra infecciones causadas por virus, parásitos o bacterias al activar las vías de señalización de superóxido y de óxido nítrico. Se describe que tiene una correlación positiva con enfermedades crónicas como la DMT2 y el cáncer (33).

Citocinas y DMT2

La inflamación se define como la respuesta local a una lesión tisular. Se caracteriza por la invasión de células del sistema inmunológico y por la liberación local de citocinas y quimiocinas, algunas veces se acompaña de daño estructural o funcional del tejido afectado. La inflamación previene la propagación de infecciones y promueve la regeneración de los tejidos. Además, puede exacerbar la enfermedad mediante la destrucción de tejidos debido a los mediadores inflamatorios, EROs y componentes del complemento (34). La inflamación puede clasificarse como aguda o crónica. La inflamación aguda se caracteriza por signos locales y sistémicos más prominentes, así como, infiltración de la zona afectada por células inmunes, principalmente neutrófilos. La inflamación crónica se caracteriza por signos locales menos prominentes, mayor daño tisular, fibrosis e infiltración del área afectada principalmente por monocitos, macrófagos y linfocitos (35).

El incremento de glucosa en sangre después de comer induce la síntesis de insulina mediante las células beta del páncreas. La unión de la insulina y sus receptores en la membrana celular induce el transporte y la traslocación de la glucosa, lo que da como resultado una disminución en las concentraciones de glucosa en sangre. La

incapacidad del páncreas para producir suficiente insulina, la acción inadecuada de la misma o ambas, resulta en hiperglicemia. Esto representa daño y falla en varios órganos a largo plazo (17).

El inicio de la DMT2 se produce cuando las células beta del páncreas no se adaptan a las necesidades de alta demanda de insulina causada por la resistencia a la insulina. Algunos estudios mencionan que existe un proceso de inflamación de los islotes en pacientes con DMT2 caracterizado por la presencia de citocinas, células del sistema inmunológico, apoptosis de células β , depósitos de amiloide y fibrosis (36). El incremento de la insulina se debe a una activación patológica del sistema inmunológico innato por estrés metabólico y regida por la señalización de la IL-1. El incremento en las concentraciones de insulina contribuye a la alteración de las células β y a la secreción de insulina en pacientes con DMT2 (36). También, se menciona que los ácidos grasos promueven una respuesta inflamatoria. Se ha demostrado que el consumo elevado de la glucosa y ácidos grasos libres induce un proceso inflamatorio en numerosos tejidos del cuerpo y el incremento en las concentraciones de glucosa inducen la liberación de IL-1 β en los islotes (36). También, se reporta que los ácidos grasos de cadena larga como el oleato, palmitato y estearato son los más abundantes en la alimentación de los seres humanos e inducen la expresión de citocinas y quimionas como la IL-1 β , IL-6 e IL-8 dependientes de IL-1 en los islotes humanos (37).

Actualmente se describe que en las personas con DMT2 existe inflamación de los islotes pancreáticos lo que ocasiona disfunción de las células β y alteraciones en la secreción de la insulina. Los macrófagos son células encargadas de producir citocinas proinflamatorias, en sujetos con DMT2 incrementa el número de estas células dentro de los islotes. Actualmente se cree que si se logra disminuir la inflamación de los islotes puede resultar en una estrategia terapéutica eficaz (35).

Se encuentra descrito que las concentraciones elevadas de TNF α en el tejido adiposo de ratones que tienen obesidad, se asocia positivamente con la resistencia

a la insulina. También se menciona que existen otros mediadores de inflamación presentes en el plasma de ratones con obesidad como es la IL-6, proteína C reactiva, el inhibidor del activador de plasminógeno. TNF α , ácidos grasos libres, diacilglicéridos en el tejido adiposo e hígado inducen la inhibición del sustrato del receptor de insulina. También se encuentra descrito que TNF α favorece la resistencia a la insulina derivado de la inhibición de la función del receptor gamma activado por el proliferador de peroxisomas (17).

De acuerdo con un estudio publicado en 2020 en EUA que incluyó 68 mujeres Afroamericanas con obesidad y concentraciones elevadas de HbA1c (> 7%) con la finalidad buscar correlación entre las concentraciones séricas de citocinas/quimiocinas con parámetros clínicos. Los resultados indicaron que las participantes con HbA1c elevada muestran asociación positiva de las concentraciones séricas de IL-3, IL-4, TNF- α , IFN- α 2 y CX3CL1 en comparación con las pacientes con HbA1c normal (< 7%). Finalmente, los autores concluyeron que existe correlación positiva entre las concentraciones de HbA1c y la producción de citocinas inflamatorias y el desarrollo e inicio de la DMT2 (5).

Adipocinas Y DMT2

Leptina

Es una hormona secretada por adipocitos y enterocitos. Su principal función es ayudar en el balance energético derivado de que inhibe la ingestión de alimentos y favorece el gasto energético (38). Algunas proteínas como la insulina, glucocorticoides, TNF- α y estrógenos estimulan la secreción de leptina. Sin embargo, también existen moléculas inhibitoras como los andrógenos, ácidos grasos libres, hormona del crecimiento y los agonistas del receptor nuclear PPAR γ (32). Actualmente se dice que las concentraciones elevadas de leptina observadas principalmente en sujetos con obesidad son el resultado de un estado de resistencia a la leptina similar a la resistencia a la insulina, siendo un factor importante para el desarrollo de la DMT2 (39).

Adiponectina

Ésta hormona se encarga de regular las funciones endócrinas y controlar el gasto energético, además de tener efectos proinflamatorios (40). Es una hormona producida principalmente por el tejido adiposo. Se han encontrado receptores de leptina en neutrófilos, monocitos y linfocitos. Además, puede activar células proinflamatorias, promover una respuesta Th1 y mediar la producción de TNF- α , IL-2 e IL-6 (9). También se encuentra descrito que ejerce una acción conjuntamente con la leptina con la finalidad de mejorar la sensibilidad a la insulina. Ésta hormona desempeña algunas funciones metabólicas, por ejemplo, en el hígado mejora la sensibilidad a la insulina y en el musculo estimula el gasto de la glucosa y la oxidación de ácidos grasos. Algunas citocinas como la IL-6 y el TNF- α pueden inhibir la expresión y secreción de la adiponectina (32).

Resistina

Es una proteína rica en cisteína sintetizada por macrófagos y adipocitos. Actualmente se cree que la resistina tiene asociación con la resistencia a la insulina y el desarrollo de la DMT2 (9)(41).

2. Planteamiento del problema

Desde el año 2000 en México, la DMT2 se ha vuelto una de las principales causas de muerte, ocupando el primer lugar en mujeres y el segundo en hombres. La ENSANUT 2012 publicó que la prevalencia de Diabetes en adultos era del 9.2%, posteriormente en el año 2018 reporto un incremento al 10.3% en la población. Adicionalmente, es la principal causa de que los pacientes acudan a la consulta externa y hospitalización.

Se describe que al menos dos de cada cuatro individuos con DMT2 tienen un elevado riesgo de presentar enfermedades o complicaciones cardiovasculares. Entre el 50 y el 80% de los pacientes con diabetes mueren por enfermedades o complicaciones cardiacas. Las complicaciones por la DMT2 propician grandes pérdidas financieras, no solo para los pacientes y sus familiares, sino también para

los sistemas de salud y la economía nacional, derivado de los gastos médicos directos y de la pérdida de empleo.

El sedentarismo y la alimentación son factores que han ido modificando nuestro estilo de vida, así como el desarrollo de enfermedades crónicas como la DMT2, que se caracteriza por concentraciones elevadas de glucosa en sangre, derivado de una deficiencia en la secreción de insulina o alteración de esta. Las concentraciones elevadas de glucosa en sangre ocasionan daño sistémico, principalmente en la retina, los riñones y nervios periféricos. Así como, infarto, insuficiencia renal, amputación de miembros inferiores, pérdida de la vista y neuropatía. Además, el incremento de glucosa de manera constante causa inflamación sistémica agudizando las complicaciones de la DMT2 principalmente por el daño a moléculas estructurales como proteínas y lípidos.

Actualmente existen evidencias científicas que reportan que la secreción de algunas citocinas como IL-1, IL-6, leptina, TNF- α , resistina y adiponectina se asocia con la resistencia a la insulina y el daño a las células beta pancreáticas. En México no se cuenta con estudios que permitan conocer las concentraciones séricas de vitamina D en sujetos con DMT2, diversos artículos mencionan que existe una correlación positiva entre la deficiencia de vitamina D y el desarrollo de la DMT2 y sus complicaciones. Sin embargo; aún existe mucha controversia entre dichas investigaciones por lo que es importante continuar realizando proyectos que nos permitan conocer las concentraciones séricas de vitamina D, marcadores de inflamación, células del sistema inmunológico entre otras, en pacientes mexicanos con DMT2.

Pregunta de Investigación

¿Cómo se relacionan las concentraciones séricas de marcadores glicémicos, vitamina D, citocinas y adipocinas en sujetos con Diabetes Mellitus Tipo 2 en México?

3. Justificación

Según la OMS en el año 2016 se reportó que en el mundo hay 422 millones de personas con diabetes, de los cuales el 90% presenta DMT2. La DMT2 es una enfermedad que causa complicaciones irreversibles como la pérdida permanente de la vista, insuficiencia renal, infarto, accidente cerebrovascular y amputación de miembros inferiores, entre otras.

En el año 2015 fallecieron 1.5 millones de personas a causa de la diabetes y 3.7 millones por causas relacionadas con hiperglicemia y diabetes en el año 2016. Se reporta que la mitad de las muertes atribuidas por hiperglicemia se presentaron en sujetos menores de 70 años. De acuerdo con proyecciones de la OMS, para el año 2030 la diabetes ocupará el séptimo lugar de mortalidad en el mundo. Según cifras de la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2018, hay 8.6 millones de personas con DMT2 en México.

Estudios recientes mencionan que la deficiencia de vitamina D puede agravar el daño en las células beta pancreáticas y alterar la secreción y señalización de la insulina lo que ocasiona complicaciones y desequilibrio de los sistemas antioxidantes, inflamación, estrés oxidante y finalmente muerte celular. Además, se reporta que principalmente la vitamina D ayuda a prevenir el desarrollo de enfermedades cardiovasculares, siendo éstas las causantes del 50 al 80% de muertes por complicaciones en la DMT2. Es importante realizar investigaciones que nos permitan conocer si existe correlación positiva entre las concentraciones séricas de vitamina D y el desarrollo de marcadores de inflamación y su relación con la

fisiopatología de la DMT2 y sus complicaciones, principalmente en población mexicana.

4. Hipótesis

Hi: Existe correlación positiva entre los marcadores de control glicémico (glucosa, insulina, HOMA y Hb1Ac), citocinas, adipocinas y vitamina D en sujetos mexicanos con DMT2.

H0: No existe correlación entre los marcadores de control glicémico (glucosa, insulina, HOMA y Hb1Ac), citocinas, adipocinas y vitamina D en sujetos mexicanos con DMT2.

5. Objetivos: General y específicos

Correlacionar las concentraciones séricas de vitamina D, glucosa plasmática, Hb1Ac, insulina, citocinas y adipocinas en adultos con DMT2 en México.

1. Analizar si existe correlación entre los parámetros clínicos (tensión arterial sistólica, tensión arterial diastólica) y antropométricos (IMC, % masa magra, % masa grasa, circunferencia de cintura, circunferencia de cadera) con el resto de los marcadores en adultos con DTM2.
2. Correlacionar las concentraciones de glucosa en suero, insulina pancreática y Hb1Ac con el resto de los marcadores.
3. Analizar si existe correlación entre las concentraciones de citocinas (TGF beta, IL-10, IL-1, IL-6, TNF α) y el resto de los marcadores.
4. Correlacionar las concentraciones de adipocinas (adiponectina, leptina, resistina) con el resto de los marcadores.
5. Analizar si existe correlación entre las concentraciones séricas de vitamina D y de la proteína de unión de vitamina D con el resto de los marcadores en sujetos con DMT2.

6. Diseño metodológico

El presente estudio es un análisis secundario de una base de datos previamente elaborada. El proyecto original se tituló: “Efecto de la Suplementación con Ácidos Grasos Omega 3 y Vitamina D sobre el Proceso Inmuno-Inflamatorio en Pacientes con Diabetes Mellitus tipo 2 en México”. Algunos de los datos ya fueron analizados y publicados. Sin embargo, la correlación de las concentraciones de vitamina D y de la proteína transportadora de vitamina D con los marcadores de control glicémico, citocinas y adipocinas son los datos que se analizaron en este proyecto de investigación con la finalidad de determinar si existe correlación entre dichas variables en sujetos con DMT2.

6.1 Diseño del estudio

Estudio observacional descriptivo.

Tipo de estudio

Transversal y cuantitativo.

6.2 Universo y muestra

Base de datos secundarios con 93 pacientes adultos con diagnóstico de DMT2 previamente reclutados de los centros de salud de Toluca, Estado de México.

Cálculo del tamaño de muestra

Para el cálculo del tamaño de muestra del proyecto inicial titulado: “Efecto de la Suplementación con Ácidos Grasos Omega 3 y Vitamina D sobre el Proceso Inmuno-Inflamatorio en Pacientes con Diabetes Mellitus tipo 2 en México” de donde se obtuvo la base de datos secundaria que se utilizó para la presente investigación. El cálculo se realizó con base en estudios previos del mismo grupo de investigación y se utilizaron datos sobre el efecto de la suplementación con ácidos grasos durante 6 meses y sobre las concentraciones de glucosa en pacientes con DMT2 (42).

El cálculo de tamaño de muestra original se hizo utilizando la siguiente formula:

$$N = \frac{(2 \times s^2) (Z_{\alpha/2} + Z_{\beta})^2}{d^2}$$

Donde: $Z_{\alpha/2} = 1.96$, $Z_{\beta} = 0.84$, $s = 68.9$ mg/dL y $d = 40$ mg/dL

Obteniendo:

$$N = \frac{(2 \times 4747.21) (1.96 + 0.84)^2}{40^2} = 46 \approx 50 \text{ sujetos}$$

Se agregaron 5 sujetos por grupo para incluir 55 en total, considerando que el 10% de los pacientes pudiesen abandonar el protocolo de investigación. Este tamaño de muestra garantizo que se pudieran observar cambios significativos en las mediciones.

6.3 Criterios de inclusión y exclusión

Criterios de inclusión

- Sujetos con diagnóstico de DMT2.
- De 25 a 55 años.
- Ambos sexos.

Criterios de exclusión

- Presentar alguna otra patología crónica concomitante a la DMT2.
- Insuficiencia renal severa.
- Presentar nefrolitiasis o antecedentes.
- Hiperoxaluria.
- Hemacromatosis.
- Hipercalcemia.
- Hipervitaminosis D.
- Usar insulina.
- Consumo de tabaco y bebidas alcohólicas (>40 gr/ día para hombres y 25 gr/día para mujer).

- Embarazo o lactancia.
- Hijos o nietos de inmigrantes.
- Hijos o abuelos de indígenas nativos

Crterios de eliminaci3n

- Que no se puedan tomar las mediciones.
- Que no se presenten a la toma de muestra sanguinea.

6.4 Variables e instrumentos

Variables de estudio (operacionalizaci3n)

Variable	Definici3n conceptual	Definici3n operacional	Tipo de variable (de acuerdo con su medici3n)	Análisis estadístico	Instrumento de medici3n
DEPENDIENTES					
Índice de masa corporal	Índice que nos permite conocer la relaci3n que existe entre el peso y la estatura. Se utiliza como un marcador del estado nutricional.	Peso (kg)/ [estatura (m)] ²	Cuantitativa continua	Medidas de tendencia central y dispersi3n.	Báscula y estadímetro.
Índice cintura/cadera	Es una medida antropométrica que relaciona el perímetro de la cintura con la cadera. Se utiliza para estimar si hay riesgo cardiovascular.	Ccint/Ccad	Cuantitativa continua	Medidas de tendencia central y dispersi3n.	Cinta métrica.
Grasa corporal total	La grasa corporal es una sustancia orgánica que abunda en todos los tejidos del cuerpo cuyos componentes son ácidos grasos combinados con glicerina.	%	Cuantitativa continua	Medidas de tendencia central y dispersi3n.	Tanita.
Masa magra	La masa muscular es el componente más importante de la masa libre de grasa y es reflejo del estado nutricional de las proteínas.	%	Cuantitativa continua	Medidas de tendencia central y dispersi3n.	Tanita.
Glucosa en plasma	Monosacárido que se encuentra presente en el torrente sanguíneo.	mg/dL	Cuantitativa continua	Medidas de tendencia central y dispersi3n.	Equipo automatizado con Selectra reactivos de Randox ^{MR}
Insulina	Es una hormona secretada por las células beta del páncreas, su principal funci3n es transportar la glucosa dentro de la célula.	µU/mL	Cuantitativa continua	Medidas de tendencia	Equipo automatizado con Selectra

				central y dispersión.	reactivos de Randox ^{MR}
HOMA- IR	Es un indicador que nos permite conocer la relación insulina/glucosa. Evalúa la resistencia a la insulina.		Cuantitativa continua	Medidas de tendencia central y dispersión.	Por fórmula a partir de glucosa e insulina
HbA1c	Prueba de laboratorio que se utiliza para medir las concentraciones en promedio de la glucosa en sangre de los últimos tres meses.	%	Cuantitativa continua	Medidas de tendencia central y dispersión.	Equipo automatizado con Selectra reactivos de Randox ^{MR}
Presión arterial	Es la tensión ejercida con la que la sangre es empujada contra las paredes de los vasos sanguíneos.	mmHg	Cuantitativa continua	Medidas de tendencia central y dispersión.	Estetoscopio y baumanómetro
Adiponectina	Es una hormona sintetizada por los adipocitos que participa en el metabolismo energético.	µg/ mL	Cuantitativa continua	Medidas de tendencia central y dispersión.	Luminex
Leptina	Es una hormona producida por los adipocitos y enterocitos. Participa en la regulación energética y el apetito.	ng/ mL	Cuantitativa continua	Medidas de tendencia central y dispersión.	Luminex
Resistina	Es una proteína producida por los macrófagos y adipocitos que participa en la regulación energética y se encuentra asociada con la resistencia a la insulina.	ng/ mL	Cuantitativa continua	Medidas de tendencia central y dispersión.	Luminex
IL-1	Es una citocina proinflamatoria producida por los macrófagos que participa en el sistema inmunológico.	pg/ mL	Cuantitativa continua	Medidas de tendencia central y dispersión.	Luminex
IL-10	Es una citocina antiinflamatoria producida por los linfocitos T, actúa inhibiendo la síntesis de algunas proteínas como IFN, IL-2, IL-1, IL-6 y TNF.	pg/ mL	Cuantitativa continua	Medidas de tendencia central y dispersión.	Luminex
IL-8	Es una proteína que participa en procesos inflamatorios como factor quimiotáctico.	pg/ mL	Cuantitativa continua	Medidas de tendencia central y dispersión.	Luminex
IL-6	Es una interleucina pro y antiinflamatoria que interviene la respuesta inmunológica, en la reacción de fase aguda y hematopoyesis.	pg/ mL	Cuantitativa continua	Medidas de tendencia central y dispersión.	Luminex
IL-12	Es una glucoproteína producida por los linfocitos B y los macrófagos encargada de regular respuestas del sistema inmunológico.	pg/ mL	Cuantitativa continua	Medidas de tendencia	Luminex

				central y dispersión.	
Factor de necrosis tumoral alfa	Es una citocina proinflamatoria producida por los macrófagos, linfocitos T y B, adipocitos, entre otras. Ejerce un papel importante en el sistema inmunológico.	pg/ mL	Cuantitativa continua	Medidas de tendencia central y dispersión.	Luminex
25-OH Vitamina D	Vitamina liposoluble sintetizada principalmente por la exposición a los rayos solares que participa en recambio mineral óseo.	ng/mL	Cuantitativa continua	Medidas de tendencia central y dispersión.	ELISA
Proteína de unión a vitamina D	Metabolito que se utiliza para cuantificar las concentraciones de vitamina D en sangre. Representa del 10-15% de la 25(OH) vitamina D.	µg/mL	Cuantitativa continua	Medidas de tendencia central y dispersión.	ELISA

6.5 Procedimientos

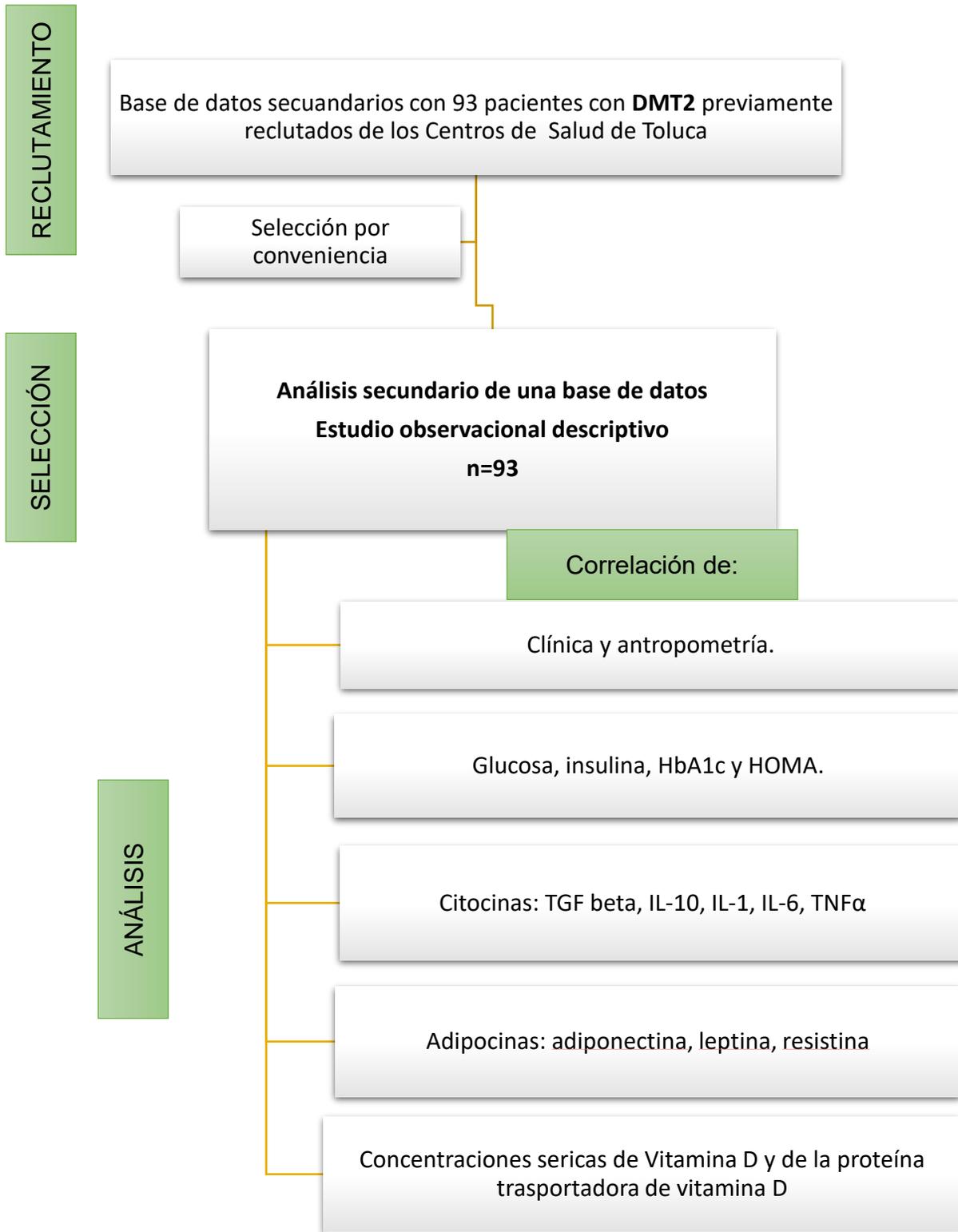


Tabla 1. Diagrama de flujo del estudio.

◆ Selección de Sujetos

De acuerdo con la información obtenida del proyecto inicial donde se describe que los pacientes con DMT2 fueron reclutados de los Centros de Salud de Toluca, Estado de México. Inicialmente se tuvo contacto directo con los encargados del centro de salud, a quienes se les explicó el propósito y desarrollo del estudio. Una vez obtenida la autorización por los centros de salud, se inició con el trabajo de campo, invitando a los pacientes a participar de forma voluntaria en el estudio, a todos los interesados se les explicó de que se trataba y posteriormente firmaron la carta de consentimiento informado. Finalmente, se incluyeron 93 pacientes que decidieron participar y que cumplían con los criterios de inclusión, firmando el consentimiento informado. En la base de datos se recolectó información personal, marcadores basales clínicos, antropométricos, control glicémico, citocinas, adipocinas y concentraciones séricas de vitamina D. Cabe resaltar que los datos utilizados en este proyecto de investigación forman parte de la segunda fase del proyecto original, es decir, que se analizaron aquellos datos que no fueron publicados y ese es el propósito del presente trabajo.

◆ Clínica y antropometría.

Se realizó una historia clínica para conocer los datos generales del paciente y posteriormente una evaluación clínica y antropométrica. La evaluación antropométrica del peso y el porcentaje de grasa corporal se realizó utilizando una báscula TANITA™1631 portátil y electrónica. Y para la estatura se utilizó un estadímetro portátil marca SECA™ 1013522 para el cálculo del IMC. Además, se realizó la medición de circunferencias de cintura y cadera para el cálculo del índice cintura/cadera con cinta métrica Gülick™ de fibra de vidrio.

◆ HOMA- IR y HOMA-B

El $HOMA_{IR}$ fue calculado con la siguiente fórmula: $HOMA_{IR} = \text{insulina } (\mu\text{UI/mL}) \times \text{glucosa (mmol/L)} / 22,5$

A quienes cumplieron con los criterios de $HOMA_{IR} \geq 2.4$ se les realizó el resto de las mediciones bioquímicas, así como, las citocinas, adipocinas y vitamina D.

El HOMA-B fue calculado con la siguiente formula: $HOMA-B = 20 \times \text{insulina } (\mu\text{UI/mL}) / (\text{glucosa [mmol/L]} - 3,5)$.

◆ **Obtención de muestra sanguínea y medición de parámetros bioquímicos**

Un médico general estandarizado obtuvo la muestra sanguínea de los pacientes en un consultorio que fue asignado por las autoridades de los centros de salud en Toluca. Los pacientes asistieron después de 12 horas de ayuno para la toma de muestra sanguínea, se procedió a la recolección de muestra por punción venosa cubital de 10 mL aproximadamente en un tubo seco para el posterior análisis bioquímico de insulina, parámetros de inflamación, adipocinas y vitamina D. Posteriormente, en otro tubo que contenía anticoagulante EDTA de 2 mL se recolectó otra muestra de sangre para la determinación de Hb1Ac. Finalmente, las muestras fueron trasladadas en una hielera a -5°C al laboratorio de investigación en Nutrición de la Facultad de Medicina de la UAEM para ser centrifugadas a 2500 rpm a 10 °C durante 15 min y almacenadas a -70°C hasta su utilización.

◆ **Cuantificación de Hb1Ac**

La cuantificación de Hb1Ac se llevó a cabo en plasma con ayuda del método colorimétrico ultrasensible del equipo Selectra II y con reactivos de la casa comercial RANDOX™ (Equipo automatizado Selectra con reactivos de Randox^{MR}) (Cat.HA3830A).

◆ **Cuantificación de glucosa**

Para la cuantificación de las concentraciones de glucosa en sangre se utilizó el método colorimétrico ultrasensible del equipo Selectra II y con reactivos de la casa comercial RANDOX™ (Cat. GL1611).

◆ **Cuantificación de insulina**

Para la medición de la insulina plasmática se utilizó un kit comercial Merck-Millipore con la técnica ELISA (No. Cat. EZHI-14K).

◆ **Cuantificación de vitamina D**

Para la medición de las concentraciones séricas de 25(OH) vitamina D se utilizó un kit de ELISA de la casa comercial R&D Systems (Cat. 51081).

◆ **Determinación de parámetro inmunológicos y de inflamación**

En plasma se determinaron mediante la plataforma Milliplex Human Cytokine Five Plex (Cat. MPXHCYTO-60K-05) las siguientes citocinas: TNF α , IFN- γ , IL-1 β e IL10, así mismo TGF- β mediante Milliplex Human Cytokine One Plex (Cat. MPXHCYTO-B-01). Además, utilizando la misma plataforma se cuantificarán Adiponectina, Resistina y Leptina (Cat.HADK1-61K-02 y Cat.HADK1-61K-01 respectivamente).

6. 6 Recolección de datos

La recolección de los datos del proyecto inicial incluyó la historia clínica, un formato de recolección para las variables cuantitativas como la antropometría, citocinas, adipocinas y vitamina D. Posteriormente se elaboró una base de datos en el programa SPSS para almacenar la información obtenida. De la base de datos inicial se obtuvieron los datos basales que son lo que se analizaron en esta investigación.

6.7 Análisis de datos

Las variables continuas como control metabólico, perfil de lípidos, citocinas, adipocinas y vitamina D fueron analizadas con una prueba de correlación de Spearman. Además, se analizaron medidas de tendencia central para la descripción de los datos utilizando el paquete estadístico SPSS 22.0®.

6.8 Aspectos éticos

Los aspectos éticos del estudio prevalecieron en todo momento, la Declaración de Helsinki 2013 promulgada por la Asociación Médica Mundial que promueve como principio básico el respeto a los participantes fue la base y el sustento de este trabajo. Además, se respetó el derecho a los participantes mediante la toma de decisiones y firma del consentimiento informado para su participación de forma

voluntaria en el estudio. El bienestar de los participantes fue el elemento primordial antes que los intereses de la ciencia.

El *Reglamento de la Ley General de Salud* en materia de investigación *Título Segundo, Capítulo I* referente a los Aspectos Éticos de la Investigación en Seres Humanos fue otro de los lineamientos que fueron consultados y aplicados en esta investigación. La protección y privacidad de los participantes fue resguardada en todo momento y los datos fueron utilizados éticamente.

Este proyecto de investigación es un análisis secundario de una base de datos previamente elaborada. El proyecto inicial fue aceptado por el comité de ética e investigación de los centros de salud y por la Universidad Autónoma del Estado de México. La información personal de los pacientes, así como el uso de los datos en la presente investigación se manejó con discreción y cuidado siempre la integridad de los participantes, haciendo uso sólo de la información requerida con fines de investigación de acuerdo con el Reglamento de la Ley General de Salud en materia de investigación y a la Declaración de Helsinki.

7. Resultados

7.1 Artículo aceptado

7.1.1 Título del artículo

Vitamin D, Oxidative Stress and Glycaemic Control in Subjects with Type 2 Diabetes Mellitus: An Update Review.

7.1.2 Carta de aceptación

← Promote Your Article via Press Release

De: Noman Akbar <admin@bentham.manuscriptpoint.com>
Enviado: martes, 29 de marzo de 2022 01:48 p. m.
Para: Roxana Valdes Ramos <rvaldesr@uaemex.mx>
CC: nomanakbar@benthamscience.net <nomanakbar@benthamscience.net>; faizan@benthamscience.net <faizan@benthamscience.net>
Asunto: Promote Your Article via Press Release

Dear Dr. Valdes-Ramos,

Thank you for publishing your article, "Vitamin D, Oxidative Stress and Glycaemic Control in Subjects with Type 2 Diabetes Mellitus: An Update Review", in the journal, Current Nutrition and Food Sciences. As part of our endeavors to publicize your article to the widest audience, we have an exciting offer that will bring your research to the attention of the most relevant audiences worldwide at a small cost.

"Recent Trends" is a service through which you can publish a press release on the Bentham Science website as well as at EurekAlert! (www.eurekalert.org) and other news website. EurekAlert! is an online, global science news service operated by the American Association for the Advancement of Science (AAAS) through which research-oriented universities, medical centers, journal publishers etc., can share their news among hundreds of thousands of researchers.

This press release service has proved to be a popular initiative for authors, as it has helped them get significant readership and citation opportunities. Your press release should explain the salient features of your article within 800 words. This promotion can greatly enhance the visibility of your article and considerably increase your citations at a small cost. The fee for Recent Trends press release service is only US\$ 200.

If you decide to avail this service you also get a **30% discount on Open Access** fee in the journal, if you decide to make your article Open Access.

7.2 Artículo enviado

7.2.1 Título del artículo

Correlation Of Vitamin D Concentration, Glycaemic Control, Cytokines And Adipokines In Adults With Type 2 Diabetes Mellitus In Mexico

7.2.2 Carta de envío

← Submission Notification to co-author | BMS-EMIDDT-2021-351

Traducir mensaje a: Español | No traducir nunca de: Inglés

E Endocrine, Metabolic & Immune Disorders - Drug Targets <admin@bentham.manuscriptpoint.com> Mar 30/11/2021 01:32 PM

Para: Usted
CC: emiddt@benthamscience.net;tazainfatima@benthamscience.net

Dear Dr. Mariana Roman Casas,

This is with reference to an article entitled: "Correlation of Vitamin D Concentration, Glycaemic Control, Cytokines and Adipokines In Adults With Type 2 Diabetes Mellitus In Mexico" which has been submitted for possible publication in Endocrine, Metabolic & Immune Disorders - Drug Targets, and in which you are listed as one of the co-authors.

The manuscript has been submitted to the journal by Roxana Valdes-Ramos who is listed as the main author and who will be authorized to track the status of the paper after login.

If you have any objections to this submission, then please contact the editorial office as soon as possible by replying to this email. If we do not hear back from you within one week, we will assume you agree with your co-authorship.

Thank you very much.

8. Discusión general

Es importante realizar estudios transversales que nos permitan conocer las concentraciones de diversas moléculas que participan en la DMT2, así como; citocinas, adipocinas y vitamina D entre otras, es decir, si logramos identificar los mecanismos que participan como factores desencadenantes de la DMT2 y que interfieren en la fisiopatología y el desarrollo de sus complicaciones lograremos prevenir y tratar esta enfermedad. En México contamos con pocos estudios que nos permiten conocer marcadores basales de nuestra población. La deficiencia de vitamina D se encontró en el 100% de los participantes; superando la incidencia reportada en otros países. Cabe resaltar que los hallazgos encontrados coinciden con lo reportado por algunos autores donde mencionan que la deficiencia de esta vitamina afecta directamente las células beta pancreáticas y favorece el estado de

resistencia a la insulina, convirtiéndose en un importante factor para desarrollar DMT2, adicional a factores de riesgo como obesidad, sedentarismo, polimorfismos y desequilibrio en la dieta.

9. Conclusiones generales

La revisión sistemática y constante de artículos científicos nos permite conocer mejor el comportamiento social, cultural, hábitos de alimentación y estilos de vida, así mismo, postular nuevas hipótesis y dar respuesta a ellas para aportar terapias coadyuvantes que mejoren la calidad de vida de los pacientes con DMT2.

10. Referencias

1. World Health Organization. Global report on diabetes. Suiza; 2016. p. 1–84.
2. Instituto Nacional de Salud Pública. Encuesta Nacional de Salud y Nutrición de Medio Camino 2016 Informe Final de Resultados. 2016. p. 1–145.
3. Carrera Boada C a, Martínez-Moreno JM. Pathophysiology of diabetes mellitus type 2: beyond the duo “insulin resistance-secretion deficit”. *Nutr Hosp.* 2013;28 Suppl 2:78–87.
4. Abregú AV, Carrizo R, Díaz EI, Velarde MS, Fonio MC, Bazán MC. Inflamación subclínica en diabetes tipo 1. *Acta Bioquímica Clínica Latinoam.* 2015;49(4):393–8.
5. Williams A, Greene N, Kimbro K. Cytokine Increased circulating cytokine levels in African American women with obesity and elevated HbA1c. *Cytokine.* 2020;128:154989.
6. Rafighi Z, Shiva A, Arab S, Mohd Yousof R. Association of Dietary Vitamin C and E Intake and Antioxidant Enzymes in Type 2 Diabetes Mellitus Patients. *Glob J Health Sci.* 2013;5(3):183–7.
7. Evans JL, Goldfine ID, Maddux BA GG. Are Oxidative Stress–Activated Signaling Pathways Mediators of Insulin Resistance and β -Cell Dysfunction? *Diabetes.* 2003;52(1):1–8.
8. Matough FA, Budin SB, Hamid ZA, Alwahaibi N, Mohamed J. The role of

- oxidative stress and antioxidants in diabetic complications. Sultan Qaboos Univ Med J. 2012;12(1):556–69.
9. Guadarrama-lópez AL, Valdés-ramos R, Martínez-carrillo BE. Type 2 Diabetes , PUFAs , and Vitamin D : Their Relation to Inflammation. J Immunol Res. 2014;2014:1–13.
 10. Buhary BM, Almohareb O, Aljohani N, Alrajhi S, Elkaissi S, Sherbeeni S, et al. Association of Glycosylated Hemoglobin Levels With Vitamin D Status. J Clin Med Res. 2017;9(12):1013–8.
 11. Rodríguez Saldaña J, Calderón Ramos Z CE. Diabetes mellitu y nutrición. In: Casanueva Esther, Kaufer Horwitz Martha, Pérez Lizaur AB AP, editor. Nutrología Médica. Tercera. México: Editorial medica panamericana; 2008. p. 474–99.
 12. Serván PR. Obesity and Diabetes. Nutr Hosp. 2013;28(5):138–43.
 13. Peláez RB, Joaquim C, Llop CP, Serrano C. Diabetes mellitus tipo 2 crónica. Nutr Hosp. 2010;3(1):35–45.
 14. Pérez F. Epidemiología y fisiopatología de la diabetes mellitus tipo 2. Rev Med Clin Condes. 2009;20(5):565–71.
 15. Cervantes-Villagrana RD, Presno-Bernal JM. Fisiopatología de la diabetes y los mecanismos de muerte de las células β pancreáticas. Rev Endocrinol y Nutr. 2013;21(3):98–106.
 16. Daryabor G, Atashzar MR, Kabelitz D, Meri S, Kalantar K. The Effects of Type 2 Diabetes Mellitus on Organ Metabolism and the Immune System. Front Immunol. 2020;11:1582.
 17. Berbudi A, Rahmadika N, Tjahjadi AI, Ruslami R. Type 2 Diabetes and its Impact on the Immune System. Bentham Sci Publ. 2020;16(5):442–9.
 18. Luís MTR. Subclinical Diabetes. An Acad Bras Cienc. 2017;89(1):591–614.
 19. Pereira Dispaigne OL, Palay Dispaigne MS, Rodríguez Cascaret A, Neyra Barros RM. La diabetes mellitus y las complicaciones cardiovasculares. Medisan. 2015;19(5):671–9.
 20. Calle Pascual AL TM. La vitamina D y sus efectos “no clasicos.” Rev Esp Salud Pública. 2012;86(5):453–9.

21. Perna S. Is Vitamin D Supplementation Useful for Weight Loss Programs ? A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Medicina (B Aires)*. 2019;55(368):2–9.
22. De Oliveira V, Muller Lara G, Dutra Lourenço E, Daniele Boff B, Zirbes Stauder G. Influencia de la vitamina D en la salud humana. *Acta Bioquím Clín Latinoam*. 2014;48(3):329–37.
23. Joergensen C, Gall M-A, Schmedes A, Tarnow L, Parving H-H, Rossing P. Vitamin D Levels and Mortality in Type 2. *Diabetes Care*. 2010;33(10):2238–42.
24. Mraz M, Haluzik M. The role of adipose tissue immune cells in obesity and low-grade inflammation. *J Endocrinol*. 2014;222(3):113–27.
25. Martin T, Keith Campbell. Vitamin D and Diabetes. *Diabetes Spectr*. 2011;24(2):113–8.
26. Zare-Mirzaie A. The correlation between serum vitamin D level and total antioxidant capacity in diabetic and non-diabetic subjects in Iran. *Iran J Pathol*. 2018;13(02):212–9.
27. Au LE, Economos CD, Goodman E, Must A, Chomitz VR, Sacheck JM. Vitamin D intake and serum vitamin D in ethnically diverse urban schoolchildren. 2012;15(11):2047–53.
28. Instituto Nacional de Salud Pública. Encuesta Nacional de Salud y Nutrición. Informe Final de Resultados 2006. 2006. p. 1–145.
29. Balbi ME, Tonin FS, Mendes AM, Borba HH, Wiens A, Fernandez-Llimos F, et al. Antioxidant effects of vitamins in type 2 diabetes: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Diabetol Metab Syndr*. 2018;10:(18):1–12.
30. Mansournia MA, Ostadmohammadi V, Doosti-Irani A, Ghayour-Mobarhan M, Ferns G, Akbari H, et al. The effects of vitamin D supplementation on biomarkers of inflammation and oxidative stress in diabetic patients: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Horm Metab Res*. 2018;50(1):429–40.
31. Filella X, Molina R, Ballesta A. Estructura y función de las citocinas. *Med Integr*. 2002;39(2):63–71.

32. Mayorga MP. El adipocito como órgano endocrino. Implicaciones fisiopatológicas y terapéuticas. *Rev Med.* 2007;15(2):225–42.
33. Ramírez MM, Roitz CS. El factor de necrosis tumoral- α , la resistencia a la insulina , el metabolismo de lipoproteínas y la obesidad en humanos Artículo especial. *Nutr Hosp.* 2012;27(6):1751–7.
34. Donath MY, Schumann DM, Faulenbach M, Ellingsgaard H, Perren A, Ehse JA. Islet Inflammation in Type 2 Diabetes. *Diabetes Care.* 2008;31(2):161–4.
35. Eguchi K, Nagai R. Islet inflammation in type 2 diabetes and physiology. *Clin Invest.* 2017;127(1):14–23.
36. Ehse JA, Faulenbach M, Donath MY, Bo M. Insulitis in type 2 diabetes. *Diabetes, Obes Metab.* 2008;10(4):201–4.
37. Donath MY, Böni-Schnetzler M, Ellingsgaard H, Ehse JA. Islet Inflammation Impairs the Pancreatic β -Cell in Type 2 Diabetes. *Physiology.* 2009;24:325–31.
38. Goldenberg D, Santos J, Hodgson M, Cortés V. Nuevas proyecciones fisiológicas, patológicas y terapéuticas de la leptina. *Rev Med Chile.* 2014;142:738–47.
39. Wauters M, Conside R V, Yudkin JS, Peiffer F, Leeuw I De, Gaal LF Van. Leptin Levels in Type 2 Diabetes: Associations with Measures of Insulin Resistance and Insulin Secretion. *Horm Metab Res* 2003; 2003;35:92–6.
40. Procaccini C, Lourenço E V, Matarese G, Cava A La. Leptin Signaling : A Key Pathway in Immune Responses. *Curr Signal Transduct Ther.* 2009;4:22–30.
41. Kusminski CM, Ternan PGM, Kumar S. Role of resistin in obesity , insulin resistance and Type II diabetes. *Clin Sci.* 2005;109:243–56.
42. Jacobo Cejudo MG, Valdés Ramos R, Guadarrama López AL, Pardo Morales RV, Martínez Carrillo BE, Harbige LS. Effect of n-3 polyunsaturated fatty acid supplementation on metabolic and inflammatory biomarkers in type 2 diabetes mellitus patients. *Nutrients.* 2017; 9(6):1–11.

