

**INSTITUTO NACIONAL DE SALUD PÚBLICA**

**Maestría en Ciencias en Epidemiología**

**Área de Concentración: Investigación Clínica.**

**ARTÍCULO ORIGINAL**

**EFFECTO DE LA SUPLEMENTACIÓN CON VITAMINA D  
SOBRE LOS NIVELES SÉRICOS DE ÁCIDO ÚRICO EN  
MUJERES POSTMENOPÁUSICAS CON DIABETES  
MELLITUS TIPO 2.**

**COMITÉ DE TESIS:**

**DIRECTOR DE TESIS:**

**Dr. Mario Efraín Flores  
Aldana, INSP – CINYS:  
Departamento de  
Epidemiología Nutricional.**

**ASESORA DE TESIS:**

**Dra. Betty Soledad Manrique  
Espinoza, INSP – CIEE:  
Dirección de Estadística**

**ALUMNA:**

**Mayela Hernández Juárez.  
umaimay@hotmail.com  
(044)(55) 40327417**

**Generación 2013-2015.**



## ARTÍCULO ORIGINAL

### EFFECTO DE LA SUPLEMENTACIÓN CON VITAMINA D SOBRE LOS NIVELES SÉRICOS DE ÁCIDO ÚRICO EN MUJERES POSTMENOPÁUSICAS CON DIABETES MELLITUS TIPO 2.

**Título breve:** Vitamina D y Ácido Úrico.

**Hernández-Juárez Mayela, MC<sup>1</sup>; Flores-Aldana Mario, PhD<sup>2</sup>; Manrique-Espinoza Betty, PhD<sup>3</sup>; Aaron Salinas Rodríguez, MSc<sup>3</sup>**

<sup>1</sup>Escuela de Salud Pública de México. Instituto Nacional de Salud Pública. Cuernavaca, Morelos, México.

<sup>2</sup>Departamento de Epidemiología Nutricional. Centro de Investigación en Nutrición y Salud. Instituto Nacional de Salud Pública. Cuernavaca, Morelos. México.

<sup>3</sup>Dirección adjunta del Centro de Investigación en Evaluación y Encuestas. Instituto Nacional de Salud Pública. Cuernavaca, Morelos. México.

Autor de correspondencia:

#### RESUMEN.

**Objetivo** Evaluar el efecto de la suplementación de vitamina D sobre los niveles séricos de ácido úrico en mujeres postmenopáusicas con diabetes mellitus tipo 2. **Métodos** Se realizó un análisis secundario del estudio “Efecto de la suplementación con vitamina D sobre la proteína C reactiva y la resistencia a la insulina en mujeres postmenopáusicas con diabetes mellitus tipo 2”, el cual es un ensayo clínico aleatorizado por sistema computarizado, doble-ciego, controlado por placebo que se llevó a cabo de marzo a diciembre del 2008 en la Unidad de Investigación Epidemiológica del Instituto Mexicano del Seguro Social en la ciudad de Cuernavaca, Morelos. Al grupo de intervención se les dio cápsulas de 4,000 UI/día (dosis equivalente a 100 µg/día) de vitamina D3 (n=52) y al grupo control se les otorgó placebo (n=52) durante 6 meses. En el estudio, se incluyeron 104 mujeres postmenopáusicas, de 45-65 años de edad con diabetes mellitus tipo 2 sin

complicaciones e Índice de Masa Corporal (IMC)  $\geq 25$  kg/m<sup>2</sup>. **Resultados** De las 104 mujeres seleccionadas al inicio del estudio, el 95.2% (n=99) completaron el seguimiento, quedando n=50 y n=49 para el grupo de intervención con vitamina D3 y placebo, respectivamente. Se observó una asociación negativa entre la suplementación con vitamina D3 y los niveles séricos de ácido úrico en la Población A y una asociación positiva en la Población B de niveles séricos de ácido úrico pero estas no fueron estadísticamente significativas (Población A: valor p: 0.46, 0.39, 0.63; para cada modelo y Población B: valor p: 0.12, 0.12, 0.23; para cada modelo). No se reportaron efectos adversos.

**Conclusiones** Después de 6 meses de suplementación con 4,000 UI/día de vitamina D3 no se observó disminución en los niveles séricos de ácido úrico.

**Palabras clave:** diabetes, ácido úrico, vitamina D, enfermedad renal crónica

## INTRODUCCIÓN.

La diabetes mellitus tipo 2 (DM2) es una enfermedad metabólica que involucra estrés oxidativo el cual conduce a complicaciones micro y macrovasculares incrementando el riesgo de morir por diversos padecimientos, entre ellos la insuficiencia renal que afecta entre el 10 al 20% de los pacientes con diabetes (1). En México es uno de los principales padecimientos que son causa de AVISA (Años de Vida Saludables) perdidos para las mujeres (2).

Los niveles séricos de ácido úrico (AU) varían según el sexo y la edad, encontrándose niveles más bajos en mujeres asociado al efecto estrogénico que promueve la depuración renal del urato, desapareciendo este efecto en la postmenopausia (3-5). Niveles de AU  $\geq 4$ mg/dl deben considerarse como un factor que contribuye al daño endotelial en aquellas personas con factores predisponentes de enfermedad cardiovascular como son individuos con obesidad o con DM2 (6); para estos últimos, la hiperinsulinemia favorece el desarrollo de hiperuricemia la cual se ha relacionado con inflamación y estrés oxidativo, al estimular a los leucocitos mononucleares para que produzcan interleucina 1beta (IL-1 $\beta$ ), interleucina 6 (IL-6) y factor de necrosis tumoral alfa (TNF $\alpha$ ), inducir al factor nuclear de transcripción kappa (NF-kappaB), y a la proteína quimioatrayente de monocitos 1 (MCP-1); siendo así un marcador de inflamación (6-8). Entre otras alteraciones atribuidas a la hiperuricemia, encontramos: resistencia a la insulina, alteraciones glucémicas, disfunción del endotelio vascular, disfunción diastólica, hiperfiltración renal y proteinuria (9-13), e inhibición de la enzima 1- $\alpha$ hidroxilasa, enzima clave en la síntesis de 1- $\alpha$ ,25-dihidroxitamina D3 (calcitriol, 1,25-OH-2D) (14).

Por otro lado, se han reconocido los efectos inmunorreguladores de la vitamina D [1,25-OH-2D] como inhibir la liberación y activación de mediadores de inflamación, sean IL-1 $\beta$ , IL-6, interleucina 8 (IL-8), TNF $\alpha$ , NFk- $\beta$  y de las vías de señalización de la proteína cinasas activadas por mitógenos (MAPK) (15-18); siempre y cuando los niveles séricos de vitamina

D3 (calcidiol, 25-OH-D) sean adecuados. Para aquellos casos en los que pudiera existir insuficiencia o deficiencia de vitamina D asociada a alguna comorbilidad que denote un estado inflamatorio, como es el caso de la DM2 (19), los efectos en la regulación de la respuesta inflamatoria, se pueden reestablecer con la suplementación de la misma vitamina (15,20).

Por lo anterior, el presente estudio tiene como objetivo principal evaluar el efecto de la suplementación con vitamina D sobre los niveles de AU en mujeres diabéticas, postmenopáusicas con obesidad o sobrepeso.

## **MÉTODOS**

### **Diseño de estudio.**

Se realizó un análisis secundario utilizando datos de un ensayo clínico, doble ciego, controlado por placebo, que ha sido reportado previamente (21). El estudio se realizó en la Unidad de Investigación Epidemiológica del Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS) de la ciudad de Cuernavaca, Morelos-México durante marzo a diciembre del 2008

### **Población de Estudio.**

Se incluyeron mujeres postmenopáusicas, de 45-65 años de edad con DM2 sin complicaciones e Índice de Masa Corporal (IMC)  $\geq 25$  kg/m<sup>2</sup>. Se excluyeron mujeres con historia de enfermedades renales o hepáticas, IMC  $>40$  kg/m<sup>2</sup>, enfermedades autoinmunes o cáncer, si tomaban algún suplemento de vitamina D, y aquellas con tratamiento de insulina o hipolipemiantes. Resultando un total de 104 mujeres (n=52 para cada grupo, intervención y placebo) quienes fueron incluidas en el estudio original (figura 1). A todas las participantes se les leyó la carta de consentimiento informado, y aceptaron formar parte del estudio firmando la carta. El estudio fue planeado y conducido de acuerdo a las guías éticas de la Declaración de Helsinki. Los Comités de Ética e Investigación del Instituto Mexicano del Seguro Social y del Instituto Nacional de Salud

Pública aprobaron el protocolo del estudio. Registro de Ensayo Clínico: NCT01019642; clinicaltrials.gov.

### **Diseño de la intervención.**

Al inicio del estudio, las participantes previamente seleccionadas se asignaron aleatoriamente por computadora, a uno de dos grupos: Grupo de intervención (Vitamina D3 colecalciferol= 4,000 UI/día) (n=52) y Grupo placebo (n=52). Las participantes realizaron visitas mensuales a la Unidad de Investigación Epidemiológica del IMSS para revisiones médicas completas y recibieron cápsulas de 4,000 UI vitamina D3 colecalciferol o placebo, según al grupo al que pertenecía, durante un periodo de 6 meses. Se realizaron evaluaciones bioquímicas, antropométricas y dietéticas al inicio del estudio, a los 3 y a los 6 meses del seguimiento.

### **Medición de variables bioquímicas.**

A cada una de las participantes, se les tomó una muestra de sangre de 15 ml. de la vena antecubital después de 12 horas de ayuno, posteriormente se centrifugó a temperatura ambiente 20 min a 1500 g y se obtuvieron alícuotas independientes de suero y se almacenaron a -70° C. Los niveles de AU y la glucosa en ayuno, se midieron mediante ensayo enzimático-colorimétrico, usando un espectrómetro Lambda 40 (Perkin Elmer, Waltham, MA, USA). Las concentraciones séricas de 25-OH-D se midieron empleando la técnica Cromatografía Líquida de Alta resolución (HPLC) descrita por Turpeinen (22), usando un Agilent HP1100 LC DAD (Santa Clara, CA, USA), ajustado a 265nm, con un Lichrospher 60 RP ODS Merck. Los niveles de PCR se obtuvieron mediante nefelometría (Dade - Behring). La velocidad de sedimentación globular (VSG) se obtuvo mediante el método Westergreen. El calcio sérico se midió con ensayo enzimático-colorimétrico (Diagnostic Chemicals Limited, San Diego, CA, USA). La hemoglobina glucosilada (HbA<sub>1c</sub>) se midió con un ensayo inmuno-colorimétrico automático (Human Biochemica und Diagnostica, Wiesbaden, Alemania).

Los coeficientes de variación de las diversas técnicas bioquímicas se encontraron entre 5.0% y 15.5%.

### **Medición de variables antropométricas.**

El peso corporal se obtuvo con una báscula electrónica marca TANITA (modelo BC-533, Tokio, Japón), previamente calibrada con una precisión de 100 gramos, la medición se realizó con el uso mínimo de ropa y sin zapatos. La talla se obtuvo con un estadímetro convencional marca SECA, de capacidad 2m y precisión 1mm; con los sujetos de pie, sin zapatos, con los hombros en una posición normal, trazando un plano horizontal perpendicular a la escala vertical, tocando el vértice de la cabeza al momento de la inspiración. La circunferencia de cintura se midió en el punto más alto de la cresta ilíaca al final de la espiración normal, con precisión de 0.1 cm, con una cinta convencional marca SECA. La proporción de grasa corporal fue determinado por absorciometría dual de rayos X (DEXA, por sus siglas en inglés), utilizando un densitómetro Lunar DPX-GE (modelo: DPX-NT 73735, serie: 638405U77) (Lunar Radiation Corporation, Madison, Wisconsin; la versión de software 1.35, modo de escaneo rápido).

Todas las mediciones antropométricas se realizaron por enfermeras previamente capacitadas y mediante procedimientos estandarizados.

### **Dieta.**

La ingesta dietética de las participantes, se evaluó mediante un cuestionario de frecuencia de consumo de alimentos semi-cuantitativo, previamente validado en población mexicana (23). Este cuestionario incluyó una lista de 116 alimentos, consumidos durante los últimos 12 meses. La frecuencia de ingesta de estos alimentos se dividió en una escala que va desde "nunca" a "6 o más veces al día". El total de energía y consumo de nutrientes específicos se estimaron a través de una base de datos de contenido de alimentos mexicanos (24).

### **Medición de otras variables**

Información sobre ciertas características demográficas como edad, se recolectó mediante un cuestionario auto administrado.

### **Análisis Estadístico**

Se realizó un análisis bivariado para evaluar la homogeneidad de las observaciones entre los grupos de estudio (intervención vs. control) usando una prueba no paramétrica de igualdad de medianas. Además, durante el análisis exploratorio, se analizaron las propiedades distribucionales de la variable de respuesta – niveles séricos de AU –, encontrándose evidencia de una distribución bimodal, por lo que se realizó un análisis de mezcla de poblaciones finitas (25). Se ajustaron tres modelos longitudinales consecutivos estratificados de acuerdo a las poblaciones identificadas en el análisis de mezcla de poblaciones según los niveles de AU: 1) Regresión lineal con errores estándar robustos para tomar en cuenta que las observaciones no son independientes (errores estándar por conglomerado *-clustered*); 2) Modelo de regresión lineal con efectos aleatorios; y 3) Regresión cuantílica (*quantile regression*) con errores estándar por conglomerado, como análisis de sensibilidad para tomar en cuenta la presencia de valores extremos en la distribución bivariada entre los niveles de AU y las covariables. Todos los modelos estadísticos fueron ajustados por grupo de intervención, niveles séricos de 25-OH-D, PCR, albúmina sérica, HbA<sub>1c</sub>, insulina, masa grasa corporal y edad, y se llevaron a cabo utilizando estimadores de intención a tratar.

En todas las estimaciones, se consideró una diferencia estadísticamente significativa para valores  $p < 0.10$ .

Todos los análisis se realizaron utilizando el programa STATA 13.0 (College Station, TX).

## RESULTADOS.

Los resultados del análisis de mezcla de poblaciones finitas permitieron identificar dos poblaciones que estuvieron definidas de acuerdo a las concentraciones séricas de AU. Una población estuvo caracterizada por tener niveles bajos de AU (Población A) con media=4.21 (IC<sub>95%</sub> 3.85-4.57), y otra (Población B) por valores más elevados de AU con media=5.78 (IC<sub>95%</sub> 5.51-6.03) (figura 2). El análisis de mezcla finita, también permitió identificar la proporción de observaciones en cada población, Población A 29% (IC<sub>95%</sub> 0.24-0.34), y Población B 71% (IC<sub>95%</sub> 0.66-0.76). Esta identificación de dos poblaciones fue incorporada en todos los análisis mediante la estratificación de la muestra de acuerdo a dichas poblaciones.

En principio, y para toda la muestra sin estratificar, de 104 mujeres aleatorizadas al inicio del estudio, el 95% (n=99) completó el seguimiento de las dos mediciones (3 y 6 meses); 5 mujeres decidieron abandonar el estudio: por razones personales (n=2), ganancia de peso (n=1), diarrea (n=1), e infección (n=1). No se reportaron efectos adversos posteriores a la suplementación. Los niveles de calcio sérico se mantuvieron dentro de límites normales a lo largo del estudio en ambos grupos de intervención, placebo vs. suplemento (Medición de seguimiento a los 3 meses: Media(DS)= 10.1(1.0) mg/dL vs. 10.0(0.9) mg/dL, valor p= 0.64; y a los 6 meses Media(DS)= 9.9(1.3) mg/dL vs. 9.9(0.9) mg/dL, valor p= 0.76)

Las características basales de las participantes, por grupo de intervención se muestran en el cuadro 1, no se observaron diferencias significativas entre los grupos de intervención para las características de edad, antropométricas, bioquímicas, y dieta en la medición basal; corroborándose homogeneidad entre los grupos intervenidos.

Al inicio del estudio el nivel de 25-OH-D fue de Media(DS)= 54.3(17.1) nmol/L vs. 54.8(14.3) nmol/L para el grupo placebo y suplemento respectivamente, sin diferencias estadísticamente significativas. Alrededor del 40% de las mujeres presentó deficiencia de vitamina D, 25-OH-D <50 nmol/L. El suplemento tuvo un efecto significativo,

incrementando las concentraciones de 25-OH-D, siendo al final del estudio Media(DS)= 55.2(19.7) nmol/L en el grupo placebo y de 80.6(20.1) nmol/L en el grupo suplementado. Al final del estudio, un 23% de las mujeres persistieron con deficiencia de vitamina D en grupo placebo, mientras que en el grupo suplementado la proporción fue del 2%.

Adicionalmente, para verificar si los grupos placebo y de tratamiento eran homogéneos en cada una de las dos poblaciones de AU identificadas, se compararon las características basales estratificadas por las dos poblaciones (cuadro 1.A en el Anexo) donde tampoco se observaron diferencias estadísticamente significativas, excepto para el peso (Mediana: 70.7 kg vs. 67.7 kg, valor p: 0.01) y la talla (Mediana: 155.0 cm vs. 150.5 cm, valor p: 0.03) de la Población A, las cuales fueron mayores en el grupo suplementado.

En el cuadro 2 se muestran los resultados para los tres modelos ajustados. En estos modelos se presentan los resultados según los análisis estratificados por las dos poblaciones identificadas de acuerdo a los niveles séricos de ácido úrico. Para la Población A, se observó que la suplementación con vitamina D<sub>3</sub> tiende a disminuir los niveles de AU; aunque este efecto no fue estadísticamente significativo para ninguno de los tres modelos ajustados: Regresión con errores estándar *por conglomerado* ( $\beta = -0.08$ , valor p= 0.46); Modelo de efectos aleatorios ( $\beta = -0.10$ , valor p= 0.39); y Regresión cuantílica ( $\beta = -0.08$ , valor p= 0.63). Por otro lado, para la Población B, el efecto de la suplementación mostró una tendencia para aumentar los niveles de AU aunque tampoco fue un resultado estadísticamente significativo: Regresión con errores estándar *por conglomerado* ( $\beta = 0.28$ , valor p= 0.12); Modelo de efectos aleatorios ( $\beta = 0.29$ , valor p= 0.13); y Regresión cuantílica ( $\beta = 0.24$ , valor p= 0.22).

## DISCUSIÓN.

Nuestros resultados sugieren que los niveles séricos de vitamina D3 no se asocian de manera significativa con cambios en las concentraciones séricas de ácido úrico en nuestra población de estudio.

Se ha reconocido la existencia de hipovitaminosis D en mujeres postmenopáusicas, en naciones latinoamericanas (25,26); asimismo el déficit de vitamina D se ha asociado con niveles séricos elevados de AU (27), aunque no se ha establecido la dirección de la asociación. Por un lado, la deficiencia de vitamina D estimula la elevación en la concentración sérica de Hormona Paratiroidea (PTH) la cual favorece la reabsorción renal de AU (28) y por el otro la hiperuricemia inhibe la unión entre receptor de vitamina D con la vitamina D (15), situación que se ha registrado tanto en mujeres diabéticas como en mujeres postmenopáusicas (29).

En nuestro estudio, el efecto de la suplementación con vitamina D<sub>3</sub> en los niveles de AU, fue con tendencia a disminuir en un 2% para la población con niveles de AU < 5 mg/dL; por otro lado, el efecto de la suplementación en la población con niveles de AU ≥ 5 mg/dL aumentó en un 5% los niveles de AU. Aunque en este estudio las asociaciones encontradas no han sido estadísticamente significativas, en otros estudios se han reportado efectos benéficos de la hiperuricemia dadas las características antioxidantes del ácido úrico (30-32), lo cual deja de ser un beneficio por aumentar el riesgo de enfermedad cardiovascular o renal como respuesta al daño endotelial; y que de ser así entonces dejaría abierta la interrogante a saber bajo cuáles circunstancias metabólicas, haciendo referencia al ácido úrico, la vitamina D genera un beneficio.

Entre los beneficios de mantener niveles séricos óptimos de vitamina D tenemos la protección al endotelio vascular (33-35); dado que las mujeres postmenopáusicas y diabéticas son un grupo vulnerable a los efectos nocivos de la hiperuricemia, caracterizada por el daño al endotelio vascular (36,37), explorar el efecto de la suplementación con

vitamina D en los niveles séricos de ácido úrico en este tipo de población podría ser una línea de investigación futura

Este estudio, presenta varias fortalezas entre las que destacamos: la aleatorización, que funcionó dada la comparabilidad de las características entre los grupos (intervención vs. control) y entre las subpoblaciones definidas por los niveles de AU; el enmascaramiento que se mantuvo hasta finalizado el estudio; el uso de placebo que permitió inferir causalidad, la suplementación a dosis de 4,000 UI/d que es el límite superior tolerable recomendado por el Instituto de Medicina (IOM) (38); el apego al tratamiento por parte de las participantes, que se corroboró al disponer de medidas repetidas de las variables y la alta tasa de respuesta, resultando en un incremento de los niveles séricos de 25(OH)-D en el grupo suplementado durante el seguimiento y que esto fuera estadísticamente significativo (valor  $p < 0.001$ ). Entre las limitaciones podemos destacar: al ser un análisis secundario, el tamaño de muestra no se estimó para los objetivos de este estudio; la falta de mediciones bioquímicas en orina pues al ser que desde niveles de AU  $\geq 4\text{mg/dl}$  se contribuye al daño endotelial, nos ayudarían a corroborar la función renal en este tipo de población; y la ausencia de medición sérica de PTH como control del efecto de la suplementación en la población con deficiencia de vitamina D y de su participación en la elevación de los niveles de AU.

Como conclusión, el presente estudio es uno de los primeros, a nivel internacional, en evaluar el efecto de la suplementación con vitamina D<sub>3</sub> sobre las concentraciones séricas de AU en mujeres diabéticas postmenopáusicas con sobrepeso y obesidad, en el que no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en los niveles de AU entre los grupos de tratamiento, posterior a un periodo de seguimiento de 6 meses.

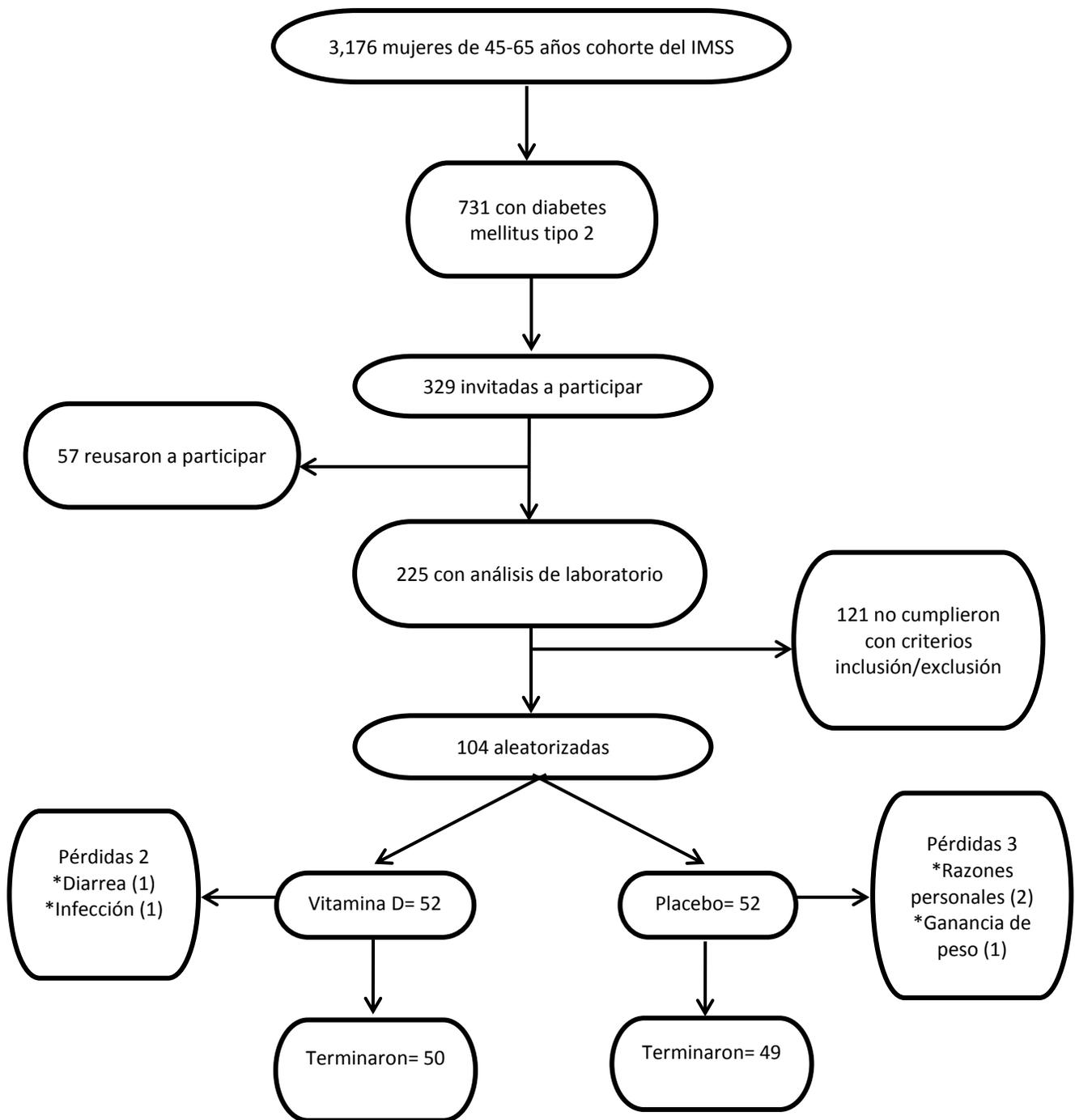


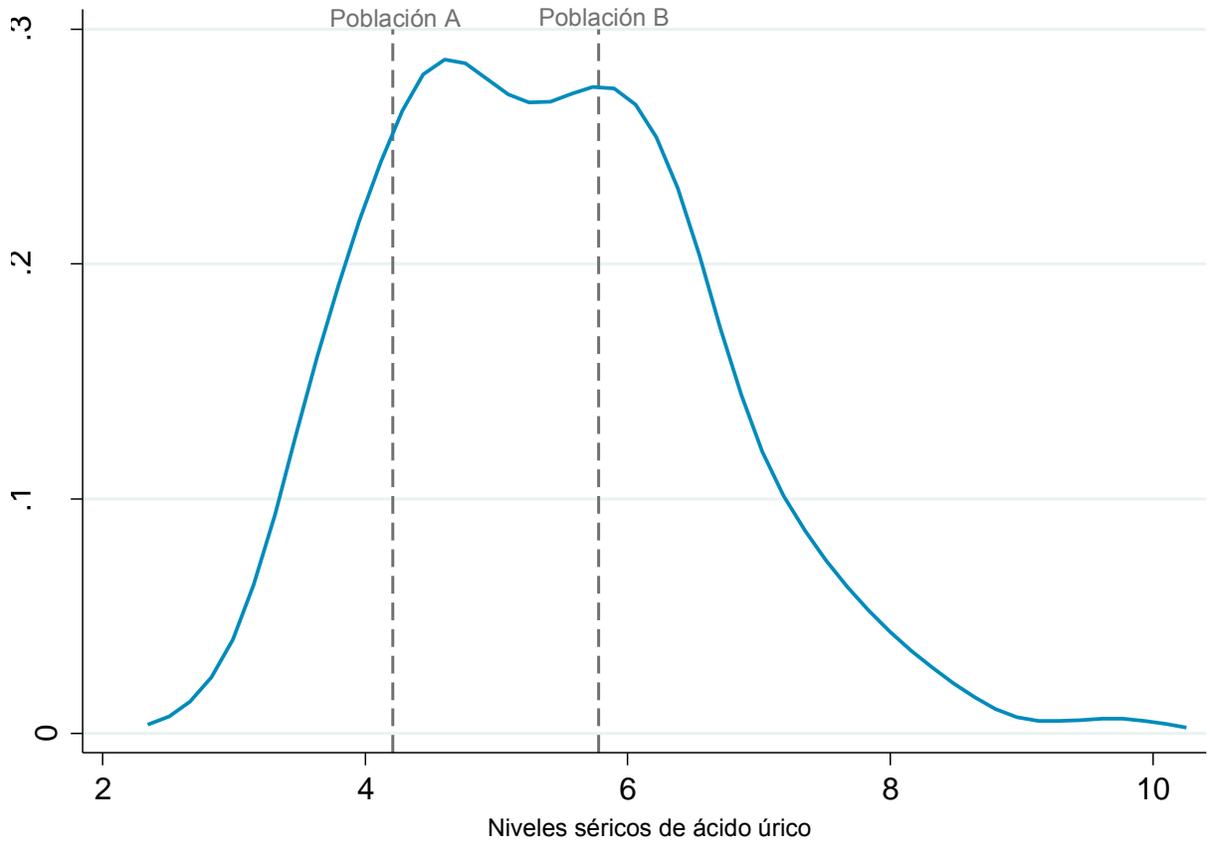
FIGURA 1 – DIAGRAMA DE FLUJO DE PARTICIPANTES.

**CUADRO 1 – DESCRIPCIÓN BASAL DE LA POBLACIÓN.**

VARIABLE	Grupo de Tratamiento		Valor P <sup>†</sup>
	Placebo (n=52)	Vitamina D (n=52)	
	Mediana (P25-P75)	Mediana (P25-P75)	
Ácido Úrico (mg/dL)	5.07 (4.40-6.37)	5.64 (4.30-6.30)	0.24
25-OH-D (nmol/L)	52.64 (39.22-66.38)	54.48 (44.82-65.12)	0.85
Glucosa en ayunas (mg/dL)	144.50 (118.00-185.00)	139.5 (111.00-173.50)	0.85
Hemoglobina glicosilada -A <sub>1</sub> (%)	8.50 (7.60-10.45)	8.55 (7.60-10.40)	1.00
Insulina (μU/dL)	19.25 (12.60-25.25)	16.25 (11.85-25.85)	0.56
HOMA-IR	6.44 (4.54-9.77)	5.83 (4.24-8.95)	0.85
Calcio serico (mg/dL)	10.08 (9.43-10.57)	9.93 (9.26-10.37)	0.85
Creatinina sérica (mg/dL)	0.77 (0.65-0.84)	0.77 (0.67-0.87)	1.00
Albúmina sérica (gr/dL)	4.10 (3.90-4.27)	4.10 (3.80-4.25)	0.84
VSG (mm/h)	28.50 (19.50-34.50)	29.50 (21.50-40.00)	0.70
PCR (mg/L)	0.50 (0.30-0.85)	0.50 (0.10-0.85)	1.00
Edad (años)	57.00 (55.00-61.00)	56.00 (52.50-60.00)	0.43
Peso (kg)	70.15 (65.05-76.20)	69.05 (63.00-77.70)	0.85
Talla (cm)	153.00 (148.00-156.50)	152.50 (147.00-156.50)	0.69
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	29.50 (28.15-32.70)	29.90 (27.35-33.90)	0.85
Cintura(cm)	104.05 (98.10-110.25)	102.00 (98.80-112.25)	0.70
Masa grasa (%)	27.60 (24.10-33.55)	27.05 (22.95-33.25)	0.43
Porcentaje de Grasa Corporal (%)	39.40 (36.70-42.35)	39.25 (36.50-43.15)	1.00
Consumo de Consumo Vitamina D (UI/d)	341.50 (0.04-796.80)	113.86 (0.00-796.80)	1.00
Consumo de Calcio (mg/d)	1648.23 (872.30-3562.54)	1511.89 (638.53-3443.95)	0.85
Consumo de Proteínas (g/d)	74.19 (58.60-133.87)	67.83 (42.57-122.08)	0.56

<sup>†</sup>Prueba No Paramétrica de Igualdad de Medianas.

HOMA-IR: Índice de Resistencia a la Insulina, VSG: Velocidad de Sedimentación Globular, PCR: Proteína C Reactiva, IMC: Índice de Masa Corporal



**FIGURA 2 – DISTRIBUCIÓN BIMODAL DE LOS NIVELES SÉRICOS DE ÁCIDO ÚRICO.**

CUADRO 2 – EFECTO EN EL TIEMPO SOBRE LOS NIVELES SÉRICOS DE ÁCIDO ÚRICO.

VARIABLE	MODELOS											
	CLUSTERED				EFECTOS ALEATORIOS				CUANTÍLICO (EFECTO SOBRE LA MEDIANA)			
	POBLACIÓN DE ÁCIDO ÚRICO				A		B		A		B	
	β	E.E	β	E.E	β	E.E	β	E.E	β	E.E	β	E.E
Intervención	-0.075	0.100	0.280	0.177	-0.098	0.115	0.295	0.192	-0.080	0.168	0.245	0.202
25OH-D (nmol/L)	0.000	0.002	0.001	0.003	0.001	0.002	-0.001	0.004	0.002	0.004	0.002	0.005
HbA <sub>1c</sub> (%)	0.011	0.052	-0.010	0.090	-0.002	0.049	-0.018	0.083	0.061	0.091	-0.012	0.109
Insulina (μU/dL)	-0.006	0.011	0.018**	0.007	-0.006	0.009	0.011	0.011	0.001	0.022	0.012	0.011
Albúmina sérica (gr/dL)	0.227	0.152	0.613*	0.342	0.268	0.184	0.871***	0.237	0.078	0.245	0.563*	0.300
PCR (mg/L)	-0.027	0.032	0.047	0.091	-0.025	0.042	0.017	0.081	-0.045	0.092	-0.043	0.122
Edad (años)	0.000	0.012	0.048***	0.017	-0.004	0.013	0.057***	0.019	0.011	0.020	0.074***	0.027
Masa grasa (%)	-0.024	0.015	0.030*	0.015	-0.023	0.015	0.035*	0.019	-0.032	0.025	0.034*	0.019
Tiempo	0.014	0.018	-0.046*	0.025	0.018	0.016	-0.034	0.022	-0.013	0.029	-0.037	0.028

Valor p 0.05<0.1\*; 0.01<0.05\*\*, <0.01\*\*\*

Intervención: 4,000 UI/día de vitamina D3, 25OH-D: Calcidiol, HbA<sub>1c</sub>: Hemoglobina glucosilada A1c, PCR: Proteína C Reactiva

CUADRO 1.A – DESCRIPCIÓN BASAL DE LA POBLACIÓN, DADA LA DISTRIBUCIÓN DE LOS NIVELES SÉRICOS DE ÁCIDO ÚRICO.

VARIABLE	Población A de Ácido Úrico			Población B de Ácido Úrico		
	Grupo de Tratamiento		Valor p <sup>†</sup>	Grupo de Tratamiento		Valor P <sup>†</sup>
	Placebo (n=16)	Vitamina D (n=16)		Placebo (n=36)	Vitamina D (n=36)	
	Mediana (P25-P75)	Mediana (P25-P75)		Mediana (P25-P75)	Mediana (P25-P75)	
Ácido Úrico (mg/dL)	4.05(3.80-4.40)	3.88(3.65-4.30)	0.50	5.64(5.00-6.60)	6.14(5.60-6.50)	0.14
25OH-D (nmol/L)	49.43(35.91-67.56)	53.53(43.90-62.65)	0.64	52.37(39.33-68.07)	56.43(47.30-68.03)	0.36
Glucosa en ayunas (mg/dL)	179.50(129.00-217.00)	144.00(117.50-207.50)	0.14	141.00(117.00-184.00)	137.50(110.00-162.00)	0.45
HbA <sub>1c</sub> (%)	10.05(7.80-11.30)	8.70(7.65-10.80)	0.36	8.30(7.60-10.40)	8.50(7.60-9.70)	0.55
Insulina (μU/dL)	15.70(10.70-24.90)	17.05(11.55-20.55)	0.64	19.50(15.80-25.50)	15.45(12.20-27.70)	0.45
HOMA-IR	5.05(4.04-11.02)	6.39(4.44-8.70)	0.36	6.93(5.20-9.58)	5.60(4.31-9.05)	0.27
Calcio sérico (mg/dL)	10.08(9.41-10.28)	10.23(9.50-10.35)	0.36	9.91(9.45-10.80)	9.80(9.20-10.40)	0.45
Creatinina sérica (mg/dL)	0.65(0.61-0.80)	0.70(0.60-0.78)	0.47	0.80(0.70-0.90)	0.80(0.70-0.90)	0.35
Albúmina sérica (gr/dL)	3.93(3.76-4.10)	4.00(3.80-4.20)	0.36	4.10(3.90-4.30)	4.12(3.90-4.30)	0.36
VSG (mm/h)	30.50(20.00-36.00)	27.00(13.50-35.00)	0.36	26.00(18.00-35.00)	30.00(23.00-40.00)	0.36
PCR (mg/L)	0.65(0.30-1.20)	0.10(0.10-0.55)	0.14	0.50(0.30-0.80)	0.60(0.30-0.90)	0.14
Edad (años)	56.50(52.00-60.00)	55.50(51.50-58.00)	0.37	58.00(55.00-63.00)	56.00(53.00-62.00)	0.45
Peso (kg)	70.70(69.70-78.70)	67.70(60.60-71.45)	0.01*	68.60(63.10-75.50)	72.25(64.40-78.10)	0.20
Talla (cm)	155.00(153.00-161.00)	150.50(145.00-156.50)	0.03*	152.00(147.00-155.00)	153.00(149.00-157.00)	0.14
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	29.75(28.20-31.90)	29.25(27.85-31.00)	0.64	29.60(28.10-33.40)	30.20(27.00-34.50)	0.55
Cintura (cm)	105.50(99.50-111.20)	100.95(99.10-106.70)	0.36	104.10(98.50-110.00)	105.00(98.70-113.70)	0.36
Masa grasa (%)	28.50(26.10-34.90)	25.65(22.40-29.00)	0.14	27.50(23.20-33.40)	28.05(23.90-34.70)	0.36
Porcentaje de Grasa Corporal (%)	39.70(38.10-44.10)	37.95(36.45-40.65)	0.14	39.20(36.60-42.20)	40.55(37.00-43.80)	0.55
Consumo de Vitamina D (UI/d)	198.53(0.00-797.17)	64.80(0.04-796.80)	0.64	341.51(0.00-796.80)	227.69(0.00-683.02)	0.56
Consumo de Calcio (mg/d)	1668.65(762.72-3611.19)	1522.51(728.65-3527.54)	0.64	1571.55(960.60-3548.20)	1511.89(633.60-3388.72)	0.45
Consumo de Poteínas (g/d)	69.09(53.11-151.89)	76.21(45.00-122.28)	0.64	75.00(59.15-116.16)	59.80(42.30-115.09)	0.27

<sup>†</sup> Prueba No Paramétrica de Igualdad de Medianas.

\* Valor p <0.05

25OH-D: Calcidiol, HbA<sub>1c</sub>: Hemoglobina glucosilada A<sub>1c</sub>, HOMA-IR: Índice de Resistencia a la Insulina, VSG: Velocidad de Sedimentación Globular, PCR: Proteína C Reactiva, IMC: Índice de Masa Corporal

## **BIBLIOGRAFÍA.**

1. Federación Internacional de Diabetes. Plan mundial contra la diabetes 2011-2021. Bélgica: Federación Internacional de Diabetes.
2. Secretaría de Salud. Programa Nacional de Salud 2007-2012 por un México sano: construyendo alianzas para una mejor salud. México: Secretaria de Salud; 2007.
3. Barr W. Uric Acid. In Walker H, Hall W, Hurst J, editors. *Clinical Methods: The history, physical, and laboratory examinations*. Boston: Butterworths; 1990.
4. Hak A, Choi H. Menopause, postmenopausal hormone use and serum uric acid levels in US women-the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Arthritis Res Ther*. 2008; 10(5): p. R116.
5. Gaffo A, Saag K. Serum urate, menopause, and postmenopausal hormone use:from eminence to evidence-based medicine. *Arthritis Res Ther*. 2008; 10(5): p. 120.
6. Hayden M, Tyagi S. Uric acid: a new look at an old risk marker for cardiovascular disease, metabolic syndrome, and type 2 diabetes mellitus: the urate redox shuttle. *Nutrition & Metabolism*. 2004; 1(10).
7. Ruggiero C, Cherubini A, Ble A, Bos A, Maggio M, Dixit V, et al. Uric acid and inflammatory markers. *Eur Heart J*. 2006 May; 27(10): p. 1174–1181.
8. Jalal D, Chonchol M, Chen W, Targher G. Uric Acid as a Target of Therapy in CKD. *Am J Kidney Dis*. 2013 January; 61(1): p. 134–146.
9. Krijnen P, Simsek S, Niessen H. Apoptosis in diabetes. *Apoptosis*. 2009; 14: p. 1387–1388.
10. Calarco E, De la Torre J, Arechavaleta R. Diabetes Mellitus. In Flores F, Cabeza A, Calarco E. *Endocrinología*. 5th ed. México: Méndez Editores; 2007. p. 391-485.

11. Funk J. Transtornos del páncreas endócrino. In McPhee S, Ganong W. Fisiopatología médica: una introducción a la clínica médica. 5th ed. México: Manual Moderno; 2007. p. 513-542.
12. Chaudhary K, Malhotra K, Sowers J, Aroor A. Uric acid – key ingredient in the recipe for cardiorenal metabolic syndrome. *Cardiorenal Med.* 2013; 3: p. 208–220.
13. Nakagawa T, Cirillo P, Sato W, Gersch M, Sautin Y, et.al. The conundrum of hyperuricemia, metabolic syndrome, and renal disease. *Intern Emerg Med.* 2008; 3(4): p. 313–318.
14. Ding C, Wilding J, Bing C. 1,25-dihydroxyvitamin D3 protects against macrophage-induced activation of NFκB and MAPK signalling and chemokine release in human adipocytes. *PLoS One.* 2013; 8(4): p. e61707.
15. Vanholder R, Patel S, Hsu C. Effect of uric acid on plasma levels of 1,25(OH)<sub>2</sub>D in renal failure. *J. Am. Soc. Nephrol.* 1993; 4: p. 1035-1038.
16. Andress DL. Vitamin D in chronic kidney disease: a systemic role for selective vitamin D receptor activation. *Kidney International.* 2006; 69: p. 33–43.
17. Lee S, An W. Cardioprotective effects of ω-3 PUFAs in Chronic Kidney Disease. *BioMed Research International.* 2013.
18. Ponda M, Breslow J. Vitamin D3 repletion in Chronic Kidney Disease stage 3: effects on blood endotoxin activity, inflammatory cytokines and intestinal permeability. *Ren Fail.* 2013; 35(4): p. 497–503.
19. Yildirim I, Hur E, Kokturk F. Erythrocyte sedimentation rate, and leukocyte count in vitamin D deficient patients with and without Chronic Kidney Disease. *Int J Endocrinol.* 2013.
20. Carrillo R, Zárate V. Vitamina D en el enfermo grave. Conceptos actuales. *Med Int Mex.* 2012; 28(3): p. 262-268.

21. Muñoz P, Flores M, Macías N, Quezada A, Denova E, Salmeron J. The effect of vitamin D supplementation on serum lipids in postmenopausal women with diabetes: A randomized controlled trial, *Clinical Nutrition* (2014), <http://dx.doi.org/10.1016/j.clnu.2014.10.002>
22. Turpeinen U, Hohenthal U, Stenman UH. Determination of 25-hydroxyvitamin D in serum by HPLC and immunoassay. *Clinical Chemistry* 2003; 49:1521-1524.
23. Hernández-Ávila M, Romieu I, Parra S, Hernández-Avila J, Madrigal H, Willett W. Validity and reproducibility of a food frequency questionnaire to assess dietary intake of women living in Mexico City. *Salud Pública Mex* 1998; 40:133-140.
24. Hernández-Ávila M, Resoles M, Parra S, et al: Sistema de evaluación de hábitos nutricionales y consumo de nutrimentos (SNUT). Mexico, INSP, 2000.
25. McLachlan, G. & Peel, D. (2000). *Finite Mixture Models*. Wiley-Interscience.
26. Brito A, Cori H, Olivares M, Mujica M, Cediél G, López de Romaña D. Less than adequate vitamin D status and intake in Latin America and the Caribbean: a problem of unknown magnitude. *Food and Nutrition Bulletin*, 2013;(34):1.
27. Flores M, Sánchez-Romero LM, Macías N, Lozada A, Díaz E, Barquera S. Concentraciones séricas de vitamina D en niños, adolescentes y adultos mexicanos. Resultados de la ENSANUT 2006. Cuernavaca, México: Instituto Nacional de Salud Pública, 2011.
28. Meamar R, Shaabani P, Ghazvini M, Tabibian S, Feizi A. The Effects of Uric Acid, Serum Vitamin D3, and Their Interaction on Parkinson's Disease Severity. *Parkinsons Dis* 2015; Article ID 463483.
29. Hui J, Choi J, Mount D, Zhu Y, Zhang Y, Choi H. The independent association between parathyroid hormone levels and hyperuricemia: a national population study. *Arthritis Research & Therapy* 2012, 14:R56.

30. Peng H, Li H, Li C, Chao X, Zhang Q, Zhang Y. Association between Vitamin D Insufficiency and Elevated Serum Uric Acid among Middle-Aged and Elderly Chinese Han Women. *PLoS ONE* 2013;8(4): e61159.
31. Weiskopf M, O'Reilly E, Chen H, Schwarzschild M, Ascherio A. Plasma Urate and Risk of Parkinson's Disease. *Am J Epidemiol* 2007;166:561–567.
32. Chamorro A, Obach V, Cervera A, Revilla M, Deulofeu R, Aponte J. Prognostic Significance of Uric Acid Serum Concentration in Patients With Acute Ischemic Stroke. *Stroke*. 2002;33:1048-1052.
33. Hink U, Santanam N, Dikalov S, McCann L, Nguyen A, Parthasarathy S, et.al. Peroxidase properties of extracellular superoxide dismutase role of uric acid in modulating in vivo activity. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2002;22:1402-1408.
34. Sánchez A. Vitamina D: actualización. *Rev. Méd. Rosario*. 2010; 76: p. 70-87.
35. Montaña A, Ávila Á. Vitamina d y envejecimiento. En: Instituto Nacional de Geriatria. Envejecimiento humano: una visión transdisciplinaria. México: Instituto Nacional de Geriatria;2010: p213-220.
36. Dusso A. El sistema hormonal de la vitamina D: lo que sabemos y lo que nos queda por saber. *Nefrologia Sup Ext*. 2011; 2(5): p. 37-43.
37. Alvarez B, Macarron J. Is there anything good in uric acid?. *Q J Med* 2011; 104:1015–1024.
38. Zhou Y, Fang L, Jiang L, Wen P, Cao H, et al. (2012) Uric Acid Induces Renal Inflammation via Activating Tubular NF-kB Signaling Pathway. *PLoS ONE* 7(6):e39738.
39. Ross A, Taylor C, Yaktine A, Del Valle H. (Editors) Committee to Review Dietary Reference Intakes for Vitamin D and Calcium; Institute of Medicine.