


Prevalencia de niveles bajos de 25(OH)-vitamina D en universitarios costarricenses

(Prevalence of low 25 OH-Vitamin D levels in Costa Rican university students)

Nelly Castro-Bonilla¹, Ileana Holst-Schumacher², Cynthia Arroyo-Portilla³, Juan Manuel Valverde-Barrantes⁴, Marco Vargas-Soto⁵, Mauro Barrantes-Santamaría⁶

Afiliación Institucional:


¹Universidad de Costa Rica, Facultad de Microbiología, San Pedro Montes de Oca, Costa Rica. nelly_castrobc@yahoo.com

 0000-0002-6714-9542


²Universidad de Costa Rica, Facultad de Microbiología y Centro de Investigación en Hematología y Trastornos Afines (CIHATA), San Pedro Montes de Oca, Costa Rica. ileana.holst@ucr.ac.cr

 0000-0002-1642-4655

³Universidad de Costa Rica, Facultad de Microbiología, San Pedro Montes de Oca, Costa Rica. cynthia.arroyo@ucr.ac.cr

 0000-0002-0531-6560


⁴Universidad de Costa Rica, Facultad de Microbiología, San Pedro Montes de Oca, Costa Rica. jmvb885@gmail.com

 0000-0002-0310-5751

⁵Universidad de Costa Rica, Laboratorio Clínico de la Oficina de Bienestar y Salud, San Pedro Montes de Oca, Costa Rica. marco.vargas@lcucr.com

 0000-0001-9178-7168

⁶Laboratorio Clínico Referencia, República Dominicana. maurobr@gmail.com

 0000-0001-5446-6138

Abreviaturas:

DM2, diabetes mellitus tipo 2.
ELISA, ensayos inmunoenzimáticos.
HOMA-IR, Modelo de homeostasis para evaluar la resistencia a la insulina.
IgE, inmunoglobulina E.
IMC, índice de masa corporal.
PTH, hormona paratiroidea (por sus siglas en inglés).

Fuentes de apoyo: Vicerrectoría de Investigación de la Universidad de Costa Rica, Proyecto VI-807-B3-300.

Conflictos de interés: Ninguno de los autores tiene conflictos de interés.

✉ ileana.holst@ucr.ac.cr



Esta obra está bajo una licencia internacional: Creative Commons Atribución-NoComercial-CompartirIgual 4.0.

Resumen

Objetivo: Describir la prevalencia de hipovitaminosis D₃ y sus características clínicas y bioquímicas en una población de universitarios costarricenses.

Métodos: Investigación transversal y descriptiva en un total de 118 individuos sanos, de ambos sexos, con edades entre los 18-43 años. Se preguntó sobre historia familiar de enfermedades crónicas, nivel de exposición al sol, uso de protectores solares, presión arterial. En el laboratorio, se analizaron en suero: glucosa, calcio, fosfato, hormona paratiroidea, insulina, 25 OH-Vitamina D e inmunoglobulina E. Se calcularon el índice de masa corporal y el modelo matemático de evaluación para la homeostasis de la resistencia a la insulina.

Resultados: La prevalencia de hipovitaminosis D₃ (<30 ng/mL) en este estudio fue de 25% sin diferencia significativa por sexo. La concentración promedio de 25 OH-vitamina D fue 36,2 ng/mL, con valores que van desde 14,5 a 59,5 ng/mL. Un total de 26 estudiantes presentaba insuficiencia de 25 OH-vitamina D (21-29 ng/mL) y solamente 4 fueron clasificados con una deficiencia grave (<20 ng/mL). No se encontraron casos de hipervitaminosis D₃ (>100 ng/mL) en la muestra de estudio. Al comparar aquellos sujetos con deficiencia de 25 OH-Vitamina D₃ contra los que presentaron niveles séricos normales de esta vitamina, se observaron diferencias significativas solamente en dos parámetros bioquímicos: insulina (10,9 ± 7,4 μUI/mL vs 8,3 ± 4,1 μUI/mL; p=0,017) y el índice HOMA IR (2,48 ± 1,86 vs 1,85 ± 0,3; p=0,002). Cerca de la mitad de los estudiantes relataron antecedentes familiares de diabetes *mellitus* (49,2%) e hipertensión arterial (52,9%). El 29% de los participantes tenía sobrepeso y obesidad.

Conclusiones: El 25% de los sujetos estudiados presentó deficiencia de 25 OH-Vitamina D. Estos sujetos, a su vez, presentaron una mayor prevalencia de hiperinsulinemia y resistencia a la insulina en comparación con personas con concentraciones normales de esta vitamina. También existe una alta prevalencia de factores de riesgo entre los familiares de la población joven, los cuales podrían aumentar el riesgo de estos estudiantes de padecer diabetes mellitus o enfermedades cardiovasculares en un futuro cercano.

Descriptor: Vitamina D, resistencia a la insulina, deficiencia de vitamina D, hiperinsulinismo, Costa Rica.

Abstract

Objective: To determine the prevalence of hypovitaminosis D₃ in a population of Costa Rican University students and describe its clinical and biochemical characteristics.

Methods: Cross-sectional and descriptive research with a total of 118 healthy individuals of both genders aged between 18-43 years. Questions were asked about family history

of chronic diseases, level of sun exposure, use of sunscreens, blood pressure. In the laboratory, glucose, calcium, phosphate, parathyroid hormone, insulin, 25 OH-Vitamin D and immunoglobulin E were analyzed in serum. Body Mass Index and the mathematical assessment model for the homeostasis of insulin resistance were calculated.

Results: The prevalence of hypovitaminosis D₃ (<30 ng/mL) in this study was 25% with no significant difference by sex. The average concentration of 25 OH-Vitamin D was 36.2 ng/mL, with values ranging from 14.5 to 59.5 ng/mL. A total of 26 students had 25 OH-Vitamin D insufficiency (21-29 ng/mL) and only 4 were classified as severely deficient (<20 ng/mL). No cases of hypervitaminosis D₃ (> 100 ng/mL) were found in the study sample. When comparing those subjects with 25 OH-Vitamin D₃ deficiency against those with normal serum levels of this vitamin, significant differences were observed only in two biochemical parameters: insulin (10.9 ± 7.4 μIU/mL vs 8.3 ± 4.1 μIU/mL; p=0.017) and the HOMA IR index (2.48 ± 1.86 vs 1.85 ± 0.3; p=0.002). Nearly half of the students reported a family history of Diabetes Mellitus (49.2%) and arterial hypertension (52.9%). Near 29% of the participants were overweight and obese.

Conclusions: Around 25% of the subjects studied presented 25 OH-Vitamin D deficiency. These subjects, in turn, presented a higher prevalence of hyperinsulinemia and insulin resistance compared with people with normal concentrations of this vitamin. There is also a high prevalence of risk factors among the relatives of the young population that could increase the risk of these students of suffering from Diabetes Mellitus or cardiovascular diseases in the future.

Keywords: Vitamin D, insulin resistance, Vitamin D deficiency, hyperinsulinism, Costa Rica.

Fecha de recibido: 16, enero, 2023

Fecha de aceptado: 05, octubre, 2023

La vitamina D es una hormona con un papel crucial en el mantenimiento de la homeostasis del calcio y el fosfato de los huesos.^{1,2} Además, interviene en el buen funcionamiento del sistema inmune, la proliferación y diferenciación celular y la prevención de enfermedades degenerativas; incluso se le ha descrito como agente anticancerígeno.³ Su déficit provoca hiperparatiroidismo secundario, recambio óseo acelerado, pérdida de hueso y/o alteraciones de la mineralización que conducen a un cuadro de osteoporosis o de osteomalacia si el déficit es de larga duración. Deficiencias significativas de esta vitamina se han asociado también al riesgo aumentado de diabetes *mellitus*, esclerosis múltiple, artritis reumatoidea, asma, infecciones, infarto agudo al miocardio e hipertensión arterial.^{2,4,5} Por lo tanto, su deficiencia puede llevar a un sin número de patologías y tener una enorme repercusión en la salud pública de un país. La 25 OH-vitamina D es la principal forma circulante de esta hormona y, por lo tanto, el biomarcador más confiable del estatus general de esta vitamina para establecer si un paciente tiene deficiencia o no.^{2,5} Por esta razón, en el presente estudio se cuantificó esta forma molecular de vitamina D.

En los últimos años, se han reportado aumentos de la prevalencia de hipovitaminosis D en diferentes grupos etarios y en diferentes regiones del mundo, incluidos

los países tropicales cerca de la línea del ecuador. En Costa Rica existen pocos estudios y evidencia⁶⁻⁸ sobre la prevalencia de hipovitaminosis D en la población. Considerando que esta deficiencia podría generar un grave problema de salud pública al asociarse a múltiples enfermedades crónicas,⁹⁻¹⁵ fue que se propuso este estudio para determinar la prevalencia de hipovitaminosis D en una población joven de universitarios de ambos sexos y describir sus características clínicas y bioquímicas.

Métodos

En el estudio participaron 147 estudiantes de ambos sexos de la Sede Central Rodrigo Facio de la Universidad de Costa Rica; sus edades estaban comprendidas entre 18 y 43 años. Los participantes fueron seleccionados al azar del padrón general de estudiantes de la Oficina de Registro e Información de la institución. La participación en la investigación fue voluntaria y cada uno de los participantes tuvo que firmar un consentimiento informado, aprobado por el Comité Ético Científico de la Vicerrectoría de Investigación de la UCR (VI-4499-2012). Cada individuo se presentó a la Oficina de Bienestar y Salud donde se corroboró su buen estado de salud y se le extrajo una muestra de sangre. Fueron excluidas del

estudio aquellas personas con algún problema de salud o con el expediente incompleto. El tamaño de la muestra final del estudio fue de 118 participantes sanos.

La información general de cada individuo (edad, sexo, índice socioeconómico)¹⁵ así como su nivel de exposición al sol, frecuencia de fracturas, uso de protectores solares y el uso de medicamentos que afectan el metabolismo óseo, fue recolectada mediante un instrumento previamente validado. De igual manera fueron recabados los datos de su historia familiar relacionados a hipertensión arterial, cáncer, diabetes *mellitus* y enfermedad cardiovascular. El estado nutricional de los participantes se estimó conforme a la clasificación establecida por la Organización Mundial de la Salud y de acuerdo con el índice de masa corporal (IMC): [peso (kg)/talla (m²)].¹⁵ Para estimar la resistencia a la insulina, se utilizó el modelo matemático de evaluación para la homeostasis de la resistencia a la insulina HOMA-IR (Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance): [insulina en ayuno (μU/mL) x glicemia en ayuno (mg/dL)]/ 405.^{16,17}

Las muestras de sangre de cada individuo fueron recolectadas en tubos al vacío Vacutainer (Becton-Dickinson, Rutherford, NJ, EUA), sin anticoagulante, luego de un ayuno de 12-14 horas por extracción de la vena antecubital y de acuerdo con los procedimientos establecidos por el Instituto de Estándares Clínicos y de Laboratorio (NCCLS. Procedures for the Collection of Diagnostic Blood Specimens by Venipuncture; Approved Standard—Fifth Edition. NCCLS document H3-A5 [ISBN 1-56238-515-1]. NCCLS, 940 West Valley Road, Suite 1400, Wayne, Pennsylvania 19087-1898 USA, 2003. [accesado 25-04-2018]. Disponible en: <https://fartest.ir/files/H3-A5%20CLSI%20Procedures%20for%20the%20Collection%20of%20Diagnostic.pdf>). Las muestras fueron centrifugadas a 3000 revoluciones por minuto durante 10 minutos y a temperatura ambiente para obtener el suero. Para garantizar su estabilidad, las muestras de suero de los participantes fueron almacenadas en congelación a -20°C hasta ser analizadas.

Las concentraciones séricas de glucosa, calcio y fosfato se determinaron mediante métodos colorimétricos en el equipo automatizado Roche Cobas c 111 (Roche Diagnostics. CA2, PHOS2, GLUC Cobas c 111. Netherlands: Roche Diagnostics; 2012 Disponible en: <https://diagnostics.roche.com/nl/en/products/instruments/cobas-c-111-ins-526.html>). Las concentraciones de hormona paratiroidea (PTH) e insulina se estimaron utilizando la tecnología de inmunoensayo enzimático de micropartículas (MEIA) con un equipo Cobas e 411 (Roche Diagnostics. Insulina, PTH Cobas e 411. Netherlands: Roche Diagnostics; 2011 Disponible en: <https://diagnostics.roche.com/global/en/products/instruments/cobas-e-411-ins-502.html>). Las determinaciones de 25 OH-Vitamina D e IgE se realizaron con técnicas

inmunoenzimáticas (ELISA) de las casas comerciales Immunodiagnostic Systems (IDS) e IBL Internacional, respectivamente (IBL International GMBH. 25 OH-Vitamin D and Total-IgE ELISA. Hamburg, Germany: IBL International GMBH; 2012 Disponible en <https://www.ibl-international.com/en/25-oh-vitamin-d-elisa>). Los niveles de 25 OH-vitamina D en suero se clasificaron como suficientes (30 a 100 ng/mL), insuficientes (21-29 ng/mL) y deficientes (<20 ng/mL), según las recomendaciones de la Sociedad Americana para la investigación de Huesos y Minerales (ASBMR).^{2, 18} Para la insulina, el intervalo de referencia empleado fue de 2,6 a 24,9 μUI/mL; PTH de 15 a 65 pg/mL; glucosa de 56-99 mg/dL; calcio de 8,6-10,0 mg/dL; fosfato de 2,5 – 4,5 mg/dL y, finalmente, IgE de 0 – 160 UI/mL. El valor esperado para el índice HOMA-IR en adultos es <3,80.¹⁹ Todos los resultados de laboratorio están respaldados por un sistema de control de calidad conforme a la norma INTE/ISO 15189:2014.

Los datos fueron analizados con el programa estadístico SPSS (SPSS Inc., versión 24,0 para Windows, Chicago, Illinois). Se aplicó estadística descriptiva a las variables paramétricas y se realizaron las pruebas de Chi-cuadrado (X²) para comparar proporciones y, las ANOVA, para variables continuas y con distribución normal o Gaussiana. Para las variables no paramétricas, se utilizó la prueba de Mann-Whitney para determinar si las diferencias eran significativas. Para determinar si algunos parámetros bioquímicos y el índice HOMA IR variaban con los quintiles de concentración de vitamina D₃, también se realizaron análisis de ANOVA. Se tomaron como significativos aquellos valores con una p < 0,05.

Resultados

En el estudio participaron 118 adultos con una edad promedio de 22 años y sin diferencia significativa por sexo. El 46% de los participantes era de sexo masculino y el 54% de sexo femenino. El 63% de los estudiantes presentó un estado nutricional normal, 8% tenía bajo peso, 22 % sobrepeso y 7% obesidad. El 80,8% de los individuos pertenecía a un nivel socioeconómico medio. Cerca de la mitad de los estudiantes relataron antecedentes familiares de diabetes mellitus (49,2%) e hipertensión arterial (52,9%) (**Cuadro 1**). Al comparar entre hombres y mujeres solamente, se observaron diferencias significativas en las variables de peso (70,6 ± 3,5 Kg vs 57,1 ± 9,7 Kg; p <0,001), talla (1,73 ± 0,07 m vs 1,58 ± 0,06m; p <0,001), calcio sérico (9,6 ± 0,6 mg/mL vs 9,3 ± 0,6 mg/mL; p=0,007) y glucosa (92,3 ± 7,2 mg/dL vs 87,5 ± 5,7 mg/dL; p <0,001), respectivamente. Una mayor proporción de mujeres utilizan protector solar en relación con los hombres, aunque la diferencia no fue significativa (61,5% vs 43,6%; p=0,076).

Cuadro 1. Características generales, antropométricas, antecedentes familiares y parámetros bioquímicos de la población en estudio	
Variables	Total de la población (n=118) Medidas de variabilidad (X ± DS)
Edad (años)**:	22 (20-26) (18-43)
Peso (Kg):	63,4 ± 13,4 (38,7-100,5)
Talla (m):	1,65 ± 0,10 (1,35-1,90)
IMC:	23,3 ± 3,8 (15,4-33,8)
Se expone al sol (%):	59,2
Tiempo exposición al sol (horas/ semana) **::	5,5 (3-11,5) (0,3-48,0)
Utiliza protector solar (%):	53,3
Sufre caídas regularmente (%):	4,2
Fracturas (%):	28,6
Antecedentes familiares	
Diabetes (%):	49,2
Enfermedades del corazón (%):	20,2
Hipertensión arterial (%):	52,9
Cáncer (%):	32,8
Parámetros bioquímicos	
25 OH-vitamina D (ng/mL):	36,2 ± 9,8 (14,5-59,5)
Hormona paratiroidea (pg/mL):	32,1 ± 11,8 (13,6-92,4)
Calcio sérico (mg/mL):	9,4 ± 0,6 (8,4-10,8)
Fosfato (mg/dL):	4,0 ± 0,5 (2,8-5,9)
Glucosa (mg/dL):	89,7 ± 6,8 (75,3-109,9)
Insulina (μUI/mL):	9,0 ± 5,2 (2,8-34,9)
IgE (UI/mL)*:	18,4 (9,4-153,1) (8,0-955,0)
Índice HOMA IR :	2,0 ± 1,3 (0,6-9,1)
Las variables con distribución paramétrica se expresan en promedio ±DS (Valor mínimo-Valor máximo) x= promedio de la variable; n= número de participantes; DS= desviación standard **= variables con distribución no paramétrica; mediana (P ₁₆ -P ₈₄) (Valor mínimo-Valor máximo)	

La concentración promedio de 25 OH-vitamina D fue 36,2 ng/mL, con valores que van desde 14,5 a 59,5 ng/mL. La prevalencia de hipovitaminosis D (< 30 ng/mL) en la población en estudio fue de 25% (**Cuadro 2**) sin diferencia significativa por sexo. Un total de 26 estudiantes presentaba insuficiencia de 25 OH-vitamina D (21-29 ng/mL) y solamente 4 fueron clasificados con una deficiencia grave (<20 ng/mL). No se encontraron casos de hipervitaminosis D (>100 ng/mL) en la muestra de estudio.

Al comparar aquellos sujetos con deficiencia de 25 OH-vitamina D₃ contra los que presentaron niveles séricos normales de esta vitamina, se observaron diferencias significativas solamente en dos parámetros bioquímicos: insulina (10,9 ± 7,4 μUI/mL vs 8,3 ± 4,1 μUI/mL; p=0,017) y el índice HOMA IR (2,48 ± 1,86 vs 1,85 ± 0,3; p=0,002) (**Cuadro 2**). En las personas con hipovitaminosis D no fue significativa la observación de aumentos de PTH, hipercalcemias, bajo peso de los individuos, ni del número de caídas o fracturas, tampoco se observó menor tiempo de exposición al sol.

Cuadro 2. Características generales, antropométricas, antecedentes familiares y parámetros bioquímicos de la población según niveles séricos de 25 OH-vitamina D			
Variable	25-OH vitamina D sérica disminuida (n=28)	25 OH-vitamina D sérica normal (n=90)	Valor de p*
	Medida de variabilidad	Medida de variabilidad	
Edad (años)**:	22 (20,0-26,0) (18-43)	23 (20,0-26,0) (18-39)	0,956
Peso (Kg):	64,3 ± 14,1 (43,0-94,5)	63,1 ± 13,3 (38,7-100,5)	0,674
Talla (m):	1,67 ± 0,09 (1,50-1,86)	1,64 ± 0,10 (1,35-1,9)	0,148
IMC:	23,3 ± 4,5 (15,4-33,8)	23,3 ± 3,7 (16,1-33,5)	1
Estado Nutricional (%):			
Bajo peso:	14,3	6,7	0,812
Normal:	53,6	65,6	0,338
Sobrepeso:	25,0	21,1	0,848
Obesidad:	7,1	6,7	0,731
Otros hallazgos			
Se expone al sol (%):	53,3	61,1	0,59
Tiempo exposición al sol (horas/semana) **:	6,0 (0,8-15,7) (0,3-30,0)	5,5 (3,0-11,0) (0,3-48,0)	0,676
Utiliza protector solar (%):	40,0	57,8	0,139
Caídas regulares (%):	3,3	4,4	0,789
Fracturas (%):	20,7	31,1	0,39
Antecedentes familiares			
Diabetes (%):	48,3	49,4	0,915
Enfermedades corazón (%):	13,8	22,2	0,465
Presión alta (%):	44,8	55,6	0,415
Cáncer (%):	27,6	34,4	0,643
Parámetros bioquímicos			
25 OH-vitamina D (ng/mL):	24,2 ± 3,4 (14,5-29,6)	40,3 ± 7,8 (30,0-59,5)	<0,001
Hormona paratiroidea (pg/mL):	32,8 ± 9,5 (14,6-51,6)	31,9 ± 12,5 (13,6-92,4)	0,719
Calcio sérico (mg/mL):	9,5 ± 0,6 (8,5-10,8)	9,4 ± 0,6 (8,4-10,8)	0,431
Fosfato (mg/dL):	4,0 ± 0,4 (3,2-4,9)	4,0 ± 0,6 (2,8-5,9)	1
Glucosa (mg/dL):	89,7 ± 6,4 (75,3-106,0)	89,7 ± 7,0 (75,7-109,9)	1
Insulina (µUI/mL):	10,9 ± 7,4 (3,1-34,9)	8,3 ± 4,1 (2,8-30,4)	0,017
IgE (UI/mL) **:	13,4 (8,9-188,8) (8,0-743,7)	18,9 (9,4-151,7) (8,1-955,0)	0,252
Índice HOMA IR:	2,48 ± 1,86 (0,64-9,14)	1,85 ± 0,3 (0,61-6,61)	0,002
Las variables con distribución paramétrica se expresan en promedio ±DS (Valor mínimo-Valor máximo). x= promedio de la variable; n= número de participantes; DS=desviación estándar			
**= variables con distribución no paramétrica; mediana (P16-P84) (Valor mínimo- Valor máximo)			
*= significativo si p< 0,05 (Prueba de Chi-cuadrado para proporciones y ANOVA para variables continuas y con distribución normal; Prueba Mann-Whitney para variables con distribución no paramétrica)			

Un total de 17 personas (9 hombres y 8 mujeres) presentaron niveles elevados de IgE (>160 UI/mL) pero no se pudo demostrar ninguna relación con los cuadros de asma o alergia ni con los niveles de 25 OH-vitamina D.

El **Cuadro 3** muestra los valores promedio de glucosa, insulina, PTH, calcio, IMC e índices HOMA IR, así como la mediana y percentiles 16 y 84 para IgE y

tiempo de exposición al sol de acuerdo con los quintiles de las concentraciones séricas de 25 OH-vitamina D. Los promedios de HOMA IR e insulina en el último quintil de las concentraciones de 25 OH-vitamina D aumentan significativamente en relación con sus promedios del primer quintil (HOMA IR $_{Q_5}=2,6\pm 1,9$ vs HOMA IR $_{Q_1}=1,5\pm 0,6$; $p=0,032$ e insulina $_{Q_5}=10,8\pm 6,3$ vs insulina $_{Q_1}=6,7\pm 2,8$, $p=0,046$).

Cuadro 3. Medidas de variabilidad de los parámetros bioquímicos, el HOMA IR y el tiempo de exposición al sol de acuerdo con los quintiles de 25 OH-vitamina D en la población estudiada						
Variables	25 OH-vitamina D (ng/mL)					Valor de p *
	Q ₁ (n=24) (más alto -45,30)	Q ₂ (n=24) (44,60 - 37,60)	Q ₃ (n=25) (37,50 - 32,60)	Q ₄ (n=24) (32,10 - 26,80)	Q ₅ (n=21) (26,20 - más bajo)	
Glucosa, mg/dL	89,5 ± 7,4	89,1 ± 6,4	91,5 ± 8,2	88,3 ± 4,5	90,2 ± 7,1	0,549
Insulina, µUI/mL	6,7 ± 2,8	8,3 ± 3,5	9,5 ± 5,8	9,9 ± 5,1	10,8 ± 6,3	0,046
PTH, pg/mL	28,7 ± 11,1	32,4 ± 15,3	33,9 ± 11,1	32,7 ± 10,7	33,1 ± 10,2	0,599
Calcio, mg/dL	9,5 ± 0,7	9,5 ± 0,6	9,3 ± 0,7	9,5 ± 0,6	9,4 ± 0,5	0,735
IgE, UI/mL**	17,6 (9,4-302,9)	13 (9,2-152,1)	27,8 (12,8-209,2)	12,2 (8,6-51,5)	23,6 (9,3-213,0)	0,064**
Tiempo exposición al sol, horas/semana**	5 (3,0-11,0)	6 (2,1-11,2)	5 (3,0-9,8)	4,5 (1,4-20,0)	8,0 (2,8-15,3)	0,638**
IMC	23,0 ± 4,0	23,6 ± 3,1	23,5 ± 4,0	23,2 ± 3,5	22,9 ± 4,8	0,956**
HOMA IR	1,5 ± 0,6	1,8 ± 0,8	2,1 ± 1,3	2,2 ± 1,1	2,6 ± 1,9	0,032

Q₁₋₅: Quintiles de 25 OH-Vitamina D en suero; n=número de muestras; HOMA IR: Modelo de homeostasis para resistencia a la insulina; * ANOVA; ** Prueba de Kruskal-Wallis para variables no paramétricas

Discusión

Cuando se da una disminución del calcio libre o iónico en suero, se da un aumento en la síntesis y secreción de la PTH. Esta hormona aumenta la producción de la 1,25(OH)₂D₃, aumenta la concentración de calcio iónico por medio de la reabsorción tubular renal y es capaz de estimular la resorción ósea.²⁰ Por su parte, la vitamina D estimula, a nivel intestinal, la absorción de calcio y fosfato de la dieta. A nivel renal, también reabsorbe el calcio luego de la filtración glomerular. Además, favorece la resorción de calcio del hueso hacia la circulación de forma sinérgica con la PTH.^{2, 21, 22}

El National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES 2001-2010) reportó una prevalencia global de hipovitaminosis de 41,6% en adultos, con un mayor número de casos en las personas de raza negra e hispanas.¹¹

En este estudio, se encontró una prevalencia de hipovitaminosis del 25%. Esos resultados revelan, sin duda alguna, la necesidad actual de investigar más sobre este tema. En la actual investigación no se encontró

diferencia significativa en los parámetros bioquímicos de PTH, calcio y fosfato al comparar la población con hipovitaminosis con la que presentó niveles séricos normales de esta vitamina. En un estudio realizado por Chih Hao y colaboradores (2012), se encontró diferencia significativa en la PTH y los niveles de 25 OH-vitamina D, una menor exposición al sol y mayor número de caídas y fracturas.⁷ Se debe resaltar que la población participante era de una edad mayor a nuestra población objeto de estudio. Esto podría explicar por qué en nuestra población no se presentó la misma tendencia, ya que al ser nuestros participantes relativamente jóvenes, quizás todavía no es posible ver evidencias físicas de un déficit marcado de vitamina D (caídas, fracturas, entre otras).

El sexo femenino es un factor de riesgo para hipovitaminosis D.^{2,5} En mujeres en edad fértil, los niveles séricos de vitamina D se han relacionado con la calidad de los ovocitos y con la receptividad endometrial para la implantación. Durante el embarazo, una hipovitaminosis D se ha asociado a diabetes *mellitus* gestacional y preeclampsia.² Sin embargo, en el presente trabajo no hubo diferencias significativas por sexo en los valores promedio de 25 OH-vitamina D (35,4 ± 9,9 vs 37,0 ± 9,9; $p=0,380$).

En este estudio, tampoco se encontraron diferencias significativas en el tiempo de exposición al sol y el nivel socioeconómico al comparar la población con hipovitaminosis con aquellos con un nivel de 25 OH-vitamina D sérica normal. Zuluaga y colaboradores concluyeron que una exposición de brazos y piernas de 5 a 30 minutos entre las 10:00 a.m. y 3:00 p.m. dos veces a la semana es suficiente para mantener un nivel adecuado de esta vitamina en suero². De los 30 sujetos que presentaron hipovitaminosis D, el 53,3% se expone al sol un promedio de $7,8 \pm 8,0$ horas/semana, lo cual es más de lo recomendado por Zuluaga y colaboradores, mientras que el 46,7% no se expone al sol. Gamboa *et al*⁸ encontraron una población de empleados con una baja exposición al sol entre semana (2 horas) durante los días laborales, lo cual podría explicar la alta prevalencia de insuficiencia y deficiencia de esta vitamina en estos individuos costarricenses. Sin embargo, la producción de vitamina D en la piel depende de muchas variables, como: época del año, latitud, hora de exposición al sol, color de la piel, características genéticas, uso de protectores solares, edad, entre otras. Por ejemplo, un estudio de personas que practican *surf* en Hawaii arrojó que los surfistas se expusieron al sol por 15 horas a la semana durante tres meses y se obtuvieron valores de 25-OH vitamina D entre 11 a 71 ng/mL, lo cual demostró la importancia de la variabilidad biológica entre individuos.²³

Los protectores solares son diseñados para absorber la radiación UVB, por lo tanto, el aplicarse un protector solar con un factor de protección de 30 o más reduce entre un 95 – 98% la capacidad de la piel de producir Vitamina D.²⁴ Sin embargo, Norval y Wulf concluyeron que, aunque los protectores solares pueden reducir considerablemente la producción de vitamina D en la piel bajo condiciones estrictamente controladas y que su uso normal no es suficiente para generar deficiencia de vitamina D en las personas.²⁵ En concordancia, en la presente investigación no se encontró diferencia significativa entre la población con hipovitaminosis y la que tenía un nivel de vitamina D adecuado con respecto al uso de protector solar.

Al evaluar posibles alteraciones en el metabolismo de los carbohidratos debido a la deficiencia de vitamina D, se obtuvo que entre más disminuida se encontraba la vitamina D, más aumentadas estaban la insulina en suero y el HOMA IR. Cuando se compararon las concentraciones promedio de insulina y el índice HOMA IR según los quintiles de vitamina D, se obtuvo diferencia significativa entre el primero y el último quintil.

Asociaciones entre el nivel de vitamina D y la diabetes *mellitus* se han demostrado en los últimos años.² Por ejemplo, existe una asociación entre la latitud y la DM 1; los poblados más alejados del ecuador son los que tienen incidencias mayores de esta enfermedad. Este hecho se ha relacionado con que, a mayor latitud, se tiene

una menor radiación UVB y por lo tanto se produce una menor cantidad de vitamina D₃ de manera endógena.²⁶ Además, las personas con DM 2 presentan deficiencia de vitamina D de forma más común que las personas con DM 1.²⁷⁻³¹ Con respecto a la DM 2, se ha reportado una disminución de la resistencia de la insulina cuando se incrementa el nivel de vitamina D; se cree que esto se debe a que las células β del páncreas expresan el receptor para vitamina D (VDR) y que eso facilita la producción de insulina. Además, estos receptores se encuentran en otros tejidos, lo que aumenta su sensibilidad a la insulina.²

Distintos estudios de corte transversal y revisiones sistemáticas evidencian asociación entre las concentraciones bajas de vitamina D y la intolerancia a la glucosa.^{2,29} Sharifi y colaboradores, realizaron una investigación con el propósito de encontrar un punto de corte para la deficiencia de vitamina D basándose en la resistencia a la insulina en niños y, como conclusión, encontraron que los niveles de 25 OH-vitamina D presentan una asociación inversa significativa con el HOMA IR y la resistencia a la insulina.³² De igual manera, en este proyecto se encontró que las personas con niveles más bajos de 25 OH-vitamina D eran quienes tenían los valores más altos de insulina y HOMA IR. A este hecho, es importante resaltar la alta prevalencia de sobrepeso y obesidad (29%) y los antecedentes familiares de diabetes (49,2%) de la población universitaria estudiada, factores que también influyen en el eventual desarrollo de una DM 2. Sin embargo, no se encontró diferencia significativa entre la población con hipovitaminosis y la población con niveles normales de vitamina D en cuanto al sobrepeso y los antecedentes familiares de diabetes.

Se ha demostrado también, que personas obesas que tienen niveles de Vitamina D insuficientes presentan un riesgo significativamente más elevado de presentar resistencia a la insulina, que aquellas personas de peso normal y con niveles suficientes de vitamina D.^{9,33} Kabadi y colaboradores encontraron que personas con sobrepeso, obesas y con obesidad abdominal e hipovitaminosis tenían un riesgo significativamente mayor de presentar resistencia a la insulina que el grupo control utilizado en la investigación y que se presenta la misma relación para la DM 2.⁹ La relación inversa entre la vitamina D y la resistencia insulina se explica con el hecho de que la vitamina D regula negativamente la producción de ciertas citoquinas inflamatorias y que se han visto involucradas con la obesidad y la resistencia a la insulina.^{10,34}

Al comparar el HOMA IR de pacientes con DM2 antes y después de recibir tratamiento con vitamina D, se observó una disminución significativa de los niveles de resistencia a la insulina.²⁷ Talaei y colaboradores demostraron que la suplementación con vitamina D en pacientes con DM 2 redujo significativamente los niveles de glucosa sérica en ayunas, la insulina y el HOMA IR.²⁷

Querales y colaboradores mencionan en su artículo de revisión que la vitamina D ejerce sus efectos sobre la insulina al estimular su síntesis pues activa proteínas en los islotes pancreáticos. Además, la suplementación de vitamina D reduce los ácidos grasos libres en suero, lo cual puede conducir a un aumento en la sensibilidad de la insulina.³⁴ Chen Ku y colaboradores, en su estudio de casos y controles, también encontraron una mayor prevalencia de diabetes en las personas con hipovitaminosis que las personas con niveles normales de vitamina D.⁷

Se ha propuesto también una posible asociación inversa entre los niveles de vitamina D y la prevalencia de síndrome metabólico. Una deficiencia de vitamina D aumenta el riesgo de resistencia a la insulina, hipertensión, dislipidemias, obesidad abdominal, componentes del síndrome metabólico.³⁴ Es importante mencionar que las personas obesas con frecuencia presentan estado de hipovitaminosis. Esto probablemente se deba al depósito de la vitamina en los depósitos de grasa para almacenamiento y no se encuentre disponible.^{33,34} Sin embargo, Botella y colaboradores, comentan que esta es una posibilidad, pero que también las personas obesas pueden presentar problemas de movilidad o con su imagen personal lo que hace que se expongan menos al sol, factor que podría causar su deficiencia.³⁵

Por otro lado, algunos estudios se han propuesto una relación inversa entre los niveles de vitamina D e IgE. Sin embargo, en este estudio no se obtuvo ningún resultado que dejara en manifiesto esta relación en la población de universitarios estudiada. Aunque en varias investigaciones se ha evidenciado que los niveles bajos de vitamina D están asociados a un aumento en la gravedad de los cuadros asmáticos y marcadores de alergia (IgE total) en niños,^{36,37} en esta investigación no se obtuvo diferencia significativa según la concentración de vitamina D en cada quintil.

Además, en una investigación realizada en población adulta coreana, se encontró que la insuficiencia de vitamina D aumenta la probabilidad de sufrir dermatitis atópicas, rinitis alérgicas o sensibilización de IgE.³⁷ Zuluaga y colaboradores recomiendan, para personas de 19 a 70 años, el consumo de 600 UI/día de vitamina D como medida estándar. Esta recomendación busca alcanzar los 20 ng/mL² de vitamina D. Por otro lado, Thacer y colaboradores, también hacen referencia a que valores menores de 20 ng/mL se han asociado a trastornos óseos, por lo que recomiendan concentraciones de más de 20 ng/mL de vitamina D como lo ideal.²⁵ La Sociedad de Endocrinología ha concluido que 100 ng/mL de Vitamina D circulante es segura²⁴ y se requiere un consumo diario de 10 000 UI/mL de esta hormona por 6 meses para mantener ese nivel en sangre. Por lo tanto, la intoxicación por esta vitamina es rara, pero se puede presentar por una exposición prolongada al sol o por su consumo excesivo.³⁸

En Costa Rica existen pocos estudios⁷⁻⁹ sobre la prevalencia de hipovitaminosis D en la población. En 2021, Solano y colaboradores⁶ reportaron deficiencia de esta vitamina (hipovitaminosis D de 55%) en una población infantil (1 a 7 años). Un 4,9% tenía deficiencia y un 50,2% insuficiencia, según los cortes establecidos o recomendados por la Sociedad de Endocrinología para menores de edad. En este estudio en jóvenes universitarios se determinó que el 21,6% tenía deficiencia y un 3,3% insuficiencia de vitamina D (hipovitaminosis D 25%) según los cortes establecidos para adultos por la ASBMR. Los cortes de ambos estudios coinciden para las diferentes categorías de insuficiencia, deficiencia y suficiencia de vitamina D, lo cual nos permite comparar las estadísticas de prevalencia de ambos trabajos. Considerando que los niños son un grupo con baja exposición solar, se puede explicar la diferencia en las prevalencias de ambos grupos. Los jóvenes, por sus actividades, están más expuestos a la luz del sol y podrían tener la posibilidad de sintetizar concentraciones más altas de vitamina D. Por otro lado, Gamboa et al⁸ reportaron, en el 2015, un dato alarmante y sorprendente: el 83% de una población sana de empleados de una universidad privada presentaba niveles deficientes e insuficientes de vitamina D (<30 ng/mL). Este estudio fue realizado en la estación lluviosa, época en que generalmente hay lluvias por las tardes. Este estudio demostró que la exposición de estos individuos a la luz solar se daba solamente en unas pocas horas en la mañana y por la tarde y que cerca del 27% empleaba bloqueadores solares.

La dieta es otro factor que debe tomarse en consideración, pues las fuentes naturales de vitamina D, tales como pescado, leche, huevo, queso y aceite de hígado de bacalao no son de fácil acceso y eso hace difícil para algunas personas, por su condición socioeconómica, obtener una ingesta adecuada de esta vitamina. Por esta razón, muchos países han optado por fortificar algunos alimentos como el jugo de naranja, la leche, el yogurt y los cereales.^{39,40} Costa Rica también cuenta con empresas que fortifican estos alimentos de manera voluntaria. Sin embargo, en nuestro país aún no es obligatorio fortificar los alimentos con vitamina D. Debe establecerse un marco legal regulatorio y obligatorio para aquellas industrias y sus productos que puedan fortificarse con esta vitamina y debe verificarse este cumplimiento de forma periódica.

La suplementación oral con vitamina D es de fácil acceso y económica para aquellas personas con deficiencias significativas de esta hormona. Esta suplementación oral y la fortificación de algunos alimentos con vitamina D podrían prevenir eventos y patologías tales como caídas, fracturas, cáncer, diabetes *mellitus*, infarto agudo al miocardio, síndrome metabólico y ayudar a disminuir la incidencia de algunas enfermedades inmunológicas y prevalencia en el país a futuro.⁷ Si a este factor le agrega-

mos la alta prevalencia actual de enfermedades crónicas, sobrepeso y obesidad en Costa Rica, entonces se hace patente la urgencia de la suplementación oral de aquellas personas con hipovitaminosis D y la fortificación de algunos alimentos con esta vitamina para prevenir dichas enfermedades a corto y mediano plazo. Esta medida provocaría un impacto positivo en la economía y la salud pública en nuestra población.

Limitaciones y sugerencias del estudio

El diseño de este estudio es transversal, por lo que solo permite hacer inferencias sobre asociaciones, pero no sobre causalidad. Los datos se obtuvieron por autorregistro, lo que puede verse influenciado por el sesgo de memoria. Además, en el presente estudio no se determinó la ingesta de vitamina D en los participantes a partir de su dieta. Se sugiere realizar, en futuros estudios, un registro de alimentos de 24 horas para cuantificar esta vitamina. Asimismo, es necesario trabajar con los bloqueadores solares, sus intensidades de protección y la cantidad de producto aplicado en la piel de cada participante para establecer mejor la relación entre estos productos y la síntesis de la vitamina D.

Referencias

- Bikle D. Vitamin D metabolism, mechanism of action, and clinical applications. *Chem Biol.* 2014; 21: 319-329. DOI:10.1016/j.chembiol.2013.12.016
- Zuluaga N, Alfaro J, Balthazar V, Jiménez K, Campuzano G. Vitamina D: nuevos paradigmas. *Medicina y Laboratorio.* 2011; 17: 211-246.
- Bikle D. Nonclassic Actions of Vitamin D. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009; 94:26-34. DOI: 10.1210/jc.2008-1454.
- Giovannucci E, Lui Y, Hollis BW, Rimm E.B. A prospective study of 25-Hydroxy-Vitamin D and Risk of Myocardial Infarction in Men. *Arch Intern Med.* 2008; 168:1174-1180. DOI: 10.1001/archinte.168.11.1174
- Adams JS, Hewison M. Update in Vitamin D. *Clin Endocrinol Metab.* 2010; 95:471-478. DOI: 10.1210/jc.2009-1773
- Solano M, Vargas M, Brenes A, Holst I. Prevalence of Vitamin D deficiency in Costa Rican Children. *Acta méd.costarric.* 2021; 63:104-112. DOI: 10.51481/amc.v63i2.1110
- Chen CH, Jiménez M, Ulate L. Hipovitaminosis D en Costa Rica, reporte inicial. Estudio de casos y controles. *Acta méd.costarric.* 2012; 54, 146-151.
- Gamboa T, Abarca G, Jiménez JG. Prevalence of 25-hydroxyvitamin D deficiency in healthy personnel from an academic institution of an urban area in Costa Rica. *Research and Reports in Endocrine Disorders.* 2015; 5 : 135-140 DOI: 10.2147/RRED.S90435.
- Kabadi S, Lee BK, L. Joint Effects of Obesity and Vitamin D Insufficiency on Insulin Resistance and Type 2 Diabetes. *Diabetes Care.*2012; 35:2048-2054. DOI: 10.2337/dc12-0235
- Kelishadi R, Salek S, Salek M, Hashemipour M, Movahedian M. Effects of vitamin D supplementation on insulin resistance and cardiometabolic risk factors in children with metabolic syndrome: a triple-masked controlled trial. *J Pediatr.* 2014; 90:28-34. DOI: 10.1016/j.jpeds.2013.06.006.
- Al-Khalidi B, Kimball SM, Rotondi MA, Ardern CI. Standardized serum 25-hydroxyvitamin D concentrations are inversely associated with cardiometabolic disease in U.S.adults: a cross-sectional analysis of NHANES, 2001-2010. *Nutr J.* 2017; 16: 16. DOI: 10.1186/s12937-017-0237-6
- Papandreou D, Hamid ZT. The role of vitamin D in diabetes and cardiovascular disease: an updated review of the literature. *Dis Markers.* 2015; 1-15. DOI: 10.1155/2015/580474.
- Seida JC, Mitri J, Colmers IN, Majumdar SR, Davidson MB, Edwards AL, et al. Clinical review: effect of vitamin D3 supplementation on improving glucose homeostasis and preventing diabetes: a systematic review and metaanalysis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014; 99:3551-3560. DOI: 10.1210/jc.2014-2136.
- Madrigal J. La construcción de índices. San José: Editorial UCR, Universidad de Costa Rica; 1997
- Barlow SE, Expert Committee. Expert Committee recommendations regarding the prevention, assessment, and treatment of child and adolescent overweight and obesity: summary report. *Pediatrics.* 2007; 120: S164-192. DOI: 10.1542/peds.2007-2329C
- Garmendia ML, Lera L, Sánchez H, Uauy R, Albala C. Valores normativos de resistencia a la insulina mediante HOMA-IR en adultos mayores de Santiago de Chile. *Rev. méd.Chile.* 2009; 137:1409-1416. DOI: 10.4067/S0034-98872009001100001
- Buccini G, Wolfthal D. Valores de corte para índices de insulinoresistencia, insulinosensibilidad e insulinosекреción derivados de la fórmula HOMA-IR y del programa HOMA 2. Interpretación de datos. 15-RAEM. 2008; 45:3-21.
- Busturia MA. Vitamina D: visión desde el laboratorio. *Rev Esp Endocrinol Pediatr.* 2012; 3:39-45. DOI: 10.3266/RevEspEndocrinolPediatr.pre2012.Apr.99
- Qu HQ, Li Q, Rentfro A, Fisher S, McCormick JB. The definition of insulin resistance using HOMA-IR for americans of mexican descent using machine learning. *PLoS ONE.* 2011; 6: e21041. DOI: 10.1371/journal.pone.0021041
- Brandan N, Llanos I, Rodríguez A. Regulación hormonal del balance fosfocálcico. Universidad Nacional del Nordeste. Facultad de Medicina. Cátedra de Bioquímica. 2012; 1:1-16.
- Jódar E, Muñoz M. Sistema hormonal D y diabetes mellitus: lecciones de los activadores selectivos del receptor de vitamina D. *Endocrinol Nutr.* 2013; 60:87-95. DOI: 10.1016/j.endonu.2012.04.005.
- Lips P and van Schoor N. The effect to vitamin D on bone and osteoporosis. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2011; 25:585-591. DOI: 10.1016/j.beem.2011.05.002.
- Thacher T, Clarke B. Vitamin D Insufficiency. *Mayo Clin Proc.* 2011; 86:50-60. DOI: 10.4065/mcp.2010.0567
- Wacker M, Holick MF. Sunlight and Vitamin D: a global perspective for health. *Dermatoendocrinol.* 2013; 5:51-108. DOI: 10.4161/derm.24494.

25. Norval M, Wulf HC. Does chronic sunscreen use reduce vitamin D production to insufficient levels? *BJD*. 2009; 161:732-736. DOI: 10.1111/j.1365-2133.2009.09332.x.
26. Mazanova A, Shymanskyi I, Lisakovska O, Hajiyeva L, Komisarenko Y, Veliky M. Effects of Cholecalciferol on Key Components of Vitamin D-Endo/Para/Autocrine System in Experimental Type 1 Diabetes. *Int J Endocrinol*. 2018; 1-9. DOI: 10.1155/2018/2494016
27. Talaei A, Mohamadi M and Adgi Z. The effect of vitamin D on insulin resistance in patients with type 2 diabetes. *Diabetology and Metabolic Syndrome*. 2013; 5:8. DOI: 10.1186/1758-5996-5-8
28. Angellotti E, Pittas AG. The role of vitamin D in the prevention of type 2 diabetes: to D or not to D?. *Endocrinology*. 2017; 158:2013-2021. DOI: 10.1210/en.2017-00265
29. Lee CJ, Lyer G, Liu Y, Kalyani RR, Bamba ND, Ligon CB, *et al*. The effect of vitamin D supplementation on glucose metabolism in type 2 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis of intervention studies. *J Diabetes Complications*. 2017; 31:1115-1126. DOI: 10.1016/j.jdiacomp.2017.04.019
30. Agarwal Charu Marwah, Sadhna Kulshrestha, Bindu Anubhuti. Effect of Vitamin D Replacement Therapy on Glycaemic Control in Type 2 Diabetic Mellitus Patients. *Journal of Clinical and Diagnostic Research*. 2017; 11:40-43. DOI: 10.7860/JCDR/2017/29371.11009
31. Wu C, Qiu S, Zhu X, Li L. Vitamin D supplementation and glycemic control in type 2 diabetes patients: a systematic review and meta-analysis. *Metabolism*. 2017; 73:67-76. DOI: 10.1016/j.metabol.2017.05.006
32. Sharifi F, Mousavinasab N, Mellati A. Defining a cutoff point for vitamin D deficiency based on insulin resistance in children. *Diabetes Metab Syndr*. 2013; 7:210-213. DOI: 10.1016/j.dsx.2013.10.015
33. Durmaz ZH, Demir AD, Ozkan T, Kılınc Ç, Güçkan R, Tiryaki M. Does vitamin D deficiency lead to insulin resistance in obese individuals? *Biomedical Res*. 2017; 28:7491-7497.
34. Querales MI, Cruces ME, Rojas S, Sánchez L. Deficiencia de vitamina D: ¿Factor de riesgo de síndrome metabólico? *Rev Med Chile*. 2010; 138:1312-1318. DOI: 10.4067/S0034-98872010001100017
35. Botella J, Alvarez F, Villafruela J, Blasa J, Vázquez C, Escobar H. Vitamin D deficiency is associated with the metabolic syndrome in morbid obesity. *Clin Nutr*. 2007; 26(5):573-580. DOI: 10.1016/j.clnu.2007.05.009.
36. Brehm J, Celedón J, Soto-Quiros M, Avila L, Hunningjake G, Forno E *et al*. Serum vitamin D levels and markers of severity of childhood asthma in Costa Rica. *Am J Respir Crit Care Med*. 2009; 179:765-771. DOI:10.1164/rccm.200808-1361OC
37. Cheng H M, Kim S, Park G, Chang S, Bang S, Won C, *et al*. Low vitamin D levels are associated with atopic dermatitis, but not allergic rhinitis, asthma, or IgE sensitization, in the adult Korean population. *J Allergy Clin Immunol*. 2014; 133:1048-1055. DOI: 10.1016/j.jaci.2013.10.055
38. Holick MF. The vitamin D deficiency pandemic: approaches for diagnosis, treatment and prevention. *Rev Endocr Metab Disord*. 2017; 18:153-165. DOI: 10.1007/s11154-017-9424-1
39. Vanchinathan V, Lim H. A Dermatologist's Perspective on Vitamin D. *Mayo Clin Proc*. 2012; 87:372-380. DOI: 10.1016/j.mayocp.2011.12.010
40. Randhawa FA, Mustafa S, Khan DM, Hamid S. Effect of Vitamin D supplementation on reduction in levels of HbA1 in patients recently diagnosed with type 2 Diabetes Mellitus having asymptomatic Vitamin D deficiency. *Pak J Med Sci*. 2017; 33:881-885. DOI: 10.12669/pjms.334.12288