

*Woo, Dong Hoon*

## **Asociación entre la hipovitaminosis D y el riesgo de desarrollar lesiones de pie diabético**

Doctorado en Ciencias de la Salud

*Tesis 2019*

*Cita sugerida: Woo DH. Asociación entre la hipovitaminosis D y el riesgo de desarrollar lesiones de pie diabético [tesis de doctorado] [internet]. [Buenos Aires]: Instituto Universitario Hospital Italiano de Buenos Aires; 2019 [citado AAAA MM DD]. 150 p. Disponible en: <http://trovare.hospitalitaliano.org.ar/descargas/tesisytr/20220303101334/tesis-woo-dong.pdf>*

Este documento integra la colección Tesis y trabajos finales de Trovare Repositorio del Institucional del Instituto Universitario Hospital Italiano de Buenos Aires y del Hospital Italiano de Buenos Aires. Su utilización debe ser acompañada por la cita bibliográfica con reconocimiento de la fuente.

Para más información visite el sitio <http://trovare.hospitalitaliano.org.ar/>



# **Carrera de Doctorado en Ciencias de la Salud**



**Instituto Universitario  
Hospital Italiano**

## **Tesis doctoral**

### **Asociación entre la hipovitaminosis D y el riesgo de desarrollar lesiones de pie diabético**

**Autor: Dong Hoon Woo**

**Directora: Dra. Luisa Plantalech**

**Codirector: Dr. Fernando Javier Vázquez**

**Tutor: MSC. Bruno Rafael Boietti**

**Grado al que opta:**

**Doctor en Ciencia de la Salud**

**Fecha de presentación: Buenos Aires, 3 de Julio de 2019**

## Conformidad de los directores de la tesis

Luisa Carmen Plantalech, Jefa de Sección de Osteopatías Metabólicas del Servicio de Endocrinología del Hospital Italiano de Buenos Aires y Fernando Javier Vázquez, Doctor en Medicina Interna - Médico de Planta de Clínica Médica del Hospital Italiano de Buenos Aires, como directores de la presente Tesis Doctoral.

### **Certifica:**

Que la Tesis Doctoral presentado por Dong Hoon. Woo titulado “Asociación entre la hipovitaminosis D y el riesgo de desarrollar lesiones de pie diabético”, ha sido realizada bajo nuestra dirección y cumple con los requisitos y condiciones necesarias para ser defendida ante tribunal.

Para que conste, firmamos el presente certificado en  
CABA a 31 de Mayo de 2019.



LUISA CARMEN PLANTALECH  
MEDICA ENDOCRINOLOGA  
M.N. 50200 M.P. 28856

Luisa Carmen Plantalech  
Directora de la Tesis



Dr. FERNANDO J. VAZQUEZ  
MEDICO  
M.N. 86499

Fernando Javier Vázquez  
Co-director de la tesis

## **Agradecimientos**

Este trabajo es fruto del esfuerzo y dedicación de muchas personas, por lo que quiero expresar mi más sincero agradecimiento a todas las personas que, de una u otra manera, han contribuido a la realización de esta Tesis Doctoral.

A Dios por permitirme vivir cada momento, darme todo lo que tengo.

A mis padres por ser los pilares de mi formación y estar siempre que los he necesitado.

A mi familia, a mi esposa y nuestras hijas, que siempre me comprendió y me animó a seguir adelante y por hacerme una persona feliz.

A los directores de esta Tesis, Dra. Luisa Plantalech y Dr. Fernando Javier Vazquez, por compartir conmigo sus valiosas experiencias, por las aportaciones constructivas al trabajo realizado y por guiarme a lo largo de este proyecto.

A mi tutor del programa de doctorado, Dr. Bruno Rafael Boietti, por su asesoramiento, su colaboración y participación.

No me puedo olvidar de mencionar a la Dra. Susana Gutt, que me ha ofrecido su apoyo incondicional durante todo el recorrido del doctorando y en la elaboración de la tesis.

Por último al equipo docente y a mis compañeros del doctorado que me han brindado momentos inolvidables y por las enseñanzas que he recibido de ellos.



# Resumen

## Resumen

Actualmente la hipovitaminosis D se ha convertido en una epidemia y el estudio de la vitamina D ha despertado gran interés en cuanto a las manifestaciones óseas y también en las acciones no clásicas de esta vitamina.

Entre las acciones no clásicas de la vitamina D se ha revelado su participación en el metabolismo de la glucosa modulando tanto la secreción como la sensibilidad a la insulina que contribuye a la etiología y progresión de la diabetes. Asimismo existen varios mecanismos por los cuales la hipovitaminosis D puede afectar el sistema nervioso, el sistema vascular y el tejido cutáneo predisponiendo a las lesiones de forma directa e indirecta.

Existen múltiples factores que están relacionados con la aparición y el desarrollo de las complicaciones del pie diabético. Sin embargo, la deficiencia de vitamina D, presente en un alto porcentaje de los diabéticos, no se ha vinculado concretamente hasta la actualidad con el desarrollo y el riesgo de este.

La hipovitaminosis D podría ser un factor de riesgo modificable vinculado con el desarrollo y la progresión del pie diabético; por lo tanto, un rápido reconocimiento y adecuado manejo permitirían reducir y/o prevenir lesiones, amputaciones y muerte de los pacientes.

El objetivo de esta tesis es estimar la prevalencia de hipovitaminosis D en los pacientes derivados al consultorio de pie diabético y determinar la asociación entre hipovitaminosis D y estratificación de pie diabético según el riesgo de desarrollar lesión, así como analizar la asociación entre los niveles de vitamina D y los principales factores que predisponen a la lesión del pie diabético, como la neuropatía periférica y la enfermedad vascular periférica.

**Diseño y método de investigación:** es un estudio de corte transversal de carácter ambispectivo realizado entre enero de 2017 y junio de 2018 (n=252).

El estudio se realizó en el Consultorio de Pie Diabético de la Sección Nutrición del Servicio de Clínica Médica del Hospital Italiano de Buenos Aires. El protocolo fue aprobado por el Comité de Ética de Protocolos de Investigación (CEPI) del Hospital Italiano.

Para la detección de la neuropatía se emplearon NSS (*Neuropathy Symptom Score*) y NDS (*Neuropathy Disability Score*) además del índice tobillo- brazo para la enfermedad vascular periférica. Los niveles de vitamina D (25- hidroxicolecalciferol) se determinaron por el método de quimioluminiscencia y se clasificaron en deficientes (< 20 ng/ml) y no deficientes ( $\geq 20$  ng/ml).

## Resultados

Se analizaron 252 pacientes cuya edad mediana fue de 70 años (IIC 62-75), 52% de sexo masculino, con franco predominio de diabéticos tipo 2 (DM2) (91,67%) sobre diabéticos tipo 1 (8,33%), y una mediana de la evolución de enfermedad de 9 años (IIC 4-16,5) y de hemoglobina glicosilada A1c de 6,7% (IIC 6,2-7,6). El 37,7% de los pacientes padecían deficiencia de vitamina D con una media de 24,1 ng/ml (DS 9,01) y el 51% presentaban riesgo lesional, siendo el 22% de moderado riesgo y el 29% de alto riesgo. Luego de ajustar por los confundidores (edad, evolución de diabetes, retinopatía, nefropatía, tabaquismo y dependencia física), la hipovitaminosis D se asoció significativamente con el riesgo de lesión ( $p < 0,001$ ; OR 26,44) guardando correlación con el nivel de vitamina D ( $p < 0,001$ ). Otras variables analizadas fueron: retinopatía (7,54%), nefropatía (25,4%), dislipemia (73,41%), obesidad (50%), sobrepeso (35%), normopeso (15%), hipertensión arterial (78,57%), antecedente de IAM (16,67%), tabaquismo (48,02), presencia de dependencia física (3,17%), neuropatía (36,51%), enfermedad vascular periférica (17,86), alteración anatómica del pie o de callosidades (34,92%) o de ambas y antecedente de ulceración, amputación o de pie de Charcot (1,59%).

## Conclusión y discusión

La prevalencia de la hipovitaminosis D en los pacientes diabéticos es elevada. La hipovitaminosis D se asoció y se correlacionó de forma significativa con el riesgo de lesión y su gravedad ( $p < 0,001$ ; OR 26,44), en comparación con pacientes sin déficit vitamínico, independientemente de la edad, evolución de la diabetes, retinopatía, nefropatía, tabaquismo y dependencia física.

A pesar de que no se puede determinar la causalidad de la hipovitaminosis D en la lesión de pie diabético a través de este estudio, se puede plantear la importancia de su suplementación en los pacientes diabéticos, especialmente en los mayores de 70



años, quienes padecen una alta prevalencia de hipovitaminosis D, en el tratamiento y prevención de la lesión del pie diabético. Se considera necesario realizar futuros ensayos intervencionistas que evalúen el papel de la suplementación preventiva con vitamina D en estos pacientes.

### **Palabras clave**

Vitamina D (25- hidroxicolecalciferol), riesgo de lesión, neuropatía periférica, enfermedad vascular periférica, hipovitaminosis D, diabetes, pie diabético.

## Abstract

Currently hypovitaminosis D has become an epidemic and the study of vitamin D has aroused great interest, not only limiting itself in bone manifestations, but also in the non-classical actions of this vitamin.

Among the non-classical actions of vitamin D, its participation in glucose metabolism has been revealed by modulating both secretion and insulin sensitivity that contribute to the etiology, progression of diabetes. There are also several mechanisms by which hypovitaminosis D can affect the nervous system, vascular system and cutaneous tissue predisposing to injuries directly and indirectly.

There are multiple factors related to the onset and development of diabetic foot complications. However, the deficiency of vitamin D, which is present in a high percentage of diabetics, has not been specifically linked to the development and it's risk.

Hypovitaminosis D could be a modifiable risk factor related to the development and progression of diabetic foot, where a rapid recognition and adequate management would reduce and / or prevent injuries, amputations and death of patients.

The objective of this work is to estimate the prevalence of hypovitaminosis D in patients referred to the diabetic foot office and to determine the association between hypovitaminosis D and diabetic foot stratification according to the risk of developing injury, as well as analyze the association between vitamin D levels with the main factors that predispose to diabetic foot injury, as peripheral neuropathy and peripheral vascular disease.

**Design and research methods:** This cross-sectional, ambispective study was carried out between January 2017 and June 2018 (n=252).

The study was conducted in the Diabetic Foot clinic of the Nutrition Section of the Medical Clinic Service of the Hospital Italiano de Buenos Aires. The protocol was approved by the Committee of Ethics of Research Protocols (CEPI) of the Italian Hospital.

Were used to detect neuropathy NSS (Neuropathy Symptom Score) + NDS (Neuropathy Disability Score) and arm ankle index for peripheral vascular disease. The levels of Vitamin D (25-Hydroxycholecalciferol) are determined by the Chemiluminescence method and are dichotomised in deficient (<20 ng / ml) or non-deficient ( $\geq 20$  ng / ml)

## Results

We analyzed 252 patients whose median age was 70 years (IIC 62-75), 52% male, with a clear predominance of type 2 diabetics (DM2) (91.67%) over type 1 diabetics (8.33%) , with a median of the disease evolution of 9 years (IIC 4-16.5) and glycosylated hemoglobin A1c of 6.7% (IIC 6.2-7.6). 37.7% of patients suffered from vitamin D deficiency with an average of 24.1 ng / ml (SD 9.01) and 51% of patients have risk of injury, with 22% being at moderate risk and 29% of high risk, where after adjusting for the confounders (age, evolution of diabetes, retinopathy, nephropathy, smoking and physical dependence), hypovitaminosis D was significantly associated with the risk of injury ( $p < 0.001$ ; OR 26.44) keeping correlation with vitamin D level ( $p < 0.001$ ). Other variables analyzed were: retinopathy (7.54%), nephropathy (25.4%), dyslipidemia (73.41%), obesity (50%), overweight (35%), normal weight (15%), hypertension (78 , 57%), history of AMI (16.67%), smoking (48.02), presence of physical dependence (3.17%), neuropathy (36.51%), peripheral vascular disease (17.86), anatomical alteration of the foot and / or calluses (34.92%) antecedent of ulceration, amputation or Charcot (1.59%).

## Conclusion and discussion

The prevalence of hypovitaminosis D in diabetic patients is high. Hypovitaminosis D was associated and correlated with the risk of injury and it's severity in a significative way ( $p < 0.001$ , OR 26.44) compared to patients without vitamin deficiency, regardless of age, evolution of diabetes, retinopathy, nephropathy, smoking and physical dependence.

Although the causality of hypovitaminosis D in diabetic foot injury cannot be determined through this study, the importance of supplementation in diabetic patients, especially in those older than 70 years of age, who suffer a high prevalence of hypovitaminosis D, in the treatment and prevention of foot injury in diabetics. It is

considered necessary to carry out future interventionist trials that evaluate the role of preventive supplementation with vitamin D in these patients.

## **Keywords**

Vitamin D (25-Hydroxycholecalciferol), risk of injury, peripheral neuropathy, vascular disease, hypovitaminosis D, diabetes, diabetic foot.

# Índice general

## Índice

Resumen/Abstract .....	1
Índice general.....	8
Abreviaturas.....	12
Índice de tablas.....	16
Índice de figuras.....	18
1- Introducción.....	21
2 - Marco teórico.....	24
2.1 Vitamina D.....	25
2.1.1 Síntesis, metabolismo y regulación de la vitamina D.....	25
2.1.2 Mecanismos de acción de la vitamina D.....	30
Acciones genómicas de la 1,25-dihidroxitamina D.....	30
Acciones no genómicas (rápidas) de la 1,25-dihidroxitamina D.....	30
2.1.3 Acciones biológicas de la vitamina D.....	32
Acciones clásica o esqueléticas.....	32
Acciones no clásicas o extraesqueléticas.....	33
2.1.4 Deficiencia de vitamina D.....	39
Factores de riesgo para la deficiencia de vitamina D.....	42
2.1.5 Recomendaciones.....	43
2.1.6 Conclusión.....	45
2.2 Pie diabético.....	46
2.2.1 Generalidades.....	46
2.2.2 Factores de riesgo de pie diabético.....	49
2.2.2.1 Neuropatía periférica.....	49
Etiopatología de pie neuropático y sus manifestaciones.....	49
2.2.2.2 Enfermedad vascular periférica.....	53
Fisiopatología de la EVP en pacientes diabéticos.....	54
Disfunción endotelial.....	54

Cambios inflamatorios.....	57
Cambios en las células del músculo liso vascular.....	57
Anomalías en las plaquetas.....	57
Manifestaciones clínicas de EVP.....	58
<b>2.2.2.3 Afecciones cutáneas.....</b>	<b>60</b>
<b>2.2.3 Conclusión.....</b>	<b>61</b>
<b>2.3 Relación entre déficit de vitamina D y diabetes y factores que determinan riesgo de pie diabético.....</b>	<b>62</b>
<b>2.3.1 Vitamina D y diabetes.....</b>	<b>62</b>
<b>2.3.2 Vitamina D y neuropatía.....</b>	<b>67</b>
<b>2.3.3 Vitamina D y enfermedad vascular periférica.....</b>	<b>68</b>
<b>2.3.4 Vitamina D y afección cutánea.....</b>	<b>69</b>
<b>2.3.5 Conclusión.....</b>	<b>70</b>
<b>3 - Hipótesis.....</b>	<b>72</b>
<b>4 - Objetivos principales y secundarios.....</b>	<b>72</b>
<b>5 - Metodología.....</b>	<b>73</b>
<b>5.1 Diseño del estudio.....</b>	<b>74</b>
<b>5.2 Ámbito del estudio.....</b>	<b>74</b>
<b>5.3 Población del estudio.....</b>	<b>74</b>
5.3.1 Criterios de inclusión.....	74
5.3.2 Criterios de exclusión.....	74
<b>5.4 Variables del estudio.....</b>	<b>76</b>
5.4.1 Variable de resultado.....	76
Factores que determinan el riesgo de lesión del pie diabético.....	76
Riesgo lesional.....	76
5.4.2 Variable de exposición.....	76
5.4.3 Otras variables.....	77
<b>5.5 Circuito del paciente y prácticas del estudio.....</b>	<b>78</b>
<b>5.6 Método diagnóstico, técnicas e interpretación de las pruebas.....</b>	<b>78</b>

5.6.1	Detección de la neuropatía periférica sensitivomotora.....	78
5.6.2	Detección de la enfermedad vascular periférica.....	82
<b>5.7</b>	<b>Determinación de riesgo.....</b>	<b>83</b>
<b>5.8</b>	<b>Determinación de la vitamina D.....</b>	<b>83</b>
<b>5.9</b>	<b>Muestreo y Cálculo muestral.....</b>	<b>84</b>
<b>5.10</b>	<b>Análisis estadístico.....</b>	<b>84</b>
<b>5.11</b>	<b>Consideraciones éticas.....</b>	<b>85</b>
<b>5.12</b>	<b>Financiación.....</b>	<b>86</b>
<b>6</b>	<b>- Resultados.....</b>	<b>87</b>
<b>6.1</b>	<b>Característica de la población.....</b>	<b>88</b>
<b>6.2</b>	<b>Vitamina D y prevalencia de hipovitaminosis D.....</b>	<b>93</b>
<b>6.3</b>	<b>Relación entre niveles de vitamina D y los factores que determinan el riesgo de la lesión del pie.....</b>	<b>95</b>
6.3.1	Vitamina D y neuropatía periférica.....	95
6.3.2	Vitamina D y enfermedad vascular periférica.....	96
6.3.3	Vitamina D y alteración anatómica del pie y/o de callosidades.....	97
<b>6.4</b>	<b>Riesgo de lesión de la población.....</b>	<b>98</b>
<b>6.5</b>	<b>Vitamina D y estratificación del riesgo lesional.....</b>	<b>100</b>
<b>7</b>	<b>- Discusión.....</b>	<b>102</b>
<b>8</b>	<b>- Limitaciones.....</b>	<b>112</b>
<b>9</b>	<b>- Conclusiones.....</b>	<b>114</b>
<b>10</b>	<b>- Bibliografía.....</b>	<b>117</b>
<b>11</b>	<b>- Anexos.....</b>	<b>138</b>



# Abreviaturas

## Abreviaturas

1,25(OH)<sub>2</sub>D: 1,25-dihidroxitamina D o calcitriol  
25(OH)D: 25-hidroxitamina D o calcidiol  
AGE: productos finales de glicación  
AGL: ácidos grasos libres  
ARNm: ácido ribonucleico mensajero  
CaSR: receptor sensible al calcio  
CMLV: células del músculo liso vascular  
CYP24A1: 24-hidroxilasa  
CYP27B1: 1 $\alpha$ -hidroxilasa  
DAG: diacilglicerol  
DBP: proteína de unión o transportadora de vitamina D  
DHAP: dihidroxiacetona fosfato  
DLP: dislipemia  
DM: diabetes mellitus  
eNOS: óxido nítrico sintasa endotelial  
EVP: enfermedad vascular periférica  
FGF-23: factor de crecimiento fibroblástico-23  
FT: factor tisular  
G3P: glucosa 3 fosfato  
GDNF: factor neurotrófico derivado de la línea celular glial  
GFAT: glutamina fructosa-6 fosfato amidotransferasa  
GLUT: transportador de glucosa  
HbA1C: hemoglobina glicosilada  
HDL: lipoproteína de alta densidad  
HTA: hipertensión arterial  
IDBP-3: proteína intracelular 3 transportadora de vitamina D  
IL: interleucina  
IMC: índice de masa corporal  
INF: interferón  
ITB: índice tobillo-brazo  
LDL: lipoproteínas de baja densidad

- LRP5: proteína 5 relacionada con el receptor de lipoproteínas de baja densidad  
(correceptor esencial para la proliferación de los osteoblastos)
- MAPK: proteína quinasas activadas por mitógenos
- MCH-II: moléculas del complejo mayor de histocompatibilidad de tipo II
- MCP-1: proteína 1 quimioatrayente de monocitos
- Monof: monofilamento
- NAD: nicotinamida-adenina-dinucleótido-fosfato en su forma oxidada
- NADPH: nicotinamida-adenina-dinucleótido-fosfato en su forma reducida
- NDS: *neuropathy disability score*
- NFKB: factor nuclear potenciador de las cadenas ligeras kappa de las células B  
activadas
- NGF: factor de crecimiento nervioso
- NPD: neuropatía periférica diabética
- NPT2: proteína cotransportadora de sodio-fosfato tipo 2
- NSS: *neuropathy symptom score*
- ON: óxido nítrico
- OPG: osteoprotegerina
- PAI1: factor inhibidor del activador del plasminógeno tipo 1
- PCR: proteína C-reactiva
- PI3k: fosfatidilinositol -3 quinasa
- PKC: proteína quinasa C
- PNDS: polineuropatía distal y simétrica
- PPAR: receptor activado por proliferador de peroxisoma
- PTH: hormona paratiroidea o paratohormona
- PUCDVD: proteínas de unión del calcio dependiente de vitamina D
- RAGE: receptores de los productos avanzados de la glicosilación
- RANK: receptor activador del factor nuclear  $\kappa$  B
- RANKL: ligando del receptor activador del factor nuclear  $\kappa$  B
- RTP: retinopatía
- Runx2: factor de transcripción relacionado con el runt 2 (un factor de transcripción  
osteoblástico)
- RXR: receptor retinoide X
- SOP: síndrome de ovario poliquístico
- SRAA: sistema renina-angiotensina-aldosterona

TBX: tabaquismo

TGF- $\beta$ 1: factor de crecimiento transformante- $\beta$ 1

Th: linfocito T-*helper*

TLR: receptores tipo toll

TNF: factor de necrosis tumoral

Treg: célula T reguladora

TRPV: receptor potencial transitorio tipo vainilloide (canal de calcio)

UDP: uridina difosfato

UV: luz ultravioleta

VCAM-1: molécula-1 de adhesión de células vasculares

VD: vitamina D

VDR: receptor de vitamina D

VDREs: elementos de respuesta a vitamina D

VEGF: factor de crecimiento endotelial vascular

Vitamina D: calciferol

Vitamina D2: ergocalciferol

Vitamina D3: colecalciferol

$\alpha$ Klotho: correceptor obligado para FGF23

# Índice de tablas

## Marco teórico:

<b>Tabla 1.</b> Tejidos y órganos que expresan los receptores de la 1,25-dihidroxitamina D <sub>3</sub> (VDR) y 1 $\alpha$ -hidroxilasa.....	37
<b>Tabla 2.</b> Niveles séricos de 25-hidroxitamina D y su significación clínica.....	40
<b>Tabla 3.</b> Clasificación de Leriche-Fontaine.....	59
<b>Tabla 4.</b> Mecanismos potenciales y evidencia de beneficios de la vitamina D en la DM2.....	64

## Resultados:

<b>Tabla 5.</b> Característica de la población según las variables analizadas, de acuerdo con la mediana y la proporción con su respectivo intervalo intercuartil e intervalo de confianza.....	90
<b>Tabla 6.</b> Características de la población según la presencia de los factores como la neuropatía, enfermedad vascular periférica y alteración anatómica y/o callosidades que inciden en la estratificación de riesgo del pie.....	92
<b>Tabla 7.</b> Niveles de vitamina D en distintas estaciones del año.....	93
<b>Tabla 8.</b> Asociación entre deficiencia de vitamina D y las variables del estudio....	94
<b>Tabla 9.</b> Relación entre niveles de vitamina D y la presencia de los síntomas asociados a la neuropatía .....	95
<b>Tabla 10.</b> Relación entre niveles de la vitamina D y enfermedad vascular periférica .....	96
<b>Tabla 11.</b> Niveles de la vitamina D y alteración anatómica del pie y/o de callosidades.....	97
<b>Tabla 12.</b> Características de la población según distintos niveles de estratificación de riesgo.....	99
<b>Tabla 13.</b> Asociación entre hipovitaminosis D y riesgo de lesión.....	101

## Anexos:

<b>Tabla 14.</b> Cronograma de actividades.....	139
<b>Tabla 15.</b> Planilla de recolección de datos.....	140
<b>Tabla 16.</b> Criterio diagnóstico de la neuropatía periférica.....	143
<b>Tabla 17.</b> Criterio diagnóstico de enfermedad vascular periférica por índice tobillo-brazo (ITB).....	144
<b>Tabla 18.</b> Índice de Barthel.....	146

# Índice de figuras

## Marco teórico:

<b>Figura 1.</b> Estructura química de los colecalciferoles según su origen.....	25
<b>Figura 2.</b> Biosíntesis de la vitamina D y su regulación.....	29
<b>Figura 3.</b> Principales mecanismos involucrados en las acciones genómicas y no genómicas de la 1,25-dihidroxitamina D.....	31
<b>Figura 4.</b> Acciones biológicas de la vitamina D .....	38
<b>Figura 5.</b> Asociación inversa en forma de J entre la 25-hidroxitamina D sérica y la mortalidad.....	41
<b>Figura 6.</b> Mecanismo de producción de la lesión y amputación en el pie.....	48
<b>Figura 7.</b> Estado funcional de simpatectomía con fístula o <i>Shunt</i> Arteriovenoso....	50
<b>Figura 8.</b> Tipos de fibras nerviosas comprometidas y sus manifestaciones.....	51
<b>Figura 9.</b> Fisiopatogenia de la EVP en pacientes diabéticos.....	54
<b>Figura 10.</b> Mecanismos involucrados en la formación de la placa ateromatosa....	55
<b>Figura 11.</b> Afecciones cutáneas a causa de la diabetes.....	60
<b>Figura 12.</b> Mecanismo de acción de la vitamina D en la protección contra la diabetes.....	65
<b>Figura 13.</b> Incidencia de diabetes tipo 1 por latitud en 51 regiones del mundo.....	66
<b>Figura 14.</b> Efecto antiaterosclerótico de la vitamina D.....	68

## Resultados:

<b>Figura 15.</b> Edad de la población con su distribución.....	88
<b>Figura 16.</b> Distribución según la evolución de la diabetes.....	89
<b>Figura 17.</b> HbA1c de la población y su distribución.....	89
<b>Figura 18.</b> Prevalencia de hipovitaminosis D en la población de adultos diabéticos que concurren al Consultorio de Pie Diabético del hospital italiano de Buenos Aires.....	93
<b>Figura 19.</b> Correlación entre niveles de la vitamina D y gravedad de la neuropatía .....	95
<b>Figura 20.</b> Relación entre niveles de vitamina D y valores de índice tobillo-brazo (ITB).....	96
<b>Figura 21.</b> Estratificación del riesgo de lesión del pie en pacientes diabéticos según la presencia de neuropatía, enfermedad vascular periférica y alteración anatómica y/o callosidades.....	98
<b>Figura 22.</b> Correlación entre niveles de la vitamina D y riesgo de lesión.....	100



**Anexo:**

<b>Figura 23.</b> Historia clínica de pie diabético informatizada (SAMENUT).....	141
<b>Figura 24.</b> Elementos utilizados para la detección de la neuropatía periférica....	142
<b>Figura 25.</b> Detección de la enfermedad vascular periférica.....	144
<b>Figura 26.</b> Estratificación de riesgo de pie diabético.....	145

# Introducción

## 1 - Introducción

Las comodidades que proporcionan los avances tecnológicos y el ritmo de vida de la sociedad actual nos llevan al sedentarismo con poca exposición solar y fomentan malos hábitos alimentarios, favoreciendo así la aparición de hipovitaminosis D y enfermedades como diabetes mellitus (DM).<sup>(1-3)</sup>

Actualmente, la hipovitaminosis D se ha convertido en una epidemia, ya que alrededor del 90% de la población presenta concentraciones plasmáticas de vitamina D (25-hidroxicolecalciferol) por debajo de 30 ng/ml.<sup>(1-3)</sup>

El estudio de la vitamina D ha despertado gran interés debido a sus beneficios potenciales para la salud. Ese interés no se limita a las manifestaciones óseas, sino también abarca las acciones no clásicas de esta vitamina.<sup>(4)</sup>

Aproximadamente el 3% del genoma humano está bajo control de la vitamina D, y al menos 10 tejidos extrarrenales expresan la enzima 1 $\alpha$ -hidroxilasa, responsable de la conversión de la vitamina D en su forma activa. Dado que los receptores de la vitamina D (VDR) están presentes en una gran variedad de estirpes celulares, como las células  $\beta$  pancreáticas, las neuronas, la célula endotelial, las células cutáneas e inmunitarias, entre otras, la vitamina D puede presentar manifestaciones extraesqueléticas.<sup>(5)</sup>

Entre las acciones no clásicas de la vitamina D se ha revelado su participación en el metabolismo de la glucosa modulando tanto la secreción como la sensibilidad a la insulina que contribuye a la etiología, la progresión de la diabetes y el control metabólico.<sup>(6)</sup> Por esta razón, la deficiencia de vitamina D se puede detectar en un porcentaje muy alto de los pacientes diabéticos, incluso en estadio prediabético, y se relaciona con el mal control glucémico y lipídico.<sup>(7-9)</sup>

Existen, además, varios mecanismos por los cuales la hipovitaminosis D puede afectar el sistema nervioso,<sup>(10-12)</sup> el sistema vascular<sup>(13-15)</sup> y el tejido cutáneo,<sup>(16,17)</sup> predisponiendo a las lesiones de forma directa o indirecta.

Por lo tanto, no es sorprendente que la deficiencia de la vitamina D esté relacionada con el aumento del riesgo de padecer diabetes y esté asociada con la aparición y el

desarrollo de complicaciones como la neuropatía periférica, la enfermedad vascular periférica (EVP) y las afecciones cutáneas consideradas como factores de riesgo que predisponen a la lesión del pie de los pacientes diabéticos.<sup>(18–20)</sup>

Existen múltiples factores vinculados con la aparición y el desarrollo de las complicaciones del pie diabético y, en los últimos años, se han logrado importantes avances en la comprensión de los mecanismos fisiopatogénicos y etiopatogénicos que conducen al síndrome del pie diabético. Sin embargo, la deficiencia de vitamina D, presente en un alto porcentaje de los pacientes diabéticos, no se ha vinculado concretamente hasta la actualidad con el desarrollo y el riesgo de esa entidad.

En este estudio se investiga si existe una asociación entre hipovitaminosis D y el riesgo de desarrollar lesiones de pie diabético, y se plantea la hipovitaminosis D como un factor de riesgo modificable relacionado con el desarrollo y la progresión del pie diabético; por lo tanto, un rápido reconocimiento y adecuado manejo permitirían reducir y/o prevenir distintas complicaciones como úlceras, amputaciones y la muerte, tan temidas por los pacientes y por los médicos tratantes.

# Marco teórico

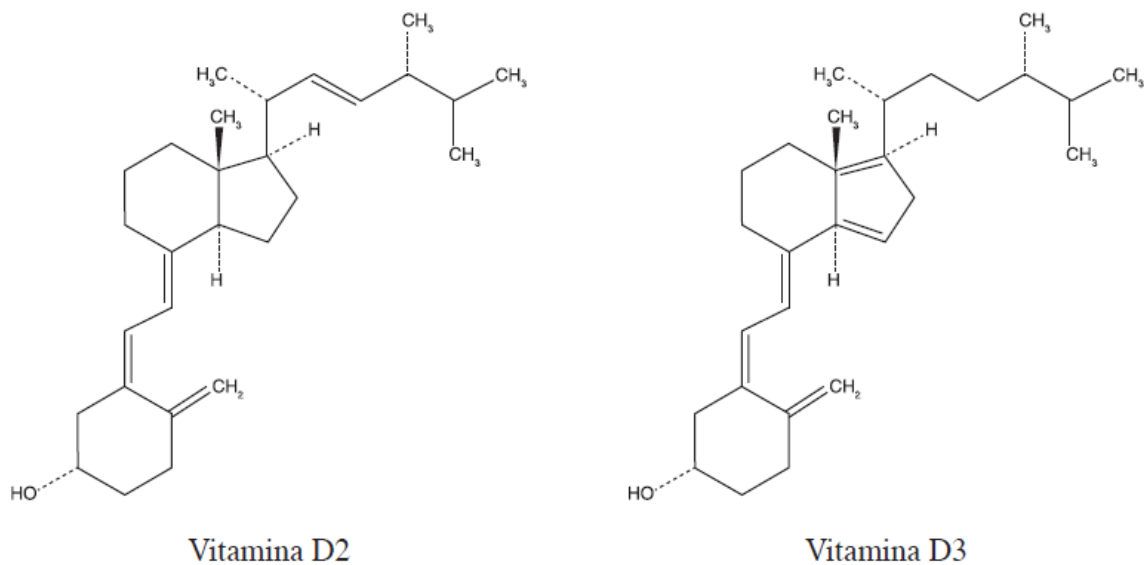
## 2 - Marco teórico

### 2.1 Vitamina D

#### 2.1.1 Síntesis, metabolismo y regulación de la vitamina D

La vitamina D se encuentra en dos formas (Figura 1): como ergocalciferol (vitamina D2), producida por las plantas, y como colecalciferol (vitamina D3), producida en el tejido animal por la acción de la luz ultravioleta (290 a 310 nm) que actúa sobre el 7-dehidrocolesterol en la piel humana.<sup>(21,22)</sup>

**Figura 1.** Estructura química de los colecalciferoles según su origen.



Los ergosteroles o vitamina D2 se producen solo en las plantas superiores y hongos y provienen del ergosterol vegetal (provitamina D2). Los colecalciferoles o vitamina D3 solo se producen en los animales y derivan de la estructura química del 7-dehidrocolesterol (provitamina D3).

La vitamina D (90%) proviene de la transformación cutánea del 7-dehidrocolesterol (provitamina D3), que a su vez procede de la transformación del colesterol en colecalciferol en presencia de la luz solar. Durante la exposición a la luz ultravioleta (UV), los fotones son absorbidos por el 7-dehidrocolesterol de la membrana de las células de la epidermis y la dermis formando precolecalciferol (provitamina D3) que rápidamente se convierte en colecalciferol. A medida que la vitamina D3 se sintetiza,

se libera al espacio extracelular y penetra en el lecho vascular de la dermis y llega al hígado.<sup>(23)</sup>

Existen distintos factores que disminuyen la producción cutánea de vitamina D3, como la pigmentación cutánea, el uso de protección solar, la hora del día, la estación, la latitud, la altitud y la contaminación del aire, ya que estos factores impiden que los rayos UV lleguen adecuadamente al 7-dehidrocolesterol.<sup>(24)</sup>

Por otro lado, la exposición excesiva a la luz UV no causa intoxicación por vitamina D, ya que el exceso de provitamina D3 o vitamina D3 es inactivado por la luz solar a taquisterol y lumisterol regulando así su producción.<sup>(24)</sup>

Además de la síntesis cutánea, el 10% de la vitamina D puede obtenerse a partir de los alimentos, tanto de origen animal (vitamina D3, el colecalciferol) como de origen vegetal (vitamina D2, ergocalciferol), que se forma a partir de la irradiación de esteroides de plantas (ergosterol, conocido como provitamina D2).<sup>(22)</sup>

Al ser sustancias liposolubles requieren la presencia de sales biliares para su absorción. Un 80% se absorbe en el yeyuno, aunque también parcialmente en el duodeno, mediante la difusión pasiva de las micelas y por un mecanismo activo que involucra a los transportadores de colesterol.<sup>(25)</sup> Una vez en el enterocito, la vitamina D se incorpora a los quilomicrones, alcanza la circulación sistémica vía linfática y finalmente llega al hígado.

Independientemente de si la vitamina D se sintetiza en la piel o se obtiene de los alimentos, como son precursores inactivos y lipofílicas, debe ser transportada hacia el hígado y los riñones unida a la proteína transportadora de vitamina D (DBP) (85-88%) y a la albúmina (12-15%)<sup>(26,27)</sup>, para comenzar su conversión a la forma activa mediante hidroxilaciones o ser almacenada en el tejido adiposo y algo en el músculo.<sup>(28)</sup>

La primera hidroxilación se realiza en el carbono 25 de la molécula y se lleva a cabo en los hepatocitos por citocromo P450, incluyendo CYP2R1, CYP2D11, CYP2D25, CYP27A1, CYP3A4 y CYP2J3 que cumplen función de 25-hidroxilasa favoreciendo la conversión de vitamina D a 25-hidroxivitamina D (25(OH)D).<sup>(29)</sup> Se ha planteado que, de todas estas enzimas, la CYP2R1 es la clave de la hidroxilación.<sup>(28)</sup>

La 25-hidroxitamina D (conocida también como calcidiol o hidroxicolecalciferol) es la principal forma circulante de vitamina D con una vida media de 10 a 21 días; por lo tanto, es el mejor indicador de los niveles de esta vitamina.<sup>(28,30,31)</sup>

Luego de su primera hidroxilación, la 25-hidroxitamina D es transportada hacia el riñón, donde es captada por la megalina de las células del túbulo proximal y entregada a la 1 $\alpha$ -hidroxilasa mitocondrial por la proteína intracelular 3 transportadora de vitamina D (IDBP-3), donde se produce la segunda hidroxilación en el carbono 1 del anillo A de 25-hidroxitamina D para convertirla en 1,25-dihidroxitamina D, responsable de los efectos biológicos.<sup>(28,30–32)</sup>

Por otro lado, la 25-hidroxitamina D puede volver al torrente sanguíneo unida a DBP para reciclarse y mantener las concentraciones séricas de 25-hidroxitamina D y/o unirse a las 1-hidroxilasas extrarrenales presentes en placenta, monocitos, macrófagos, próstata, mama, corazón, pulmón, células de la mucosa del colon, cerebro, células endoteliales, células de músculo liso vascular, queratinocitos, células  $\beta$  pancreáticas y células paratiroides, entre otros, que se transformarán en 1,25-dihidroxitamina D para la activación autocrina del receptor de la vitamina D (VDR).<sup>(28,30–32)</sup>

También en el riñón se encuentra la enzima mitocondrial CYP24A1, que es una enzima inactivante (24-hidroxilasa) que limita la cantidad de 1,25-dihidroxitamina D en los tejidos blanco, acelerando su catabolismo hacia 1,24,25-trihidroxitamina D, y luego a ácido calcitroico (forma inactiva), que se excreta por la orina. Asimismo, la 24-hidroxilasa puede hidroxilar la 25-hidroxitamina D para formar 24,25-dihidroxitamina D, disminuyendo la cantidad de 25-hidroxitamina D disponible para 1 $\alpha$ -hidroxilación.<sup>(31,33,34)</sup>

La acción de la 1 $\alpha$ -hidroxilasa es el paso limitante en la ruta biosintética de la vitamina D, con el fin de aumentar o disminuir las concentraciones de 1,25-dihidroxitamina D según el estado fisiológico, y está finamente regulada por la propia 1,25 dihidroxivitamina D además de otros factores, como la hormona paratiroidea (PTH) y la concentración de calcio y fosfato.<sup>(28,31)</sup>

Específicamente, los niveles bajos de calcio inducen un aumento de la actividad de la 1 $\alpha$ -hidroxilasa. La hipocalcemia es detectada por el receptor sensible al calcio



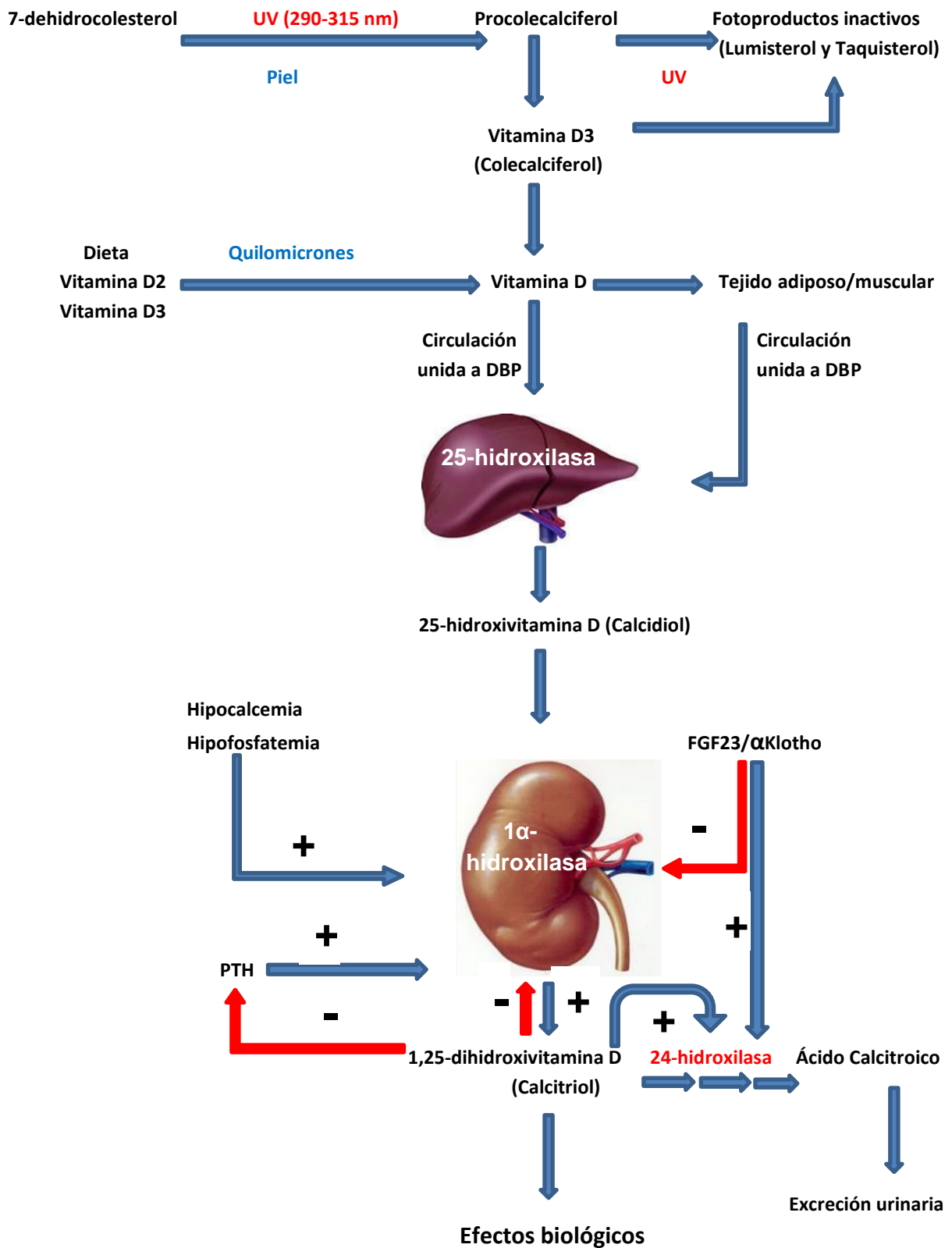
(CaSR) de las células paratiroideas, con lo que se aumenta la expresión de PTH, y esta, a su vez, induce la transcripción de la enzima  $1\alpha$ -hidroxilasa en las células del túbulo proximal del riñón incrementando la producción de 1,25-dihidroxitamina D. Para regular este ciclo, el aumento de 1,25-dihidroxitamina D suprime la producción de PTH y por consiguiente de la  $1\alpha$ -hidroxilasa.<sup>(34)</sup> Asimismo, el incremento de la 1,25-dihidroxitamina D estimula a la 24-hidroxilasa, favoreciendo la disminución de los niveles de 1,25-dihidroxitamina D y evitando de esta manera la hipercalcemia.<sup>(23,35)</sup>

Por otro lado, el factor de crecimiento fibroblástico 23 (FGF23), un factor fosfatúrico, al formar un complejo con  $\alpha$ Klotho (altamente expresado en el túbulo distal del riñón) inhibe CYP27B1 ( $1\alpha$ -hidroxilasa) e induce CYP24A1 (24-hidroxilasa) dando como resultado una reducción en los niveles de 1,25 dihidroxitamina D y conformando un proceso de retroalimentación entre FGF-23 y vitamina D.<sup>(36,37)</sup>

Además de la PTH, otras hormonas como los estrógenos, la calcitonina, la prolactina y la hormona de crecimiento ejercen regulación endocrina sobre la actividad de la  $1\alpha$ -hidroxilasa.<sup>(34,38-40)</sup>

En la [figura 2](#) se esquematiza la biosíntesis de la vitamina D y su regulación.

**Figura 2.** Biosíntesis de la vitamina D y su regulación.



UV: luz ultravioleta; DBP: proteína de unión a vitamina D; PTH: parathormona; FGF-23/αKlotho: factor de crecimiento fibroblástico-23 y su corresponsador.

## 2.1.2 Mecanismos de acción de la vitamina D (Figura 3)

La 1,25-dihidroxitamina D actúa como un mensajero químico y puede inducir respuestas a nivel genómico (regulando la transcripción de genes). Sin embargo, algunas de sus acciones son más inmediatas y pueden estar mediadas por receptores de la vitamina D (VDR) en la superficie celular y no requieren su ligando 1,25-dihidroxitamina D, denominado acciones no genómicas (rápidas).

### Acciones genómicas de la 1,25-dihidroxitamina D

La mayoría de las acciones biológicas (endocrina, autocrina, paracrina) de la vitamina D son mediadas a través de la unión al VDR que actúa como factor de transcripción dependiente de ligando.<sup>(21,41)</sup>

El VDR, al unirse con la 1,25-dihidroxitamina D, sufre una transformación conformacional en su estructura tridimensional. Este cambio es necesario para una rápida translocación del receptor del citoplasma al núcleo y para interactuar con el receptor retinoide X (RXR) formando un heterodímero que es esencial para la función activa del receptor. En presencia de 1,25-dihidroxitamina D, el complejo VDR/RXR se une a pequeñas secuencias de ADN conocidas como elementos de respuesta a vitamina D (VDREs) e inicia una cascada de interacciones moleculares que modulan la transcripción de genes específicos.<sup>(28,41-43)</sup>

Se piensa que la activación del VDR por la 1,25-dihidroxitamina D de forma directa y/o indirecta regula entre 100 y 1250 genes, lo que representa un 3-5% del genoma humano.<sup>(44,45)</sup>

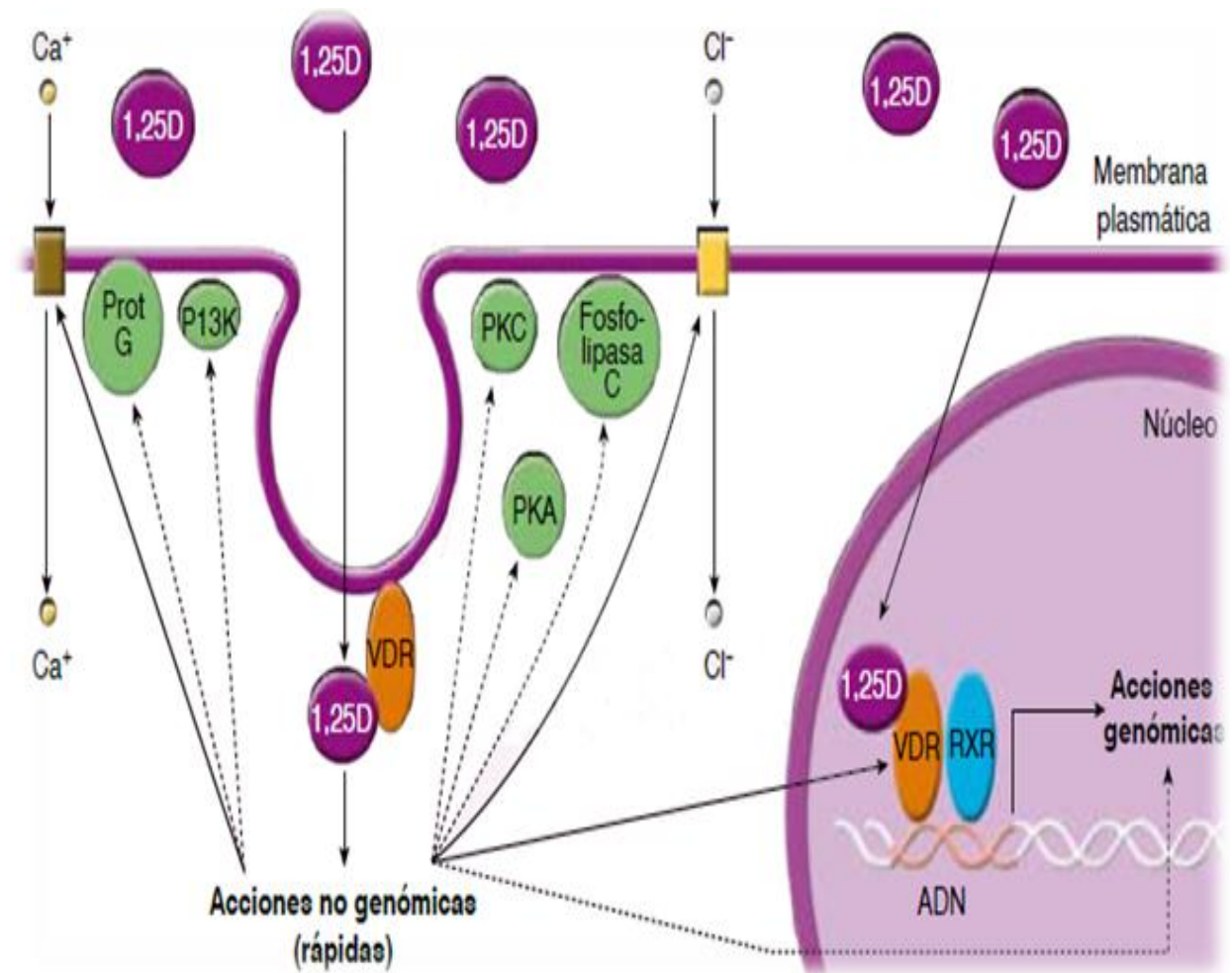
### Acciones no genómicas (rápidas) de la 1,25-dihidroxitamina D

La 1,25-dihidroxitamina D, al igual que otras hormonas esteroideas, también puede inducir respuestas rápidas (no genómicas) mediadas por receptores VDR en la superficie celular. Estas acciones pueden ser tan rápidas que se desencadenen en segundos o en minutos, como en la apertura de canales iónicos o en la formación de segundos mensajeros, respectivamente.<sup>(21,46)</sup>

Las respuestas rápidas de la 1,25-dihidroxitamina D se traducen en diversos efectos fisiológicos como la absorción intestinal rápida de calcio, la secreción de

insulina por células  $\beta$  pancreáticas inducida por VDR, la apertura de canales de calcio y cloro dependientes de voltaje en los osteoblastos y la migración rápida de células endoteliales, entre otras.<sup>(46,47)</sup>

**Figura 3.** Principales mecanismos involucrados en las acciones genómicas y no genómicas de la 1,25-dihidroxitamina D.



Tomado y modificado de Mizwicki MT, Norman AW. The vitamin D sterol-vitamin D receptor ensemble model offers unique insights into both genomic and rapid-response signaling. *Sci Signal*. 2009; 2: re4. PKC: proteína quinasa C; PI3K: fosfatidilinositol 3 quinasa; Prot G: proteína G;  $\text{Ca}^{+}$ : calcio;  $\text{Cl}^{-}$ : cloro; 1,25 D o 1,25 OH<sub>2</sub> D: 1,25-dihidroxitamina D o Calcitriol; VDR: receptor de vitamina D; RXR: receptor retinoide X.

## 2.1.3 Acciones biológicas de la vitamina D (Figura 4)

### Acciones clásicas o esqueléticas

La principal función fisiológica de la vitamina D es mantener niveles normales y la utilización eficaz del calcio y fósforo del organismo a través de las interacciones de los riñones, el hueso, la glándula paratiroides y el intestino, con el fin de preservar la integridad esquelética.<sup>(48)</sup>

Cuando los niveles séricos del calcio disminuyen, la glándula paratiroidea secreta PTH. La elevación de esta hormona estimula la actividad de la enzima 1-hidroxilasa en el riñón, aumentando la producción de la 1,25-hidroxivitamina D con la activación del VDR, que actúa por vía genómica y no genómica para que el calcio sérico se normalice a través de los siguientes mecanismos:

- Incrementando la eficacia de la absorción de calcio y fósforo en el intestino delgado, principalmente en el duodeno proximal y yeyuno.<sup>(49-51)</sup>
- Potenciando el efecto de la PTH para facilitar la reabsorción del calcio en el túbulo contorneado distal.<sup>(52)</sup>
- Actuando tanto en la formación como en la resorción ósea.<sup>(53-57)</sup>

En un estado deficiente de vitamina D no se incorpora más del 10 a 15% del calcio y 60% del fósforo ingeridos en la dieta. Sin embargo, con los niveles adecuados de vitamina D, los adultos pueden absorber un 30-40% del calcio y un 70- 80% del fósforo de la dieta, pudiendo llegar a absorber hasta un 60-80% del calcio ingerido en los períodos de mayor demanda, como durante el crecimiento, el embarazo y la lactancia.<sup>(50)</sup>

## **Acciones no clásicas o extraesqueléticas**

Uno de los descubrimientos más importantes sobre la vitamina D fue la existencia de los receptores de la vitamina D y enzima 1 $\alpha$ -hidroxilasa en grandes variedades de tejidos extrarrenales, como las células  $\beta$  pancreáticas, las neuronas, las células endoteliales, el corazón, las células cutáneas e inmunitarias, entre otras, como se muestra en la [tabla 1](#).<sup>(5,58)</sup>

En razón de esto, el estudio de la vitamina D ha despertado gran interés, no solo por las manifestaciones óseas, sino también por las acciones no clásicas y sus beneficios potenciales para la salud.<sup>(4)</sup>

Entre las acciones no clásicas se destacan: regulación de la secreción hormonal, modulación de la respuesta y función inmunológica, regulación de la proliferación y diferenciación celular vinculada con distintas enfermedades como diabetes,<sup>(7-9)</sup> enfermedades infecciosas y autoinmunitarias,<sup>(59)</sup> enfermedades cancerígenas,<sup>(60-62)</sup> infertilidad,<sup>(63,64)</sup> alteración en la funcionalidad del músculo esquelético,<sup>(65)</sup> así como las enfermedades neurológicas y neuropatías,<sup>(10-12)</sup> enfermedades cardiovasculares<sup>(13-15)</sup> y afecciones cutáneas<sup>(16,17)</sup>.

### ***Acción en la secreción como en la resistencia a la insulina***

La vitamina D ejerce acciones sobre la insulina, estimulando su secreción y disminuyendo la apoptosis de la célula  $\beta$  mediada por citoquinas.<sup>(7-9,66,67)</sup>

Por otro lado, participa mejorando la sensibilidad a la insulina mediante el metabolismo del calcio, elemento indispensable para la acción de la insulina y en la regulación de la expresión del gen del receptor de la insulina.<sup>(67-69)</sup> Estos aspectos han hecho que su déficit se pueda asociar a la aparición de síndrome metabólico y de diabetes tipo 2.

### ***Acción moduladora del sistema inmunitario***

Se describe la presencia del receptor en las células inflamatorias y su capacidad para inhibir la proliferación de las células T modulando la respuesta inmunitaria.

Inicialmente se descubrió que la función principal de la vitamina D consistía en estimular la diferenciación de los precursores monocíticos hacia macrófagos

maduros. Posteriormente, se identificaron el receptor VDR y la  $1\alpha$ -hidroxilasa en los macrófagos capaces de sintetizar  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ , mostrando su acción autocrina en estas células. Por otra parte, la  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  inhibe la maduración de las células dendríticas y suprime su capacidad para presentar antígenos, determinando su utilización para disminuir la tasa de rechazo en los pacientes trasplantados.<sup>(70)</sup>

En cuanto a la inmunidad adaptativa, la  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  suprime la proliferación, diferenciación y producción de inmunoglobulinas de los linfocitos B y regula la producción de citoquinas, inhibiendo la expresión de citoquinas inflamatorias del linfocito T-*helper* 1 (IL-2, IFN $\gamma$ , TNF) e induciendo la expresión de citoquinas antiinflamatorias del linfocito T-*helper* 2 (IL-4, IL-6, IL-10).<sup>(59,71,72)</sup>

Por lo tanto, la vitamina D puede desempeñar un papel importante en la inmunidad innata y adquirida. Así, un déficit de vitamina D se ha asociado a varias enfermedades infecciosas, como la tuberculosis, y se relaciona con el control de las enfermedades autoinmunes como esclerosis múltiple, enfermedad de Crohn, artritis reumatoide, lupus, tiroiditis y diabetes tipo 1.<sup>(59)</sup>

### ***Acción anticancerígena***

La capacidad para regular la proliferación y diferenciación celular de la vitamina D y sus posibles acciones anticancerígenas han recibido atención recientemente.<sup>(73)</sup>

El colon, la próstata, la mama y otros tejidos expresan su propia  $1\alpha$ -hidroxilasa y producen  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  localmente para controlar los genes que ayudan a prevenir el cáncer, manteniendo regulada la proliferación y diferenciación celular, induciendo la expresión de factores inhibidores del crecimiento celular y frenando el ciclo celular de las células malignas en las fases G0/G1 al inducir su apoptosis. De manera similar, la  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  puede inhibir la angiogénesis y regular la expresión de moléculas involucradas en la invasión y metástasis.<sup>(62)</sup>

La capacidad antiinflamatoria de la vitamina D también contribuye a su efecto antitumorigénico de varios cánceres, como el cáncer de colon, de próstata y de mama.<sup>(60,61)</sup>

### ***Acción en el músculo esquelético***

Tiempo atrás, las anomalías electrofisiológicas en el músculo esquelético como la contracción y la relajación muscular, así como la debilidad y la atrofia muscular, se atribuían a la hipocalcemia, pero se ha comprobado la acción directa del calcitriol en el crecimiento y la diferenciación del tejido musculoesquelético<sup>(74)</sup> y que ejerce acciones que van desde la síntesis proteica hasta la cinética de la contracción muscular que repercute en la capacidad de realizar movimientos rápidos, primordial para evitar las caídas en los adultos mayores.<sup>(58,65)</sup>

### ***Acción en el sistema reproductor***

Se ha determinado la expresión del receptor VDR en el ovario, endometrio, placenta, testículo y epidídimo,<sup>(58,75)</sup> y la vitamina D está involucrada en muchas funciones en el sistema reproductor tanto femenino como masculino, de modo tal que las alteraciones en su concentración o metabolismo se acompañan de patologías que pueden producir infertilidad.<sup>(76,77)</sup>

En las mujeres, la deficiencia de vitamina D induce aumento de los ovocitos defectuosos y produce interrupción de la foliculogénesis disminuyendo la tasa de fecundación e implantación con una mayor tasa de aborto espontáneo.<sup>(63,78)</sup>

Asimismo, en todos los órganos del aparato reproductor de los hombres se encuentra expresión del receptor de vitamina D (VDR) y la  $1\alpha$ -hidroxilasa, mientras que el déficit de  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  está vinculado con la alteración transcripcional durante la espermatogénesis que conduce a la infertilidad en los varones por la alteración de la morfología y la reducción de la concentración y de la movilidad espermática.<sup>(64,79,80)</sup>

### ***Acción en el sistema nervioso***

La vitamina D participa en la regulación de los factores neurotróficos como NGF (factor de crecimiento nervioso), producción de las neurotrofinas y mantenimiento de la homeostasis del calcio neuronal a través de su receptor nuclear localizado en las neuronas y células gliales. Y se ha demostrado su implicancia en la conducción nerviosa, en la regulación del dolor, en la supervivencia de las neuronas existentes y en el crecimiento, diferenciación y sinapsis de nuevas neuronas.



En virtud de los efectos neuroprotectores y neuromoduladores de la vitamina D, múltiples enfermedades neurodegenerativas como la neuropatía periférica,<sup>(10-12)</sup> la esclerosis múltiple<sup>(81,82)</sup> y la enfermedad de Parkinson,<sup>(83)</sup> así como el deterioro cognitivo en los ancianos,<sup>(84,85)</sup> se han relacionado con la disminución de los niveles de la vitamina D.

### ***Acción en el sistema cardiovascular***

La 1,25(OH)<sub>2</sub>D participa en el control de la función cardiovascular, ya que varias células que componen el sistema cardiovascular como las células musculares lisas y endoteliales de los vasos sanguíneos, los miocitos y las células yuxtaglomerulares de la nefrona (productoras de renina) expresan la 1-hidroxilasa o el VDR o ambos.<sup>(13-15)</sup>

La vitamina D ejerce efecto cardioprotector por medio de la regulación del crecimiento de las células musculares lisas, del grado de contractilidad miocárdica e inhibición de la renina, interfiriendo en la dinámica del sistema renina-angiotensina-aldosterona.<sup>(86,87)</sup> Además, brinda efecto vasoprotector a través de la regulación y diferenciación de las células endoteliales, la disminución de la inflamación del endotelio vascular y su actividad antiagregante.<sup>(13-15)</sup>

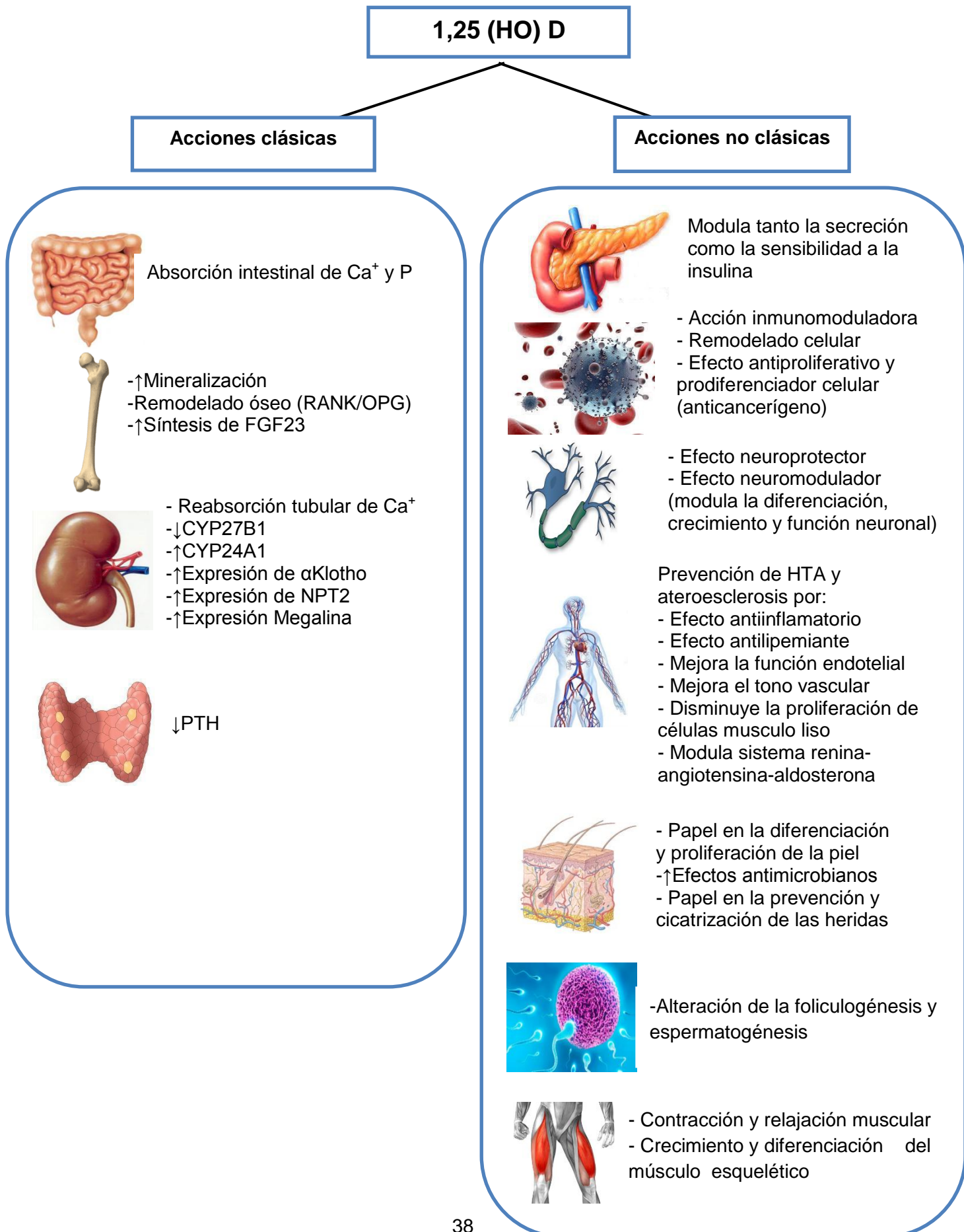
### ***Acción a nivel cutáneo***

A nivel de la epidermis, los queratinocitos pueden convertir localmente la provitamina D<sub>3</sub> en la 1,25(OH)<sub>2</sub>D y, como presentan el receptor VDR, pueden interaccionar localmente con la vitamina D para cumplir varias funciones biológicas en la piel como por ejemplo en la diferenciación y crecimiento celular, la disminución de la inflamación, efectos antimicrobianos, efectos fotoprotectores y en la cicatrización de las heridas.<sup>(16,17)</sup>

**Tabla 1.** Tejidos y órganos que expresan los receptores de la 1,25-dihidroxitamina D3 (VDR) y 1 $\alpha$ -hidroxilasa.

<b>Tejidos y órganos que expresan los receptores de la 1,25-dihidroxitamina D (VDR) y 1<math>\alpha</math>-hidroxilasa</b>		
<b>Sistema endocrino:</b> Paratiroides Células C tiroideas Células $\beta$ pancreáticas Glándulas suprarrenales Hipófisis	<b>Sistema gastrointestinal y hepático:</b> Esófago Estómago Intestino Hepatocitos	<b>Sistema reproductor:</b> Ovarios Placenta Útero Testículos Epidídimo
<b>Sistema cardiovascular:</b> Células del músculo liso arterial Cardiomiocitos Células endoteliales	<b>Sistema renal:</b> Células tubulares Aparato yuxtaglomerular Podocitos	<b>Sistema inmunitario:</b> Médula ósea Timo Linfocitos T y B
<b>Sistema musculoesquelético:</b> Osteoblastos Condrocitos Músculo estriado esquelético	<b>Sistema nervioso:</b> Neuronas Fibras nerviosas	<b>Sistema respiratorio:</b> Células alveolares pulmonares  <b>Piel:</b> Queratinocitos y folículos pilosos
<b>Otros:</b> Retina - Tejido adiposo - Mama - Células tumorales - Parótidas - Fibroblastos		

**Figura 4.** Acciones biológicas de la vitamina D.



## 2.1.4 Deficiencia de vitamina D

La insuficiencia/deficiencia de vitamina D constituye una epidemia mundial. Más de mil millones de personas tienen insuficiencia de vitamina D<sup>(88)</sup> y un adicional de 750 millones tienen deficiencia de vitamina D.<sup>(89)</sup> Se ha descrito que el 88% de la población tiene concentraciones plasmáticas de 25-hidroxivitamina D por debajo de 30 ng/ml; un 37%, valores por debajo de 20 ng/ml y hasta un 7%, niveles medios inferiores a 10 ng/ml.<sup>(90)</sup>

En nuestro país la prevalencia del déficit de vitamina D es de 43,3% con un gradiente norte a sur que oscila entre 20,7 y 14,2 ng/ml, según se trate de provincias del norte y del sur, respectivamente.<sup>(91,92)</sup>

La determinación de las concentraciones séricas de 25-hidroxivitamina D permite clasificar la situación de los depósitos corporales de vitamina D en normal (30-75 ng/ml), insuficiencia (20-30 ng/ml) o deficiencia (< 20 ng/ml); sin embargo, los puntos de corte pueden variar según el criterio utilizado por las diferentes sociedades científicas y sigue siendo motivo de controversia.

En la actualidad, la mayoría de las sociedades científicas consideran que los depósitos son suficientes si su concentración plasmática está por encima de 30 ng/ml y deficitarios si están por debajo de 20 ng/ml.<sup>(93,94)</sup> Las concentraciones séricas de 25-hidroxivitamina D por encima de 30 ng/ml asegurarían una adecuada salud ósea, prevención de caídas y resultados favorables en otros objetivos de salud.<sup>(95)</sup> Sin embargo, el *Institute of Medicine* (IOM) sugiere que las concentraciones de 20 ng/ml son suficientes para proteger al 97,5% de la población de los efectos deletéreos de la insuficiencia de vitamina D<sup>(96)</sup> ([Tabla 2](#)).

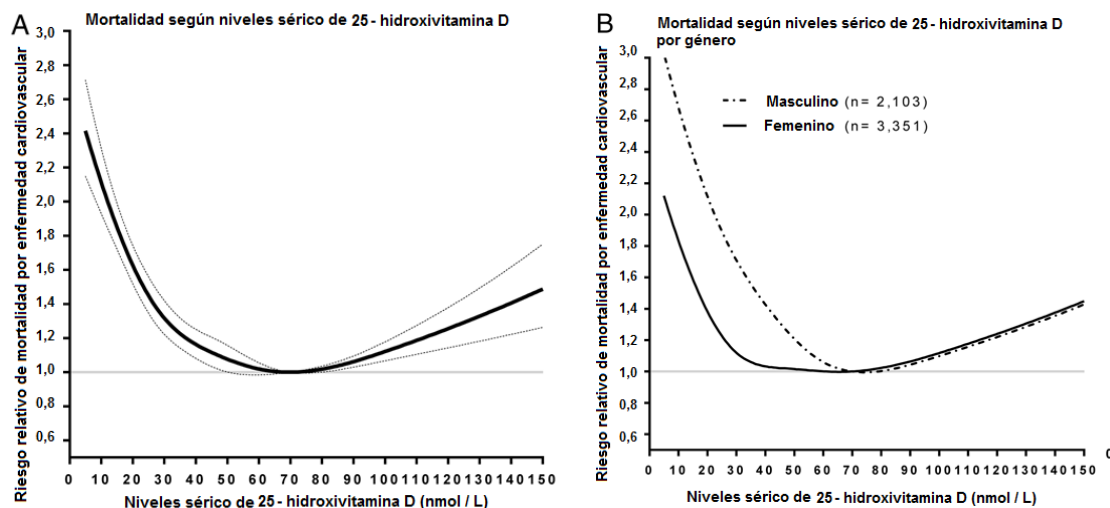
**Tabla 2.** Niveles séricos de 25-hidroxivitamina D y su significación clínica. <sup>(95,96)</sup>

Clasificación	25(OH)D	Interpretación
<b>Criterios establecidos por el <i>Institute of Medicine</i></b>		
<b>Concentración adecuada o suficiencia</b>	≥20 ng/ml	Bajo riesgo de pérdida ósea e hiperparatiroidismo secundario, efecto neutro en fracturas
<b>Insuficiencia</b>	10-19 ng/ml	Riesgo incrementado de pérdida ósea, hiperparatiroidismo secundario, caídas y fracturas
<b>Deficiencia</b>	<10 ng/ml	Riesgo aumentado de raquitismo, osteomalacia, miopatías, hiperparatiroidismo secundario, caídas y fracturas
<b>Criterios establecidos por la <i>Endocrine Society</i></b>		
<b>Concentración adecuada o suficiencia</b>	≥30 ng/ml	Supresión óptima de la PTH y de pérdida ósea; reducción de caídas y fracturas
<b>Insuficiencia</b>	21-29 ng/ml	Bajo riesgo de pérdida ósea e hiperparatiroidismo secundario, efecto neutro en fracturas
<b>Deficiencia</b>	≤20 ng/ml	Riesgo incrementado de raquitismo, osteomalacia, miopatías, hiperparatiroidismo secundario, caídas

Para la definición de deficiencia de vitamina D se utiliza la medición de la 25-hidroxitamina D. La medición de 1,25-dihidroxitamina D no da información útil del estado de suficiencia en la circulación de un individuo, puesto que en la deficiencia de vitamina D se genera elevación de la PTH con aumento de la  $1\alpha$ -hidroxilasa que promueve la conversión de 25-hidroxitamina D a 1,25-dihidroxitamina D. Como la concentración de 25-hidroxitamina D es mucho más alta que la de 1,25-dihidroxitamina D (ng/mL versus pg/mL), y dada la conversión aumentada inducida por la PTH elevada, la 1,25-dihidroxitamina D podría ser normal aun en el escenario de la deficiencia de vitamina D.<sup>(97)</sup>

Por otro lado, también resulta controvertido el valor sérico máximo recomendable de 25-hidroxitamina D. Sin embargo, está abierto el debate acerca de si valores elevados de 25-hidroxitamina D (> 50-60 ng/ml) podrían asociarse con riesgo de muerte cardiovascular o de cualquier otra causa. Varios grupos de investigación han informado que encontraron una asociación inversa en forma de J entre la concentración de 25-hidroxitamina D y el riesgo de muerte<sup>(98,99)</sup> (Figura 5).

**Figura 5.** Asociación inversa en forma de J entre el suero 25-hidroxitamina D y la mortalidad.



Tomado y modificado del estudio CopD J Clin Endocrinol Metab. 2015; 100 (6): 2339-2346.  
doi:10.1210 / jc.2014-4551 J Clin Endocrinol Metab.

## Factores de riesgo para la deficiencia de vitamina D

Se ha observado la existencia de una alta prevalencia de deficiencia o insuficiencia de vitamina D en distintas poblaciones, tanto sanas como enfermas, y su déficit puede ser de origen extrínseco como la ubicación geográfica, la falta de exposición solar y de aporte nutricional, o bien de origen intrínseco como la edad, el sexo, el índice de masa corporal, alteraciones en su absorción o metabolismo.<sup>(97,100-103)</sup>

De todos los factores de riesgo del déficit de vitamina D, la falta de exposición solar es determinante del estatus de vitamina D.<sup>(104)</sup> Y todo aquello que impida o interfiera la transmisión de UV a la piel puede afectar la síntesis de vitamina D3.<sup>(104)</sup>

El ángulo al cual el Sol alcanza la Tierra tiene un efecto decisivo en el número de fotones UV que llegan a la superficie de la Tierra. Es por eso que en las poblaciones que viven en latitudes  $>35^\circ$  (alejadas del ecuador) y en las temporadas de invierno, la síntesis de vitamina D es mínima.<sup>(104)</sup> No se puede obviar el color de la piel en la absorción de la radiación UV: la melanina compite con el precursor de la vitamina D; por ello, el aumento en la pigmentación de la piel reduce marcadamente la síntesis de vitamina D.<sup>(105-107)</sup> De la misma forma, el uso de protector solar con una protección de 15 absorbe 99% de la radiación UV.<sup>(108)</sup> Lo mismo ocurre con el uso de ropas que reflejan o no permiten el paso de los rayos del sol.<sup>(109)</sup>

Entre las causas más comunes de hipovitaminosis D también se encuentran la obesidad y la edad avanzada, debido al secuestro y almacenamiento de la vitamina D y su inactivación por las células adiposas en la obesidad<sup>(110-112)</sup> y por la disminución de 7-dehidrocolesterol para producir la vitamina D en la epidermis de los pacientes de edad avanzada.<sup>(103,113,114)</sup>

Cabe destacar que varios de estos factores de riesgo de hipovitaminosis D también se correlacionan con la incidencia, la gravedad de la diabetes y sus complicaciones. La mayoría de la evidencia actual respalda que los niveles adecuados de vitamina D en sangre mejoran los aspectos metabólicos de la diabetes.<sup>(115,116)</sup>

## 2.1.5 Recomendaciones

Las principales guías recomiendan que para mantener niveles adecuados de vitamina D en población joven y sana se debe ingerir una dosis diaria de 600 UI de vitamina D.<sup>(117-119)</sup>

Las dosis recomendadas en mayores de 65 años y en pacientes con osteoporosis serían de 800-1000 UI/día y en pacientes con riesgo de déficit de vitamina D, de 1500-2000 UI/día.<sup>(117-119)</sup>

Los pacientes obesos pueden requerir mayor dosis de vitamina D (2 a 3 veces más) que los sujetos con normopeso para alcanzar los niveles óptimos de vitamina D.<sup>(120)</sup>

La administración de suplementos orales de vitamina D puede hacerse de forma diaria, semanal, mensual o trimestral.<sup>(121)</sup>

El tratamiento del déficit de vitamina D se puede realizar con vitamina D2 y vitamina D3. En un metanálisis publicado recientemente se demuestra que, para aumentar los niveles plasmáticos de 25-hidroxivitamina D, la vitamina D3 es más potente que la vitamina D2, pues aumenta los niveles en 0,78 ng/ml cada 40 UI de vitamina D3 administrada por vía oral.<sup>(122)</sup>

Existen múltiples esquemas para el tratamiento del déficit de vitamina D. La *International Osteoporosis Foundation* (IOF) y algunas sociedades científicas proponen hacer un cálculo en relación con el objetivo deseado de niveles de vitamina D, teniendo en cuenta que 100 UI/día de vitamina D incrementan 1 ng/ml los niveles de 25-hidroxivitamina D.<sup>(123-125)</sup> La *Endocrine Society* sugiere el tratamiento con 50000 UI de vitamina D2 o D3 una vez a la semana durante ocho semanas o 6000 UI/día y reevaluar a los 3 meses; una vez que se hayan logrado los niveles de vitamina D deseados, recomiendan continuar con 1500-2000 UI/día; es conveniente mantener concentraciones de 25-hidroxivitamina D entre 30 y 50 ng/ml y aconsejable realizar controles del metabolismo fosfocálcico, a fin de evitar la sobredosificación y la hipercalcemia.<sup>(124)</sup>

La toxicidad por vitamina D es poco frecuente y consiste principalmente en hipercalcemia aguda que ocurre, usualmente, cuando las dosis exceden las 10000



UI por día con niveles de 25-hidroxitamina D superiores a 150 ng/ml, aunque también puede producirse con niveles inferiores.<sup>(124,125)</sup>

### 2.1.6 Conclusión

En conclusión, debido al estilo de vida actual, la deficiencia de vitamina D constituye una situación altamente prevalente en la población general, mucho más frecuente de lo que se piensa, y por ende se debe detectar, prevenir e intervenir de manera prioritaria, con el fin de evitar todas las complicaciones que se le asocian, tanto tempranas como tardías.

Los múltiples efectos pleiotrópicos de la vitamina D la convierten en una prehormona fundamental para muchos procesos fisiológicos. Por lo tanto, su deficiencia se constituye en un factor de riesgo para diversas enfermedades como la diabetes, la neuropatía y la enfermedad vascular periférica; estas últimas son factores que predisponen a las lesiones del pie diabético con alta carga de morbimortalidad, lo cual justifica su estudio e intervención.

## 2.2 Pie diabético

### 2.2.1 Generalidades

La diabetes mellitus (DM) es una enfermedad metabólica que se caracteriza por la presencia de hiperglucemia crónica por deficiencia en la secreción de la insulina, en la acción insulínica o en ambas, que puede originar múltiples complicaciones microvasculares (retinopatía, nefropatía y neuropatías periféricas) y lesiones macrovasculares, como la enfermedad vascular periférica, y coronarias.<sup>(126-128)</sup>

Se estima que actualmente hay 415 millones personas con diabetes y habrá más de 600 millones para el año 2040.<sup>(129)</sup> En la Argentina, el 9,8% de la población tiene DM, lo que equivale aproximadamente a 4 millones de pacientes, y el 50% no tiene diagnóstico.<sup>(130,131)</sup>

De todos los pacientes diabéticos, el 20-25% desarrollarán úlceras en los pies en algún momento de su vida, originadas por las interacciones de las alteraciones metabólicas inducidas por la hiperglucemia crónica, las alteraciones neurológicas y la vasculopatía periférica. A través de un desencadenante traumático pueden producirse lesión y/o ulceración de diversa gravedad y, al agravarse por una infección, pueden progresar hacia una amputación de la extremidad comprometida, que representa en la actualidad el 50-75% de las amputaciones no traumáticas que sufren los pacientes diabéticos<sup>(132,133)</sup> (Figura 6).

Cabe destacar que estas amputaciones tienen un pronóstico desalentador, ya que tan solo un pequeño porcentaje de los pacientes amputados vuelven a caminar usando una prótesis, un 40-50% sufren la amputación del otro miembro inferior al cabo de 5 años y alrededor de 30% fallecen durante los primeros años de la amputación, porcentaje similar o peor que para la mayoría de las patologías neoplásicas. Se estima que cada 20 a 30 segundos, en algún lugar, una persona padece la amputación a causa de esta enfermedad.<sup>(134)</sup>

Asimismo, estas complicaciones del pie diabético disminuyen considerablemente la calidad de vida de los pacientes con importante repercusión biopsicosocial, asociada a un alto gasto en el sistema de salud que representa un 5% al 20% del total del gasto sanitario en el tratamiento de esta patología.<sup>(129,135)</sup> En la Argentina en

2010 se estimó que la diabetes representó el 8% del gasto en salud.<sup>(136)</sup> Además, también deben considerarse los gastos indirectos debidos a la pérdida de productividad, los gastos individuales del paciente y la pérdida de calidad de vida.

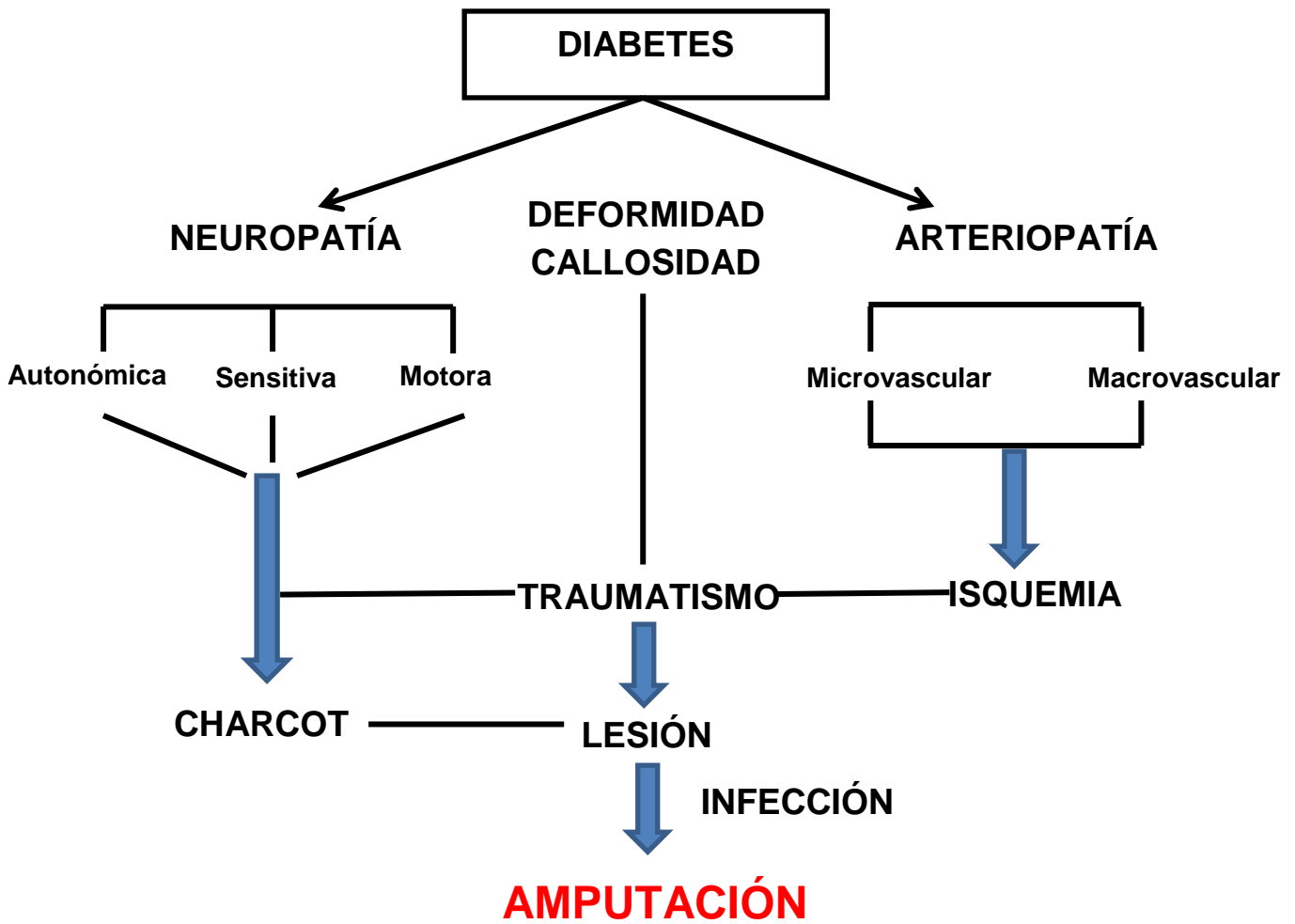
Se reconocen varios factores de riesgo de ulceración del pie diabético.

Aproximadamente el 50% se debe a la neuropatía (autonómica y sensoriomotora) y el 15% a la enfermedad vascular periférica (EVP), mientras que, en el 35%, las ulceraciones del pie se desarrollan como una combinación de neuropatía y EVP.<sup>(137)</sup>

Además, se ha demostrado que las deformidades en el pie asociadas a las alteraciones cutáneas como las callosidades en respuesta a la distribución anormal de la presión plantar pueden provocar o favorecer la aparición de la ulceración.<sup>(138)</sup>

Se ha demostrado que el reconocimiento temprano y un control adecuado de los principales factores de riesgo de lesión del pie diabético (como la neuropatía, la EVP y las alteraciones cutáneas) pueden prevenir, minimizar o retardar la aparición de las complicaciones en un 49-85%, reduciendo al máximo las consecuencias del síndrome.<sup>(133,139,140)</sup>

Figura 6. Mecanismo de producción de la lesión y amputación en el pie.



## 2.2.2 Factores de riesgo de pie diabético

### 2.2.2.1 Neuropatía periférica

La neuropatía diabética (ND) es la complicación más frecuente y temprana de la diabetes, que afecta por igual a los pacientes con diabetes tipo 1 y 2.<sup>(20)</sup>

Durante el transcurso de la evolución de la diabetes, incluso en el estadio prediabético, se afectan distintas fibras nerviosas.<sup>(20,141-143)</sup>

Los signos y síntomas de neuropatía diabética son manifestados por los diabéticos únicamente en el 10-15% de todos los casos. Por tanto, las cifras más bajas de la prevalencia se obtienen cuando el estudio se realiza exclusivamente con los datos de la anamnesis clínica. Sin embargo, la disminución de la velocidad de conducción nerviosa se evidencia en el 70-80% de los enfermos diabéticos incluso antes de que aparezcan los síntomas y signos clínicamente manifiestos.<sup>(20,141-143)</sup>

La evolución de la neuropatía y su gravedad se correlacionan con la duración de la enfermedad y el mal control metabólico, y su presencia se asocia con un incremento de 8 a 18 veces más de riesgo de úlceras de pie y de 2 a 15 veces más de riesgo de amputación.<sup>(20,144,145)</sup> A pesar de su frecuencia y de su importancia dentro de las complicaciones de la diabetes, es la entidad menos estudiada y comprendida hasta el momento.

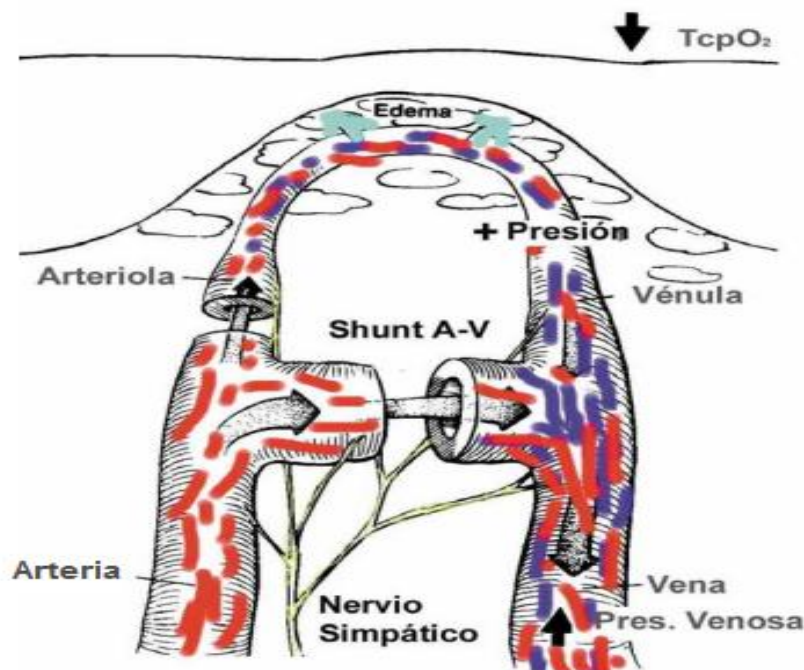
### **Etiopatogenia de pie neuropático y sus manifestaciones**

Todos los nervios (sensitivos, motores y autonómicos) son susceptibles de daño por la diabetes.

Secuencialmente hablando, la hiperglucemia comienza afectando la fibras autonómicas pues genera la alteración del sistema parasimpático y simpático, y produce disminución de la secreción de las glándulas sebáceas y sudoríparas con alteración de la lubricación e hidratación cutáneas asociadas a cambios en el pH y la microflora bacteriana de la piel, favoreciendo así la formación de fisuras, grietas e infecciones cutáneas reiteradas.<sup>(146)</sup>

Cuando este cuadro se agrava, produce un estado funcional de simpatectomía con la vasodilatación periférica por la pérdida de control vasomotor y el incremento del flujo sanguíneo hacia las extremidades que, en primera instancia, aumenta la resorción ósea con fragilidad ósea predisponiendo a la fisura y a fracturas espontáneas ante un mínimo traumatismo y el colapso de las articulaciones.<sup>(133,147)</sup> Asimismo, da lugar a que este exceso del flujo se canalice hacia la piel produciendo una fístula arteriovenosa ocasionando hipoperfusión en los tejidos periféricos asociada a vasoconstricción capilar con alteración de la vasodilatación reactiva; esto conduce a la disminución de la presión transcutánea de oxígeno (Figura 7) haciendo que, ante una situación crítica como una lesión o una isquemia, ocasione retardo en la cicatrización y pobre respuesta al antibiótico.

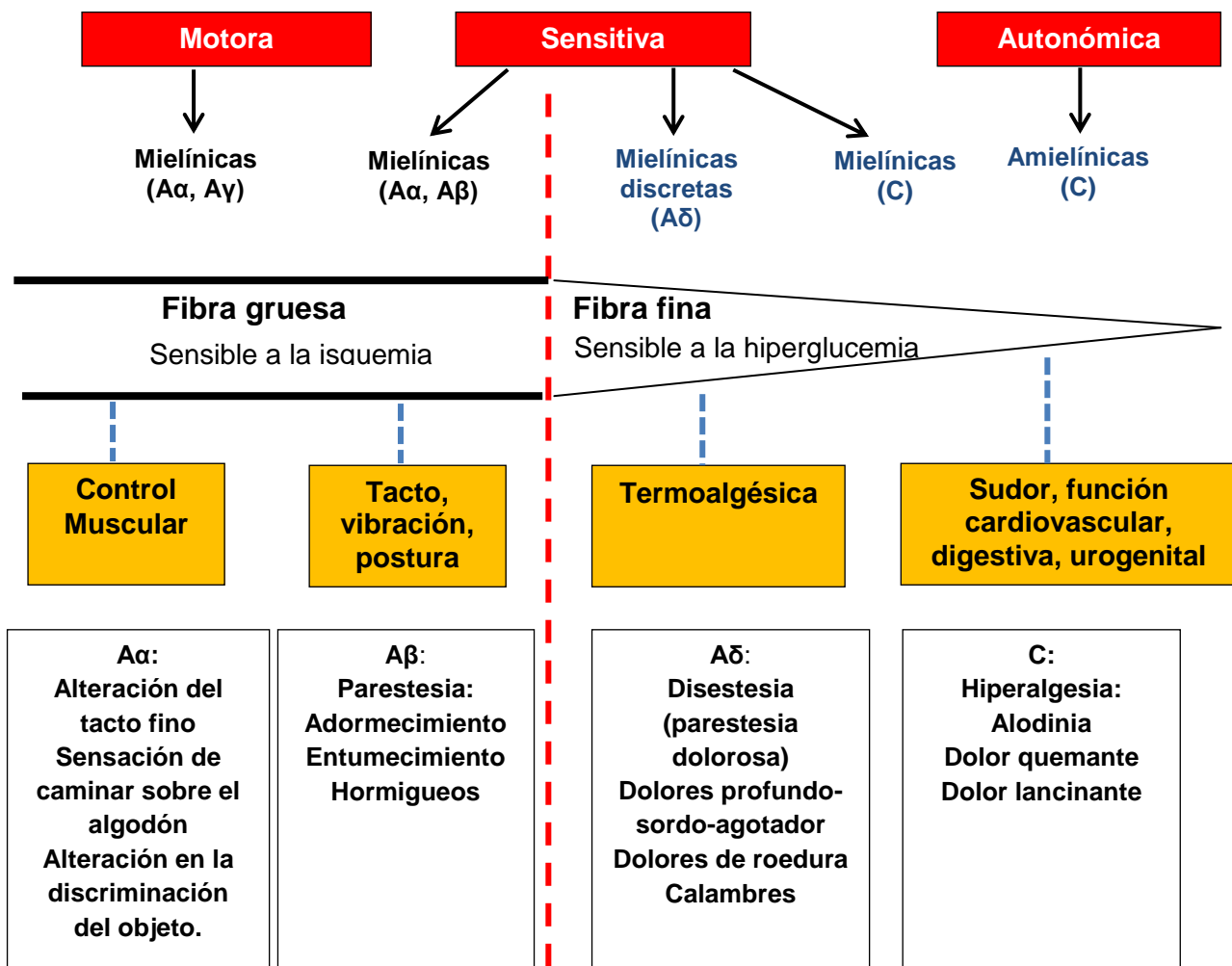
**Figura 7.** Estado funcional de simpatectomía con fístula o *shunt* arteriovenoso por la neuropatía autonómica con disminución de tensión transcutánea de oxígeno (T<sub>cp</sub>O<sub>2</sub>).



Simultáneamente, por esta hipoperfusión, también se ve afectado el tejido nervioso, en este caso las fibras largas mielínicas sensitivomotoras (por disminución del flujo endoneural), originando polineuropatía sensitivomotora,<sup>(137)</sup> una de las manifestaciones más frecuentes en los diabéticos, que se caracteriza por tener una evolución crónica y progresiva.<sup>(126)</sup>

Clínicamente se destaca por ser de afección distal y simétrica que puede repercutir tanto en las manos como en los pies y puede variar desde síntomas muy inespecíficos hasta hiperalgesia, dependiendo de las fibras nerviosas comprometidas <sup>(148)</sup> (Figura 8).

**Figura 8.** Tipos de fibras nerviosas comprometidas y sus manifestaciones.





Los primeros síntomas se deben al daño de las fibras pequeñas sean mielinizadas (A $\delta$  y C) o no mielinizadas (fibra C) y pueden manifestarse como parestesia, hiperalgesia (ardor, dolor lancinante o quemante) y alodinia que empeora por la noche.<sup>(20)</sup>

Por el contrario, si comprometen las fibras mielinizadas gruesas y largas (fibra A $\alpha$  / $\beta$ ), pueden manifestarse entumecimiento, adormecimiento, pesadez, calambres e insensibilidad, lo que deriva en la pérdida de la sensación protectora.<sup>(20)</sup>

Estos síntomas de la neuropatía sensitiva tienen un impacto significativo en el bienestar y en la calidad de vida de los pacientes y predisponen al riesgo de ulceración por la insensibilidad.<sup>(20)</sup>

Cuando afecta las fibras motoras (neuropatía motora), produce pérdida del tono muscular con atrofia de los músculos propios del pie (interóseos y lumbricales) y adelgazamiento de la almohadilla plantar, alterando las líneas de fuerza del pie junto con alteraciones anatómicas como dedos en garra y en martillo que predisponen a futuras lesiones.<sup>(149,150)</sup>

Cabe recordar que la susceptibilidad de las fibras nerviosas al daño por la diabetes no es la misma para cada tipo de fibra. En general, las fibras A $\alpha$ / $\beta$  (fibras mielinizadas gruesas), con funciones sensoriomotoras tales como la percepción al tacto, la vibración y la propiocepción son más resistentes a la hiperglicemia y más susceptibles al daño por la isquemia. Por otro lado, las fibras A $\delta$  (fibras mielinizadas pequeñas), a cargo de los estímulos del dolor y la percepción del frío, y las fibras C (que pueden ser mielínicas o amielínicas), que tienen funciones tanto sensoriales termoalgésicas como autonómicas, son más sensibles al daño por hiperglicemia y más resistentes a la isquemia. Es por esta razón que los diabéticos pueden perder la sensibilidad al dolor y al calor en los pies, años antes de tener pérdida de sensibilidad vibratoria o táctil<sup>(20)</sup>(véase Figura 8).

## 2.2.2.2 Enfermedad vascular periférica

Se define como enfermedad vascular periférica (EVP) cualquier proceso patológico que cause obstrucción de las arterias que irrigan las extremidades inferiores y está originado en más del 90% de los casos por la aterosclerosis. Es una enfermedad sistémica progresiva que afecta las arterias de todo el cuerpo, se inicia como una placa de colesterol y plaquetas que, a medida que crece, obstruye el flujo arterial.<sup>(151)</sup>

La EVP es 4 veces más frecuente en diabéticos que en no diabéticos y condiciona un riesgo de amputación hasta 10 veces superior al de los pacientes no diabéticos. Se caracteriza por el inicio más temprano, de mayor gravedad, de una progresión más rápida, que afecta a ambos sexos por igual. El riesgo de EVP aumenta con la edad avanzada, el consumo de cigarrillos, la hipertensión, la dislipemia, la duración de la diabetes, la hiperglucemia no controlada (por cada aumento del 1% de la hemoglobina glicosilada se produce un incremento del 25% en el riesgo de EVP), y suele asociarse con la neuropatía diabética periférica.<sup>(151)</sup>

La EVP en los pacientes diabéticos es generalmente infrapatelar: afecta las arterias poplíteas y tibiales, que son técnicamente más dificultosas para procedimientos de revascularización, en contraste con los vasos proximales como los aorto-ilio-femorales, y se asocia a otros factores de riesgo como la hipertensión y el tabaquismo.<sup>(151,152)</sup>

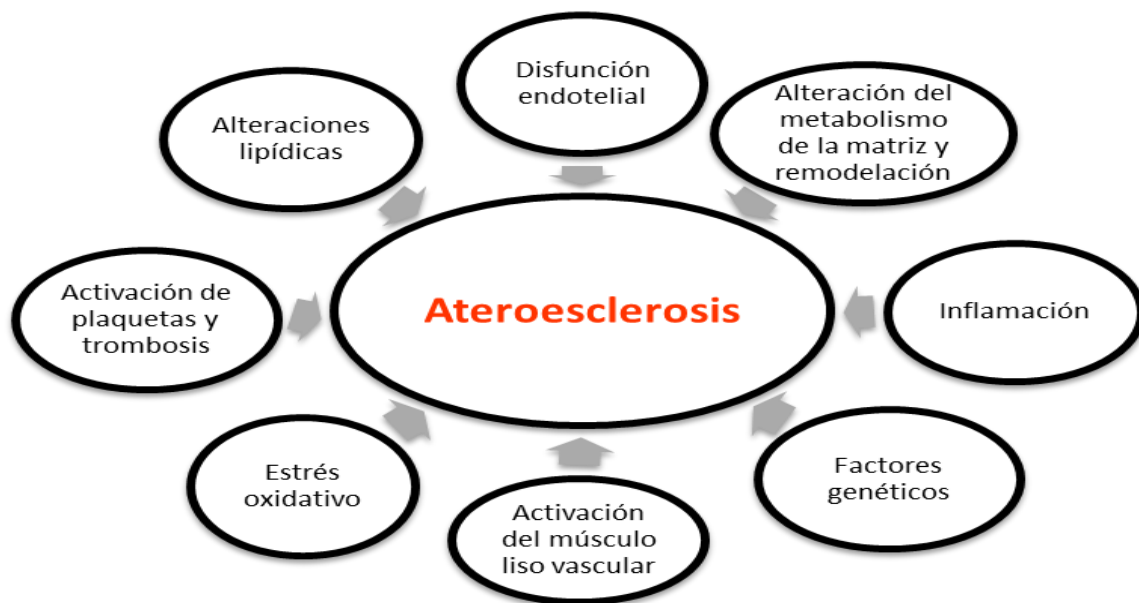
A menudo, en muchos pacientes, la EVP es asintomática y puede pasar inadvertida retrasando el diagnóstico. Cuando es manifiesta, la claudicación intermitente es el síntoma más clásico, que se caracteriza por el dolor o la pesadez de las extremidades ante la deambulación; cuando el cuadro se agrava, puede provocar lesión ulcerativa o lesiones tisulares graves como la gangrena.<sup>(153)</sup>

A pesar de que es menos frecuente que la neuropatía periférica, siendo responsable del 15% de la causa de la lesión, aquellos pacientes que padecen de EVP tienen peores pronósticos, con mayor tasa de internación y amputación de las extremidades comprometidas con eventos cardiovasculares posteriores, y muerte prematura.<sup>(134,151)</sup>

## Fisiopatología de la EVP en pacientes diabéticos

La aterosclerosis es un proceso complejo que implica la disfunción endotelial, alteraciones lipídicas, activación de plaquetas, trombosis, estrés oxidativo, factores genéticos, activación del músculo liso vascular, alteración del metabolismo de la matriz y remodelación, sin olvidarnos del papel de la inflamación en todos los estadios del desarrollo de la aterosclerosis (Figura 9).

**Figura 9.** Fisiopatogenia de la EVP en pacientes diabéticos.



### Disfunción endotelial

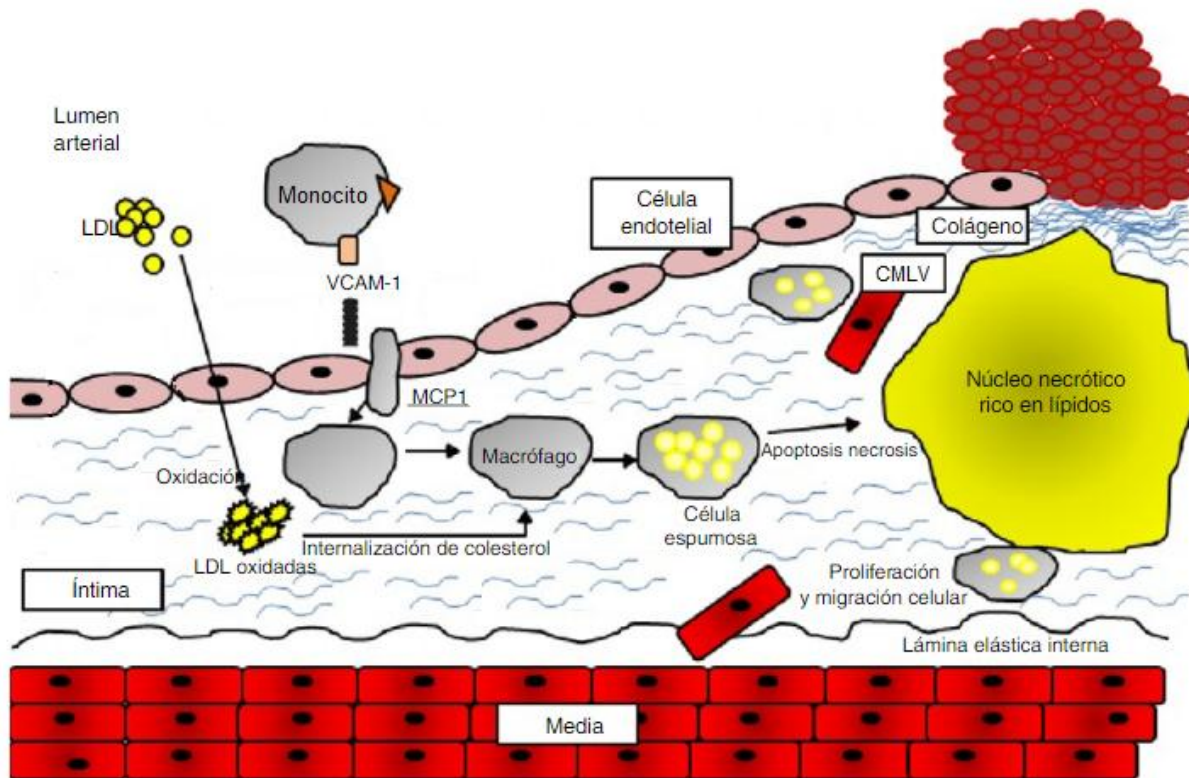
El endotelio desempeña un papel importante en el mantenimiento de la homeostasis vascular al regular la vasomotricidad, el proceso fibrinolítico y la función plaquetaria y de las células musculares lisas. Además, el endotelio modula el tono vascular produciendo y liberando diversas sustancias vasodilatadoras como óxido nítrico (ON) y prostaglandinas, así como sustancias vasoconstrictoras, sobre todo endotelina y angiotensina II.<sup>(154,155)</sup>

Cuando se produce una disfunción de las células endoteliales, secundaria a diabetes o insulinoresistencia con hiperglucemia, se altera la homeostasis vascular produciendo el proceso de aterosclerosis.<sup>(156)</sup>

A partir de un daño endotelial se produce una internalización de lipoproteínas de baja densidad (LDL), causando el movimiento de LDL desde la luz del vaso a la pared donde se oxida convirtiéndose en una partícula altamente aterogénica, que es el agente inicial de agresión que desencadena la reacción inflamatoria.

Cuando el endotelio vascular se inflama, expresa moléculas de adhesión, en particular la molécula-1 de adhesión de células vasculares (VCAM-1), que se une a los ligandos afines a los leucocitos, monocitos y linfocitos T.<sup>(156)</sup> Además, gracias a la mayor permeabilidad de la célula endotelial disfuncional y las moléculas de atracción como la proteína 1 quimioatrayente de monocitos (MCP-1), ayuda a la trans migración de monocitos hacia el interior de la pared vascular donde se convierten en macrófagos y, al incorporar grandes cantidades de LDL oxidado, se transforman en la célula con gran contenido lipídico, denominada célula espumosa, precursora de la placa de ateromatosa, como se observa en la [figura 10](#).<sup>(157,158)</sup>

**Figura 10.** Mecanismos involucrados en la formación de la placa ateromatosa.



Tomado y modificado de Portilla y col. Genes y variantes polimórficas asociadas a la enfermedad cardiovascular. Revista Colombiana de Cardiología. 2014; 21(5):318-26.  
 LDL: lipoproteína de baja densidad; MCP1: proteína quimioatrayente de monocitos; VCAM-1: molécula de adhesión celular vascular-1; CMLV: células del músculo liso vascular.

Por otro lado, en situación de hiperglucemia, se produce una activación de la proteína quinasa C que inhibe la producción de óxido nítrico al disminuir la actividad de la óxido nítrico sintetasa endotelial (eNOS) y aumenta la producción radicales libres, induciendo el estrés oxidativo y disminución de la vasodilatación.<sup>(159–161)</sup>

El óxido nítrico (ON) es un potente vasodilatador y limita la inflamación. Asimismo, inhibe la migración de las células del músculo liso vascular (CMLV) y regula la proliferación y activación de las plaquetas con la consiguiente disminución de la trombosis. Por esto, su reducción se traduce en una disminución de la luz arterial, no solo por la aterosclerosis sino por el crecimiento hiperplásico de la célula muscular lisa, especialmente de los vasos más distales, siendo esta una de las explicaciones de por qué el enfermo con diabetes y enfermedad arterial oclusiva presenta patrones que comprometen territorios más distales.<sup>(160)</sup>

Los efectos de la disfunción de las células endoteliales junto con la activación de los receptores de los productos avanzados de la glicosilación (RAGE) llevan a una mayor inflamación local de la pared vascular, en parte mediada por la elevada producción de los factores de transcripción, el factor nuclear kB (NFkB) y el activador proteico 1. Estos factores, junto a la menor producción de ON, conducen a un aumento de la quimiotaxis de los leucocitos, con mayor adhesión, transmigración y transformación en células espumosas en la capa subendotelial, componente clásica de la placa ateromatosa. Estos cambios se acentúan por el mayor estrés oxidativo característico de las alteraciones metabólicas del diabético.<sup>(162)</sup>

Además, en los diabéticos existe una mayor producción de vasoconstrictores como la endotelina-1, inducida por la proteína quinasa C, que ha demostrado una correlación positiva con la alteración microangiopática de los pacientes diabéticos.<sup>(163)</sup>

Cabe mencionar también que la característica dislipémica del paciente diabético con aumento de LDL e hipertrigliceridemia asociada a bajos niveles de lipoproteína de alta densidad (HDL), acentúa la tendencia proinflamatoria con marcado estrés oxidativo del endotelio de los diabéticos, produciendo mayor lesión isquémica en el terreno vascular así como en la circulación de los miembros inferiores.<sup>(164)</sup>

### **Cambios inflamatorios**

Los cambios inflamatorios con niveles elevados de proteína C-reactiva (PCR), común en los diabéticos, constituyen un marcador y otro de los factores de riesgo para enfermedad aterotrombótica, ya que la PCR estimula la producción del factor tisular (FT), altamente procoagulante, y se relaciona con el aumento de moléculas de adhesión de leucocitos, sustancias quimiotácticas y de la inhibición de la óxido nítrico sintasa endotelial (eNOS), lo cual lleva a la franca alteración del tono vascular con disminución de vasodilatación. Por otro lado, la PCR puede aumentar la producción del factor inhibidor del plasminógeno tipo 1 (PAI 1) con disminución de la fibrinólisis que favorece la aterotrombosis.<sup>(165,166)</sup>

### **Cambios en las células del músculo liso vascular**

El estrés oxidativo y de inflamación por la diabetes aumenta la apoptosis de las CMLV y la producción de factor tisular, mientras que se reduce la síntesis *de novo* de los compuestos estabilizantes de la placa ateromatosa, lo cual conduce a ruptura de esta en la circulación periférica sobre todo de los miembros inferiores.<sup>(167)</sup>

### **Anomalías en las plaquetas**

En condiciones fisiológicas, la insulina inhibe la agregación plaquetaria y la trombosis a través de la inhibición del factor tisular (TF) y aumenta la acción fibrinolítica debido a la modulación de los niveles del inhibidor-1 del activador del plasminógeno (PAI-1).

En contraste, en la diabetes, el estado de hipercoagulabilidad con función fibrinolítica alterada por la hiperglucemia<sup>(168)</sup> se asocia a un incremento en la captación de glucosa por las plaquetas y acumulación de calcio intracelular, favoreciendo la agregación plaquetaria que contribuye al proceso aterotrombótico y promueve la progresión de la aterosclerosis.<sup>(169)</sup> Este último mecanismo explica por qué las plaquetas de los pacientes diabéticos muestran una respuesta más rápida y una mayor agregación en comparación con las de los sujetos sanos, demostrando la utilidad de los antiplaquetarios en los diabéticos.<sup>(169)</sup>

## Manifestaciones clínicas de EVP

Las lesiones ateromatosas suelen progresar de forma silente y, en general, no se produce un déficit de irrigación tisular hasta que la luz arterial no está reducida más allá del 70%. No existe una buena correlación entre la clínica y el grado de estenosis y/o la antigüedad de las lesiones, por lo que es imprescindible la realización de estudios complementarios como la toma del índice tobillo-brazo (ITB), un método rápido y no invasivo que consiste en medir la relación entre la presión arterial sistólica tomada en el tobillo (arterias tibial anterior y posterior) y la arteria braquial. El ITB se utiliza ampliamente no solo para detectar la enfermedad arterial periférica, sino también como marcador pronóstico de eventos cardiovasculares y mortalidad.<sup>(170,171)</sup>

En la fase asintomática se pueden encontrar signos que indican la presencia de la enfermedad como la disminución o la ausencia de un pulso. La fase sintomática se define como calambres o dolor muscular constrictivo en la extremidad, que aparece con la actividad física como la caminata y se alivia con el reposo, pero reaparece al continuar la marcha. La localización del dolor depende del sector afectado; de esta forma, las lesiones más proximales (aortoiliacas) suelen producir un dolor urente en la cadera, glúteo o muslo, asociado muchas veces con sensación de debilidad en dicho nivel; el dolor tipo calambre en los gemelos suele corresponder a lesiones del sector femoropoplíteo y las lesiones distales producen dolor en el pie.<sup>(172)</sup>

En la claudicación intermitente, la distancia recorrida necesaria para que aparezca el dolor y el tiempo que este tarda en desaparecer con el reposo son importantes para el pronóstico y la actitud terapéutica que se tomará (los pacientes en estadio IIb y superiores de la clasificación de Leriche-Fontaine [\(Tabla 3\)](#) deben ser remitidos al especialista).<sup>(173)</sup>

Las presentaciones más extremas de EVP incluyen dolor en reposo que a menudo es intolerable e incapacitante, suele aparecer por la noche o cuando el paciente adopta una posición en decúbito, de localización distal que se exacerba con el frío y puede estar en torno a una úlcera o un dedo gangrenoso.<sup>(172,173)</sup>

En la isquemia aguda, el síntoma principal también es el dolor. Tiene un inicio súbito y se localiza en la región donde se ha producido la oclusión arterial. Con el tiempo

se transforma en constante y difuso. Se suele acompañar de frialdad, palidez y parestesias de la extremidad afectada (siempre distal a la obstrucción). La ausencia de pulsos distales y la presencia de colapso de las venas apoyan el diagnóstico. Si la isquemia se prolonga en el tiempo, aparecen síntomas y signos tardíos que indican pérdida tisular (como ulceración o gangrena) poniendo en peligro las extremidades con mayor riesgo de amputación, incluso amenazando la vida del paciente.<sup>(172,173)</sup>

**Tabla 3.** Clasificación de Leriche-Fontaine.

Estadio	Clínica
I	Asintomático
II	Claudicación intermitente
IIa	No limitante para el paciente (>200m)
IIb	Limitante para el paciente (<200m)
III	Dolor en reposo
IV	Gangrena- lesiones tróficas



## 2.2.2.3 Afecciones cutáneas

A pesar de que existen diversas causas de las alteraciones del trofismo de la piel en los pacientes diabéticos, en gran medida se deben a la neuropatía autonómica por la alteración de sistema parasimpático; esta produce denervación de las glándulas sebáceas y sudoríparas que predispone a la anhidrosis con disminución de la sudoración y lubricación cutánea acompañada de cambios en el pH y la microflora bacteriana de la piel que favorecen la aparición de las lesiones e infecciones frecuentes de diversa gravedad<sup>(146)</sup> (Figura 11).

**Figura 11.** Afecciones cutáneas a causa de la diabetes.



### 2.2.3 Conclusión

El pie diabético es una alteración clínica originada por las interacciones de las alteraciones metabólicas inducidas fundamentalmente por la hiperglucemia crónica y las alteraciones neurológicas y vasculares, donde a través de un desencadenante traumático se puede producir una lesión o ulceración de diversa gravedad que progresa hasta una amputación si se agrava con una infección.

Se trata de una complicación devastadora, ya que genera una discapacidad que disminuye notablemente la calidad de vida de los pacientes con grandes repercusiones biopsicosociales y económicas.

Por ello son cruciales el adecuado manejo de los factores de riesgo involucrados y el diagnóstico y tratamiento oportunos para poder prevenir, minimizar o retardar la aparición de las complicaciones.

## 2.3 Relación entre déficit de vitamina D y diabetes y factores que determinan riesgo de pie diabético

### 2.3.1 Vitamina D y diabetes (Figura 12)

La diabetes tipo 2 se caracteriza por la existencia de alteraciones en la secreción de insulina y/o defectos en su acción (resistencia) asociadas a un proceso inflamatorio, lo que trae consigo incapacidad para manejar adecuadamente la glucemia.<sup>(66,174)</sup>

La vitamina D tiene efectos sobre las células  $\beta$  pancreáticas en la secreción de insulina y en la disminución de la resistencia a la insulina, así como los efectos antiinflamatorios; no es sorprendente, entonces, que la vitamina D tenga efectos beneficiosos y actúe como un potente agente modificador del riesgo para la aparición de la diabetes mellitus<sup>(5,175–177)</sup> (Figura 12).

Las células  $\beta$  pancreáticas expresan la enzima  $1\alpha$ -hidroxilasa, el VDR y las proteínas de unión del calcio dependiente de vitamina D, lo que sugiere la participación de la vitamina D en la secreción de la insulina.

La vitamina D participa, pues, en la secreción de insulina directa o indirectamente. El efecto directo está mediado por la señalización genómica de vitamina D mediada por el VDR nuclear en la síntesis de insulina. Alternativamente, la activación de la vitamina D puede ocurrir dentro de las células  $\beta$  por la acción de la enzima  $1\alpha$ -hidroxilasa, expresada en esas células. El efecto indirecto deriva de su papel en la secreción de la insulina, mediado por la existencia de proteínas fijadoras de calcio dependiente de vitamina D en los tejidos pancreáticos y por el flujo de calcio intracelular y extracelular en las células  $\beta$ . La vitamina D estimula las células  $\beta$  del islote pancreático mediante un incremento en las concentraciones intracelulares de calcio a través de unos canales de voltaje no selectivos, lo que produce una activación de las endopeptidasas dependientes de calcio y provoca la conversión de proinsulina a insulina.<sup>(6,66,178–180)</sup>

Al referir la relación entre la acción de la vitamina D y la resistencia a la insulina, los efectos también pueden ser directos, estimulando la expresión del receptor de la insulina, aumentando la respuesta insulínica al estímulo de la glucosa, o indirectos, aumentando la concentración de calcio intracelular que es esencial para mediar la

respuesta insulínica en los tejidos muscular y adiposo; de ese modo, las alteraciones en la concentración de calcio en esos tejidos pueden contribuir a elevar la resistencia periférica a la acción de la insulina por la reducción de la transducción de señal y en la actividad del transportador de glucosa 4 (GLUT-4).

Por otro lado, la vitamina D activa directamente al factor de transcripción implicado en la regulación del metabolismo de los ácidos grasos en el músculo esquelético y el tejido adiposo a través del receptor activado por proliferadores peroxisomales (PPAR), contribuyendo a mejorar la sensibilidad a la insulina<sup>(67-69)</sup> (Tabla 4).

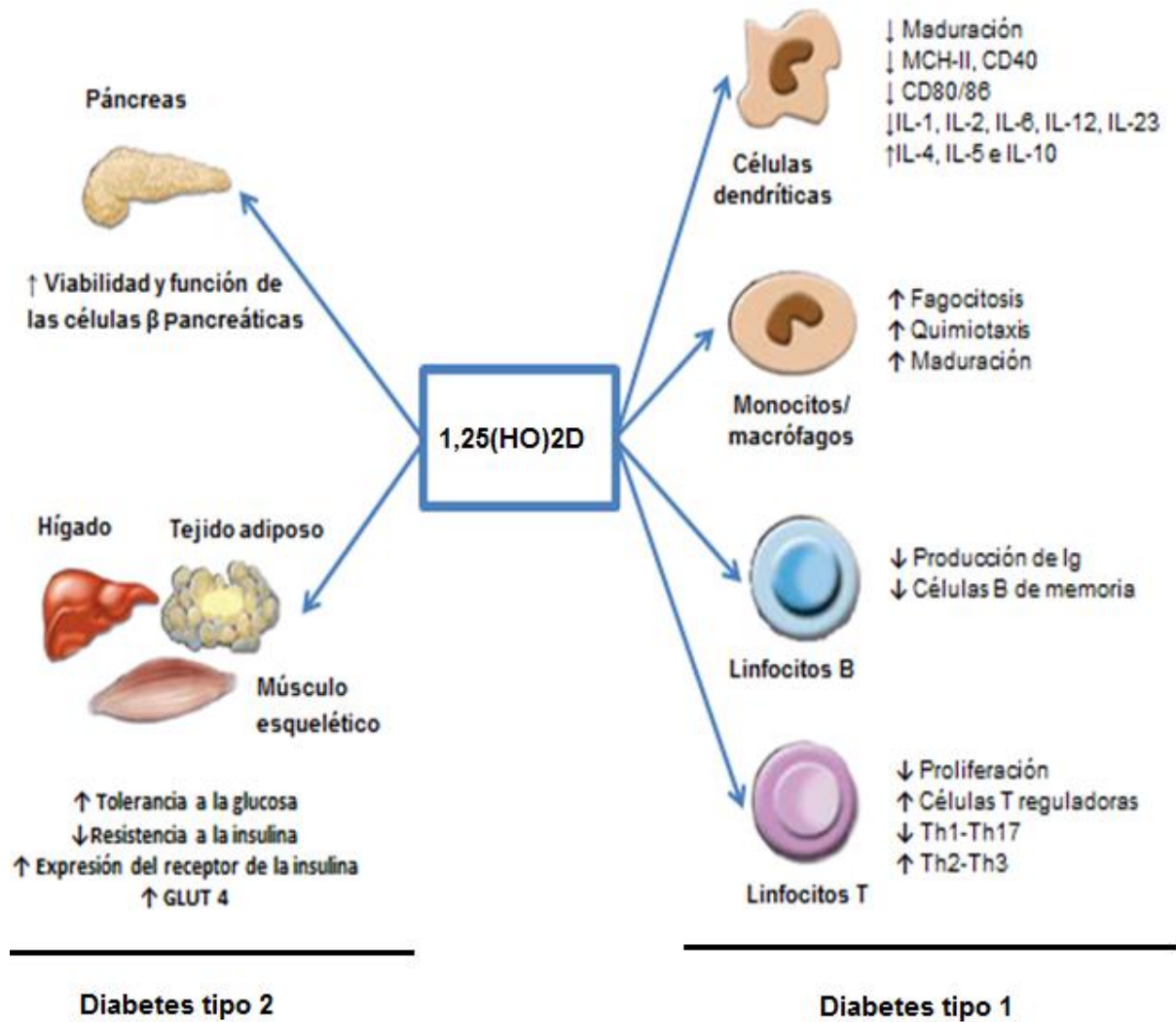
La 1,25-dihidroxitamina D también tiene funciones inmunomoduladoras protegiendo del ataque inmunitario, por su acción directa sobre los linfocitos B y también por su acción indirecta sobre otras células del sistema inmunitario tales como macrófagos, células dendríticas y linfocitos T. Adicionalmente, los macrófagos, células dendríticas, linfocitos T y linfocitos B pueden sintetizar 1,25-dihidroxitamina D, lo cual a su vez contribuye con la regulación de las respuestas inmunitarias locales, protegiendo a las células diana de las agresiones inmunológicas características de las enfermedades autoinmunitarias como la diabetes tipo1<sup>(71,181,182)</sup> (véase Figura 12).

En relación con esto, el estudio de Mohr y col. mostró que las tasas de incidencia de diabetes tipo 1 son mayores a medida que aumenta la latitud y que esto se vincula con el hecho de que, en las zonas de mayor latitud, hay menor radiación UV y, por ende, menor producción endógena de vitamina D<sup>(183)</sup> (Figura13).

**Tabla 4.** Mecanismos potenciales y evidencia de beneficios de la vitamina D en la DM2.

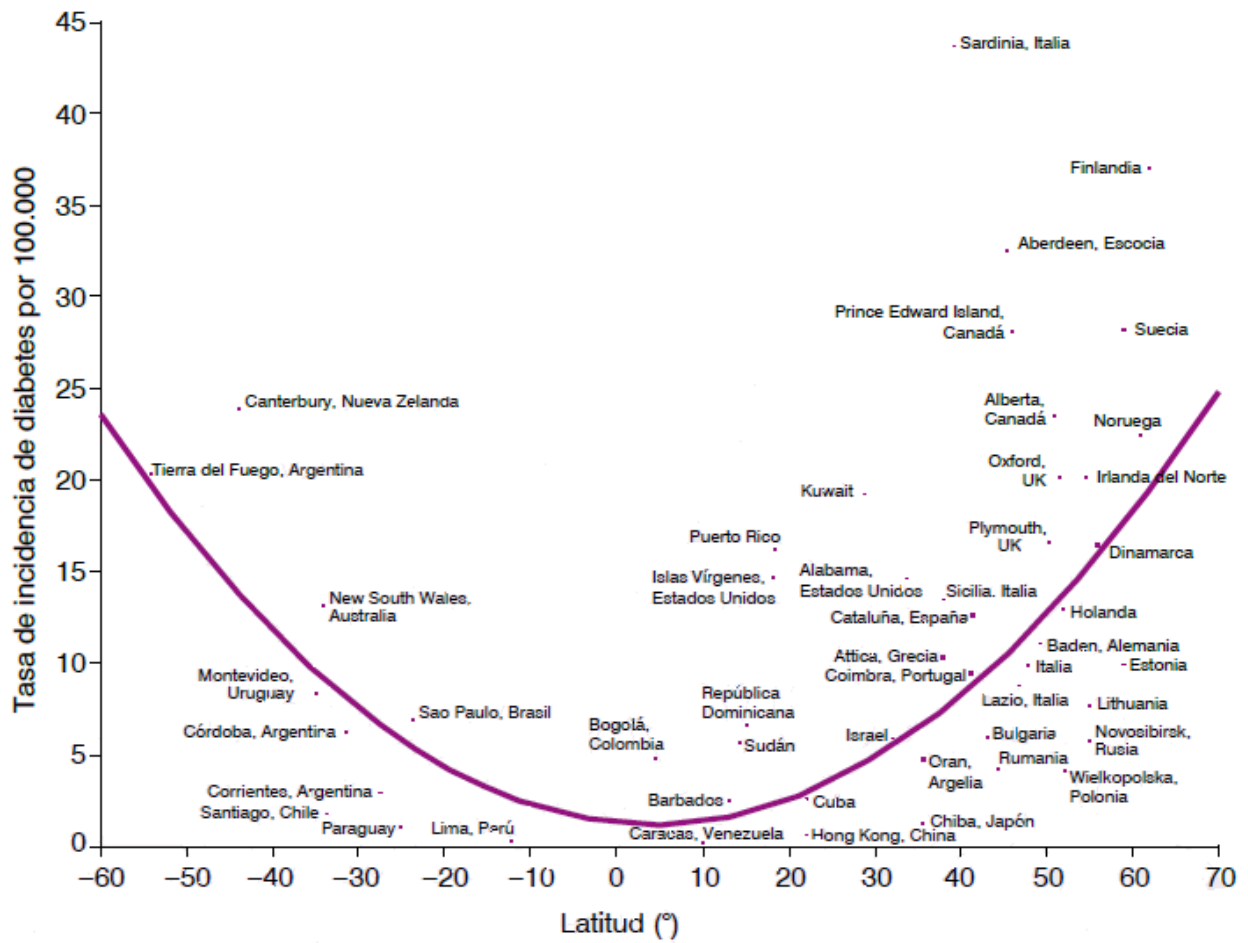
Mecanismos	Evidencia
<b>Mejoría en la función de la célula pancreática</b>	
Efecto directo de la vitamina D en la secreción de insulina	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Presencia de VDR en células pancreáticas</li> <li>● Expresión de 1-hidroxilasa en células pancreáticas</li> <li>● Activación transcripcional del gen de la insulina por 1,25-dihidroxitamina D</li> <li>● La deficiencia de vitamina D deteriora la respuesta de secreción de insulina inducida por glucosa</li> <li>● Restauración de la secreción de insulina luego de la suplementación con vitamina D.</li> </ul>
Efecto indirecto de la vitamina D en la secreción de insulina	<ul style="list-style-type: none"> <li>● La vitamina D contribuye a la normalización del calcio extracelular, asegurando el flujo de calcio a través de la membrana celular y una adecuada concentración de calcio intracelular</li> <li>● Regulación del flujo de calcio y de la concentración intracelular de la célula</li> </ul>
<b>Mejoría en la acción de la insulina</b>	
Efecto de la vitamina D en la acción de la insulina	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Asociación inversa entre los niveles de 25-hidroxitamina D3 y sarcopenia</li> <li>● Presencia del receptor VDR en el músculo esquelético</li> <li>● La vitamina D estimula la expresión del receptor de insulina y aumenta la respuesta a la insulina para el transporte de glucosa</li> </ul>
	<ul style="list-style-type: none"> <li>● La vitamina D activa directamente el PPAR, un factor de transcripción implicado en la regulación del metabolismo de los ácidos grasos en el músculo esquelético y el tejido adiposo</li> </ul>
<b>Mejoría en la inflamación sistémica</b>	
Efecto de la vitamina D en las citoquinas	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Interacción con los elementos de respuesta a vitamina D en la región promotora de los genes de las citoquinas al interferir con los factores de transcripción implicados en la generación y acción de las citoquinas</li> <li>● Regulación de genes que codifican para citoquinas proinflamatorias implicadas en la resistencia a la insulina</li> </ul>

**Figura 12.** Mecanismo de acción de la vitamina D en la protección contra la diabetes.



Tomado y modificado de Takiishi T. Vitamin D and diabetes. Endocrinol Metab Clin North Am 2010; 39:419-46.

**Figura 13.** Incidencia de diabetes mellitus tipo 1 por latitud en 51 regiones del mundo.



Tomado y modificado de Mohr SB y col. The association between ultraviolet B irradiance, vitamin D status and incidence rates of type 1 diabetes in 51 regions worldwide. Diabetologia 2008; 51:1391-8.

## 2.3.2 Vitamina D y neuropatía

Los efectos biológicos de 1,25(OH)<sub>2</sub>D en el sistema nervioso incluyen, además de la homeostasis de Ca<sup>+2</sup> neuronal, la regulación de los factores neurotróficos como NGF (factor de crecimiento nervioso) y el factor neurotrófico derivado de la línea celular glial (GDNF), que pueden desempeñar un papel neuromodulador y neuroprotector en el sistema nervioso periférico.<sup>(184,185)</sup>

La 1,25(OH)<sub>2</sub>D cruza la barrera hematoencefálica en modelos experimentales<sup>(186)</sup> y aumenta el ARNm (mensajero de ácido ribonucleico) del NGF en las células gliales<sup>(187)</sup> y en los fibroblastos<sup>(188)</sup> que puede detectar luego, 3 horas después de la adición de 1,25(OH)<sub>2</sub>D, y persiste durante al menos 28 horas.

Se determinó que el factor de crecimiento nervioso (NGF) se encuentra disminuido en la neuropatía diabética.<sup>(189)</sup> El NGF es un factor neurotrófico que, junto con el GDNF, es responsable del desarrollo y mantenimiento de las neuronas en varias regiones del sistema nervioso central, está implicado en la supervivencia de la neurona existente y fomenta el crecimiento, la diferenciación y la sinapsis de nuevas neuronas. Además, el NGF tiene la capacidad de promover la mielinización de las células de Schwann, estimular y guiar el crecimiento axonal.<sup>(10,189-191)</sup>

La 1,25(OH)<sub>2</sub>D también puede inhibir la síntesis de óxido nítrico sintasa y aumentar los niveles de glutatión brindando un efecto antioxidante. Además, induce la muerte celular del glioma, lo que hace que tenga un interés potencial en el tratamiento de los tumores cerebrales.<sup>(10)</sup>

Por ello, el efecto de 1,25(OH)<sub>2</sub>D en el sistema nervioso se correlaciona con un efecto neuromodulador, neuroprotector y antioxidante.<sup>(192,193)</sup>



### 2.3.3 Vitamina D y enfermedad vascular periférica

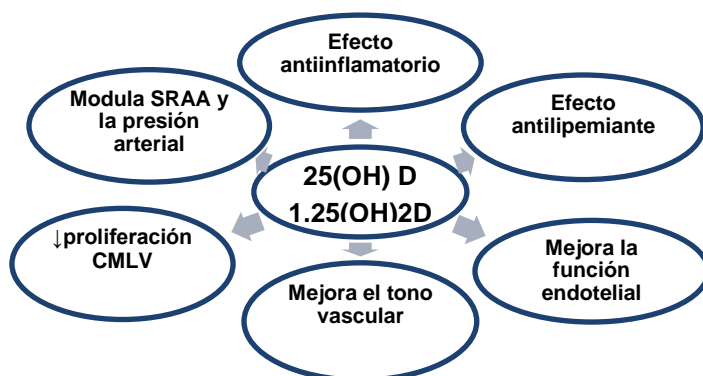
Los receptores VDR y de  $1\alpha$ -hidroxilasa se encuentran tanto en los cardiomiocitos como en otras células del sistema cardiovascular.

Como se observa en la [figura 14](#), la vitamina D ejerce efectos protectores contra las afecciones sistémicas que promueven la aterosclerosis, como en el proceso inflamatorio sistémico, en la resistencia a la insulina, en la dislipemia, en el sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA), y tiene efectos directos sobre las células implicadas en el proceso aterogénico.<sup>(13,194–199)</sup>

Los receptores de vitamina D están presentes en todas las células implicadas en la aterosclerosis, incluidas las células endoteliales, las células del músculo liso vascular y las células inmunitarias, y regulan una amplia gama de procesos fisiológicos y patológicos, como la modulación de la respuesta endotelial al estrés oxidativo,<sup>(200,201)</sup> la proliferación y migración del músculo liso vascular,<sup>(202)</sup> la modulación de la respuesta inmunitaria y la expresión de las citoquinas,<sup>(203)</sup> todas las cuales desempeñan un papel crucial para la EVP y sus complicaciones.<sup>(197,204–206)</sup>

La vitamina D también actúa como regulador del SRAA, inhibiendo la transcripción del gen de la renina donde cumple un papel fundamental en el mantenimiento de la homeostasis del sodio y el volumen de sangre mediante la modulación de la función renal y la presión arterial. Por esto, los niveles bajos de 25-hidroxivitamina D son un factor de riesgo vascular independiente y se relacionan con mayor incidencia de hipertensión y eventos cardiovasculares.<sup>(86,87,198,199)</sup>

**Figura 14.** Efecto antiaterosclerótico de la vitamina D.



## 2.3.4 Vitamina D y afección cutánea

La piel no solo es la fuente de vitamina D para el cuerpo sino también es capaz de responder al metabolito activo de la vitamina D (1,25(OH)<sub>2</sub>D).

Tanto la 1,25(OH)<sub>2</sub>D como su receptor (VDR) desempeñan papeles esenciales en la piel como en la diferenciación y proliferación de la piel,<sup>(207)</sup> la hidratación y lubricación,<sup>(208,209)</sup> la inmunidad cutánea con efectos antimicrobianos<sup>(210,211)</sup> y la cicatrización de la herida,<sup>(211,212)</sup> entre otras, dándole una adecuada protección.

La 1,25(OH)<sub>2</sub>D aumenta la expresión de involucrina, transglutaminasa, loricrina y filagrina y aumenta la formación de envoltura cornificada de queratinocitos al tiempo que inhibe la proliferación; también regula el procesamiento de las glicosilceramidas de cadena larga, que son críticas para la formación de la barrera cutánea y defensa de la piel.<sup>(207)</sup>

Además, ante el ingreso de patógenos en la piel, la 1,25(OH)<sub>2</sub>D induce, a través de su receptor, la inmunidad innata y regula la expresión de una proteína antimicrobiana (catelicidina) dando una respuesta apropiada a la infección.<sup>(210,211,213)</sup>

Por otro lado, se ha demostrado que la catelicidina promueve la cicatrización y la reparación de la herida<sup>(214–216)</sup> modulando la inflamación,<sup>(217)</sup> induciendo la angiogénesis<sup>(218)</sup> y mejorando la reepitelización.<sup>(214,215)</sup>

Por lo antedicho, la forma activa de la vitamina D y sus análogos tienen importante papel en el mantenimiento de la integridad estructural de la piel protegiendo de las agresiones de los patógenos y en la prevención y cicatrización de las heridas.<sup>(16)</sup>

### 2.3.5 Conclusión

La 1,25-dihidroxitamina D tiene múltiples acciones no calciotrópicas que explican la relación de su deficiencia con múltiples tipos de enfermedades tales como diabetes, neuropatía, enfermedad vascular y afecciones cutáneas, predisponiendo a las lesiones del pie diabético de forma directa e indirecta.

La hipovitaminosis D podría ser un factor de riesgo modificable relacionado con el desarrollo y la progresión del pie diabético, donde un rápido reconocimiento y adecuado manejo permitirían reducir y/o prevenir lesiones, amputaciones y muerte de los pacientes.

# Hipótesis y objetivos

## 3 - Hipótesis

La deficiencia de la vitamina D en los pacientes diabéticos está asociada con el riesgo de lesión del pie.

## 4 - Objetivos principales y secundarios

1. Estimar la prevalencia de hipovitaminosis D en los pacientes que son derivados al consultorio de pie diabético.
2. Determinar la asociación entre hipovitaminosis D y la estratificación de pie diabético según el riesgo lesional.
  - 2.1 Analizar la asociación entre los niveles de vitamina D y la severidad de la polineuropatía diabética.
  - 2.2 Analizar la asociación entre los niveles de vitamina D y la enfermedad vascular periférica.
  - 2.3 Describir otros factores de riesgo y características de los pacientes diabéticos, según distintos niveles de estratificación de riesgo del pie.

# Metodología

## 5 - Materiales y métodos

### 5.1 Diseño

Este es un estudio de corte transversal ambispectivo, que comprende el período enero de 2017 a mayo de 2018, donde se analizó la asociación entre la deficiencia de vitamina D y la estratificación de riesgo de pie diabético.

### 5.2 Ámbito del estudio

El estudio se realizó en el Consultorio de Pie Diabético de la Sección Nutrición del Servicio de Clínica Médica del Hospital Italiano de Buenos Aires.

### 5.3 Población del estudio

#### 5.3.1 Criterios de inclusión

- Paciente adulto mayor de 18 años que consulta para evaluación de pie diabético.
- Diagnóstico de la diabetes mellitus de acuerdo con los criterios de la *American Diabetes Association (ADA)*.<sup>(219)</sup>

#### 5.3.2 Criterios de exclusión

- Paciente que se niega a participar del estudio.
- Presencia de otras causas de neuropatía distintas de la diabetes: antecedente de discopatía lumbar con compresión de la raíz nerviosa, enfermedad vascular cerebral y accidente cerebrovascular (ACV),

hipotiroidismo no controlado, anemia perniciosa, gammopatía o mieloma, porfiria, amiloidosis, alcoholismo, deficiencia de vitamina B<sub>12</sub>, exposición a toxinas o fármacos que pueden causar neuropatía (isoniazida, cisplatino, disolventes orgánicos, metales pesados), neuropatía hereditaria.

- Enfermedades sistémicas: autoinmunitarias (artritis reumatoide, esclerodermia, lupus, polimiositis, enfermedad celíaca, enfermedad inflamatoria intestinal), neurodegenerativas (esclerosis lateral amiotrófica, Alzheimer, neurosífilis, esclerosis múltiple, polineuropatías inflamatorias).
- Inmunodeficiencias primarias o secundarias: infección por HIV/sida, enfermedad oncológica activa, medicación crónica con inmunomoduladores/inmunosupresores o corticoides, pacientes trasplantados.
- Paciente con insuficiencia renal.
- Embarazo, debido a posibles cambios temporales en la química sanguínea, la circulación y la sensibilidad al dolor.
- Paciente tratado con vitamina D.
- Paciente con tratamiento para neuropatía periférica.
- Paciente amputado por causa no diabética o con presencia de cualquier otra condición que imposibilite la evaluación del pie diabético.

Estos criterios de exclusión se tomaron de las respectivas Historias Clínicas de los pacientes.



## 5.4 Variables del estudio

### 5.4.1 Variable de resultado

*Factores que determinan el riesgo de lesión del pie diabético:*

- Polineuropatía sensitivomotora: variable dicotómica (SÍ - NO)
- Enfermedad vascular periférica: variable dicotómica (SÍ-NO)
- Alteración anatómica de los pies y/o callosidades: variable dicotómica (SÍ-NO)
- Antecedente de ulceración de causa diabética: variable dicotómica (SÍ-NO)
- Antecedente de amputación de causa diabética: variable dicotómica (SÍ-NO)
- Antecedente de pie de Charcot: variable dicotómica (SÍ-NO)

*Riesgo lesional (variable dicotómica [Sí-No])*

- **Sin riesgo lesional** (bajo riesgo o sin factores de riesgo presentes).
- **Con riesgo lesional** (moderado y alto riesgo que incluyen combinación de uno o más factores de riesgo presentes como: deformidad/callosidad - neuropatía - isquemia de extremidad - antecedente de ulceración, amputación, pie de Charcot).

### 5.4.2 Variable de exposición

- Niveles de vitamina D: variable continua en ng/ml.
- Dicotómica: vitamina D <20 ng/ml - vitamina D ≥20 ng/ml.

Los niveles de vitamina D se clasifican según su valor en: Nivel óptimo/deseable: mayor o igual a 30 ng/ml - subóptimo: 29-20 ng/ml - deficiencia: 19-10 ng/ml - deficiencia severa menor de 10 ng/ml.<sup>(220,221)</sup> Debido a que solo unos pocos pacientes presentan niveles de vitamina D ≥30 ng/ml,<sup>(1-3)</sup> varios estudios toman como valor de corte 20 ng/ml.<sup>(222,223)</sup> Por lo tanto, para el presente estudio se utilizó ese punto de corte para agrupar a los pacientes con deficiencia de vitamina D o sin ella.

## 5.4.3 Otras variables

- ID: número identificador único.
- Edad: variable continua, expresada en años.
- Sexo: variable dicotómica (F-M).
- Peso: variable continua, expresada en kilogramos, con 1 decimal.
- Talla: variable continua, expresada en centímetros.
- IMC: variable continua, expresada en  $\text{kg/m}^2$ .
- Obesidad ( $\text{IMC} \geq 30 \text{ kg/m}^2$ ): variable dicotómica (SÍ-NO).
- Dislipemia (en tratamiento o  $\text{LDL} > 100$  y/o  $\text{TG} > 150$  y/o  $\text{HDL} < 40$  en los hombres y  $\text{HDL} < 50$  en las mujeres): variable dicotómica (SÍ-NO).
- Hipertensión arterial: variable dicotómica (SÍ-NO).
- Tabaquismo: variable categórica (nunca, antecedente o activo).
- Evolución de diabetes: variable continua en años.
- Prueba de monofilamento: variable dicotómica (conservado - alterado).
- Sensación vibratoria: variable dicotómica (conservado - alterado).
- Reflejos aquilianos: variable dicotómica (conservado-con refuerzos-alterado).
- Sensibilidad al dolor: variable dicotómica (conservado - alterado).
- Sensibilidad al frío-calor: variable dicotómica (conservado - alterado).
- Índice tobillo-brazo: variable continua expresada en escala numérica con 1 decimal.
- Fecha de vitamina D: variable fecha: dd/mm/aaaa.
- Hemoglobina glicosilada (HbA1c): variable continua en %.
- Microalbuminuria: variable continúa en  $\mu\text{g}/\text{min}$ .
- Retinopatía diabética: variable dicotómica (SÍ-NO).
- Dependencia física: Escala de Barthel: variable numérica (0-100).<sup>(224,225)</sup>

Los estudios clínicos y bioquímicos son estudios habituales para la Sección de Nutrición.

## 5.5 Circuito del paciente y prácticas del estudio

Se estudió a los pacientes que fueron atendidos entre enero de 2017 y junio de 2018 en la Sección de Nutrición de Clínica Médica para realizar control de pie diabético mediante *screening* y que cumplieron los criterios de inclusión. Se realizó la determinación de los factores de riesgo de ulceración como la presencia de polineuropatía sensitivomotora, enfermedad vascular periférica, alteraciones anatómicas del pie y/o callosidades,<sup>(18,19)</sup> junto con variables bioquímicas como el dosaje de glucemia, HbA1c, función renal, microalbuminuria, perfil lipídico y vitamina D.

Con respecto a los pacientes que ya habían sido atendidos se recabaron los datos de forma retrospectiva utilizando la Historia Clínica Informatizada como fuente de información.

Durante la recolección de datos de forma prospectiva, la valoración de las variables bioquímicas se realizó luego de los procedimientos de estratificación de riesgo del pie por otro observador diferente del que efectuó el examen del pie, para evitar un potencial sesgo del observador.

## 5.6 Método diagnóstico, técnicas e interpretación de las pruebas

### 5.6.1 Detección de la neuropatía periférica sensitivomotora<sup>(226,227)</sup>

Para la detección de la neuropatía se evaluaron síntomas neuropáticos mediante NSS (*Neuropathy Symptom Score*)<sup>(228)</sup> y la valoración de la sensibilidad a través del NDS (*Neuropathy Disability Score*).<sup>(229–231)</sup> La sensibilidad táctil se evaluó con el monofilamento de *Semmes-Weinstein*® (5,07-10 g), la sensibilidad vibratoria con el diapasón de 128 Hz, los reflejos osteotendinosos con el martillo de reflejos, la sensibilidad térmica con un tubo de ensayo o lápiz de dos metales y prueba de dolor con un elemento puntiagudo.

El estudio se realizó con el enfermo en decúbito supino sobre la camilla de exploración, sin que este observara al examinador. Las pruebas de sensibilidad se realizaron primero en la mano del paciente para que identificara la sensación y luego en los pies en forma bilateral.

*Para la percepción de la temperatura:* se evaluó utilizando un tubo de ensayo o lápiz de dos metales apoyando en el dorso de cada pie. Se consideró alterada cuando el paciente no fue capaz de discriminar entre dos temperaturas (temperatura de ambiente/ tibio o frío).

*Prueba de dolor:* se presionó la raíz de la uña del primer dedo con un elemento puntiagudo y se le preguntó al paciente si sentía dolor, alternando la presión con un extremo romo, para asegurar que fuera capaz de diferenciar la sensación de “tocar” de la de “pinchar”.

*Para evaluar la sensación de la vibración*<sup>(232)</sup>: para esto se utilizó un diapasón de 128 Hz (baja frecuencia); el diapasón se colocó en la punta del dedo y en el relieve óseo de la cabeza del primer metatarsiano o en el maléolo si hubo amputación. Se le pidió al paciente que avisara cuando ya no tenía percepción de vibración y se correlacionó con la sensación del propio examinador en su mano. En caso de duda, el diapasón se aplicó a veces vibrando y otras no, ya que el paciente pudo estar respondiendo basado en la presión que sentía y no por la vibración. La prueba se consideró alterada si el paciente no percibía la vibración.

*Reflejo aquiliano:* se tomó con martillo de reflejos con el paciente relajado en decúbito prono, sentado o arrodillado en la camilla. Se percutió con el martillo sobre el tendón aquileo (o aquiliano) para provocar una contracción dando lugar a una flexión plantar del pie.

Cuando los reflejos mencionados no se obtuvieron, se ensayó maniobra de refuerzo con el objeto de conseguir una mayor relajación muscular. Se le pidió al paciente que tomara ambas manos fuertemente con los dedos flexionados y que luego tratara de tirar con fuerza hacia ambos lados.

El resultado se definió como reflejo presente, presente con refuerzos o ausente.

*La sensibilidad:* se evaluó con la prueba de monofilamento<sup>(232)</sup> utilizando filamento de *Semmes-Weinstein®* de 5.07 de diámetro que ejerce 10 g de presión.

Se apoyó el monofilamento en forma perpendicular ejerciendo presión sobre la zona para evaluar hasta que el filamento se doblara en parte durante 1-1,5 segundos y se preguntó al paciente si sentía o no su contacto y la ubicación.

Se realizó la prueba en 10 puntos: primero, tercero y quinto dedo; primera, tercera y quinta cabeza de los metatarsianos; 2 pruebas en el medio pie; una en el talón y otra en la cara dorsal del pie (en el pliegue entre primero y segundo dedo). El monofilamento no se aplicó sobre zonas con hiperqueratosis importante con callos o en la úlcera.

El monofilamento se aplicó 3 veces en cada sitio de evaluación en forma aleatoria y se consideró sensibilidad conservada en cada sitio con 2 respuestas correctas de tres aplicaciones; en caso contrario, se consideró alterada la sensibilidad.

La pérdida de sensación protectora del pie se determinó con la ausencia de sensibilidad en 4 de los 10 sitios evaluados.

El monofilamento se cambió cada 10 pacientes y se dejó un período de 24 horas de recuperación antes de reutilizarlo.

Para el diagnóstico clínico de la neuropatía periférica y de su gravedad se utilizaron el *Neuropathy Disability Score (NDS)* y el *Neuropathy Symptom Score (NSS)*

En el **NDS** se asigna puntaje de 0-1, siendo 0: normal y 1: anormal para todas las pruebas de sensibilidad, excepto el reflejo aquiliano que se puntuó 0-1-2 según esté presente, alterado con refuerzos o ausente, respectivamente.

La puntuación total fue 10 puntos (5 en cada miembro), que equivale a la pérdida completa de la sensación.

Se interpreta normal cuando el puntaje es  $< 3$ , como signo de neuropatía leve cuando está entre 3 y 5, neuropatía moderada entre 6 y 8 y neuropatía grave con  $\geq 9$ .

La escala **NSS** incluye síntomas de neuropatía (la naturaleza del dolor, la ubicación, el momento de la aparición-exacerbación y las medidas adoptadas para aliviar los síntomas) que consisten en:

- Presencia de sensaciones como quemazón, entumecimiento u hormigueo en los pies (2 puntos); fatiga, calambres o dolor (1 punto). Máximo: 2 puntos.
- Localización de los síntomas en los pies (2 puntos); en pantorrilla (1 punto); en otro lugar (0 puntos). Máximo: 2 puntos.
- Si presenta síntomas al despertar por la noche: sí (1 punto).
- Según el momento de exacerbación: empeoran por la noche (2 puntos); día y noche (1 punto); presentes solo durante el día (0 puntos). Máximo: 2 puntos.
- Según cómo se alivian los síntomas: caminando (2 puntos); de pie (1 punto); sentado o acostado o no mejoran (0 puntos). Máximo: 2 puntos.

Se consideró normal entre 0-2; síntomas leves entre 3-4; síntomas moderados entre 5-6 y síntomas severos entre 7-9.

Se realizó el diagnóstico clínico de neuropatía periférica y de su gravedad utilizando los siguientes criterios:

- **Neuropatía leve:** NDS + NSS > 8 (NDS 3-5 [signos leves] + NSS 5-6 [síntomas moderados]).
- **Neuropatía moderada:** NDS  $\geq$  6 o NDS < 6 con monofilamento patológico.
- **Neuropatía severa:** NDS  $\geq$  6 + monofilamento patológico.

Para el estudio se opuso **sin neuropatía** y **con neuropatía**, que incluyó a los pacientes con neuropatía leve, moderada y severa.

## 5.6.2 Detección de la enfermedad vascular periférica

Se evaluó mediante la toma de pulsos periféricos y del índice tobillo-brazo.<sup>(233,234)</sup>

Para la toma de ITB se utilizó el transductor del Doppler y manguito para la toma manual de la presión arterial. Para medir presión sistólica de ambos brazos y arteria pedia y tibial posterior de ambos pies se utilizó el transductor de Doppler colocado en ángulo de 60° con respecto a la arteria para obtener mejor la señal. El manguito fue inflado al menos 20 mm Hg por encima de la última señal Doppler de las arterias estudiadas, para asegurar el completo colapso de las arterias, y después se deshinchó suave y lentamente para detectar la presión sistólica que coincide con el primer retorno de flujo detectado por el Doppler.

El ITB es el resultado de dividir la presión arterial sistólica (PAS) de cada tobillo (se tomó el valor más alto entre la arteria pedia y la tibial posterior) por el valor de la PAS más alto de cualquiera de las arterias braquiales. Así se obtienen dos valores de ITB, uno para cada miembro inferior, seleccionando como definitivo el más bajo de los dos.

Diferentes valores obtenidos para el índice tobillo-brazo (ITB) se interpretaron como:<sup>(233)</sup>

- No compresible por calcificación arterial: 1,30
- Normal: 0,90-1,29
- Obstrucción leve:0,70-0,89
- Obstrucción moderada: 0,40-0,69
- Obstrucción severa: <0,40

Se consideró enfermedad vascular periférica (EVP) con ITB <0,9 y  $\geq$ 1,3.

## 5.7 Determinación de riesgo<sup>(18,19)</sup>

Una vez determinada la presencia o no de neuropatía periférica diabética y de la enfermedad vascular periférica junto con otros factores de riesgo como alteraciones anatómicas del pie o callosidades, se clasificó según el riesgo considerando los siguientes criterios:

- *Riesgo bajo o sin riesgo*: pie normal sin factores de riesgo presentes.
- *Riesgo moderado*: cuando presenta un factor de riesgo presente como deformidad/callosidad o neuropatía o isquemia de extremidad no crítica.
- *Alto riesgo*: cuando presenta combinación de más de un factor de riesgo o antecedente de úlcera y/o amputación.

Para el estudio se determinaron: **grupo sin riesgo** y **grupo de riesgo**, que incluyó a los pacientes con moderado y alto riesgo.

## 5.8 Determinación de la vitamina D

Los niveles de vitamina D (25-hidroxicolecalciferol) se determinan por método de Quimioluminiscencia® (Architect-Abbott). Coeficientes de variación intraensayo e interensayo: 2,8% y 4,1%, respectivamente.

A pesar de que los niveles de vitamina D se clasifican según su valor: Nivel óptimo/deseable: mayor o igual a 30 ng/ml - subóptimo: 29-20 ng/ml - deficiencia: 19-10 ng/ml - deficiencia severa menor de 10 ng/ml,<sup>(220,221)</sup> para el presente estudio los niveles de vitamina D se clasificaron en deficiente (<20 ng/ml) y no deficiente (≥20 ng/ml).

Una vez estratificados, se correlacionaron los resultados, buscando una asociación y correlación entre los niveles de hipovitaminosis D (deficiencia o no deficiencia) y el riesgo del pie diabético (sin riesgo versus con riesgo lesional que incluye moderado-alto riesgo).<sup>(18,19)</sup>



Obtenidos los resultados, el riesgo lesional que padecen los pacientes fue informado por el investigador del estudio, brindando medidas de cuidados para la prevención de las lesiones y las pautas de alarma; se les indicó, además, la frecuencia del control junto con el tratamiento o manejo adecuado de los factores modificables asociados para evitar y/o prevenir la evolución del cuadro y mejorar el riesgo lesional de los pacientes diabéticos.

## **5.9 Muestreo y cálculo muestral:** muestreo sistemático consecutivo simple

Para testear una hipótesis nula a dos colas, con una razón de tamaño de la muestra Expuesto/No Expuesto de 2/1 y para una proporción de riesgo lesional del 60% para el grupo de vitamina D <20 ng/ml y del 40% para grupo de vitamina D  $\geq$ 20 ng/ml, estableciendo un alfa al 0,05 y una beta a 0,8, se calculó el total de la muestra en 218 pacientes. Estimando una tasa de pérdida de datos del 10% aproximadamente, se aumentó a 252 pacientes: 162 pacientes fueron reclutados de forma prospectiva y 90 pacientes de forma retrospectiva.

## **5.10 Análisis estadístico**

Las variables continuas se mostraron por medio de análisis de histogramas, Box Plot y son descriptas según la distribución observada. Las variables cuya distribución se ajuste a modelo de normalidad se describen por la media como medida de centralidad y el desvío estándar como medida de dispersión; cuando las variables no presenten normalidad se detallan con la mediana como medida de centralidad y el intervalo intercuartil como medida de dispersión. Las variables categóricas se describieron con las frecuencias absolutas y/o frecuencias relativas utilizando gráficos de barra o sectoriales para visualizar la información.

Se dividió la población del estudio en dos grupos según tengan valor de vitamina D mayor, igual o menor de 20 ng/ml y la variable de resultado se clasificó en “sin riesgo” o “con riesgo de lesión”. Se evaluó la asociación de cada variable según ambos grupos con chi cuadrado o Fisher para las variables categóricas, y para las continuas T test o *Mann Whitney* de acuerdo con supuestos.

La hipótesis principal del estudio es que la hipovitaminosis D se asocia al riesgo de lesión. Se estimó el Odds Ratio (OR) crudo de esta asociación ajustando un modelo de regresión logística univariado. Se seleccionaron como potenciales confundidores, aquellas variables que en el análisis univariado fueron estadísticamente significativas y/o fueron clínicamente relevantes a criterio del grupo investigador. Se estimó un Odds Ratio ajustado para riesgo de lesión, utilizando un modelo de regresión logística multivariado para ajustar por potenciales confundidores. Todos los Odds Ratio se presentaron con sus respectivos intervalos de confianza de 95% y los p valores según Test de *Wald*.

## 5.11 Consideraciones éticas

El presente estudio es de carácter ambispectivo. Con respecto a los datos retrospectivos, se utilizó la historia clínica informatizada como fuente de información. Los datos fueron tratados con máxima confidencialidad de manera anónima y con acceso restringido por el autor. Con respecto a los pacientes incluidos de manera prospectiva, teniendo en cuenta que todas las intervenciones forman parte de las prácticas habituales de la Sección en el control de un paciente diabético, se les solicitó el consentimiento informado oral para su inclusión.

El estudio se llevó a cabo en total acuerdo con la normativa nacional e internacional vigente: Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial y las Normas de Buenas Prácticas Clínicas ICH E6. Como se expuso previamente, los datos recabados tanto de forma retrospectiva como prospectiva fueron tratados con máxima confidencialidad de manera anónima, con acceso restringido solo para el personal autorizado a los fines del estudio de acuerdo con la normativa legal vigente: Ley Nacional de Protección de Datos Personales 25.326 (Ley de Habeas Data).

Este estudio se efectuó con la aprobación del Comité de Ética de Protocolos de Investigación (CEPI) de Hospital Italiano de Buenos Aires (HIBA).

## 5.12 Financiación

El estudio fue financiado por la Sección Nutrición del Servicio de Clínica Médica del HIBA y, al ser prácticas habituales de la Sección, no generó costos para el hospital, los pacientes ni sus coberturas médicas.

# Resultados

## 6 – Resultados

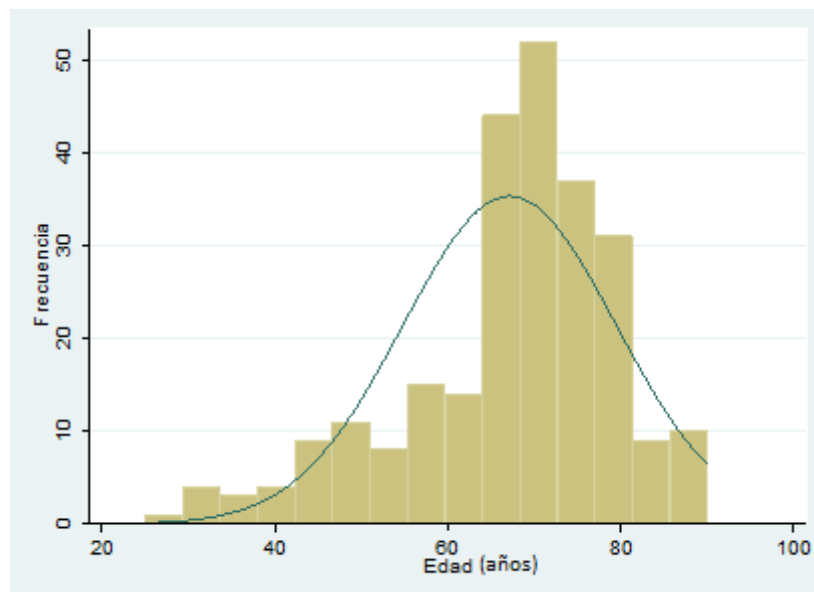
### Resultado 1: Característica de la población

Se analizaron 252 (100%) pacientes adultos diabéticos reclutados durante el período de estudio en el Consultorio de Pie Diabético de Hospital Italiano de Buenos Aires; 121 (48%) son de sexo femenino; 231 pacientes (91,67%) son DM2 y 21 (8,33%) DM1, de los cuales el 50% presenta obesidad, 35% sobrepeso y 15% normopeso ([Tabla 5](#)).

La edad de la población sigue una distribución asimétrica ([Figura 15](#)).

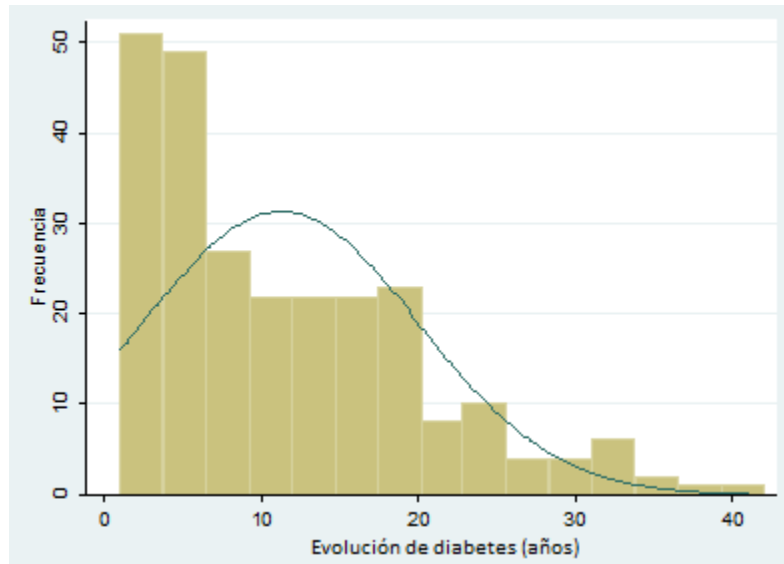
Para el estudio de las diferencias por edad, se agrupan los pacientes utilizando la mediana 70 años.

**Figura 15.** Edad de la población con su distribución.



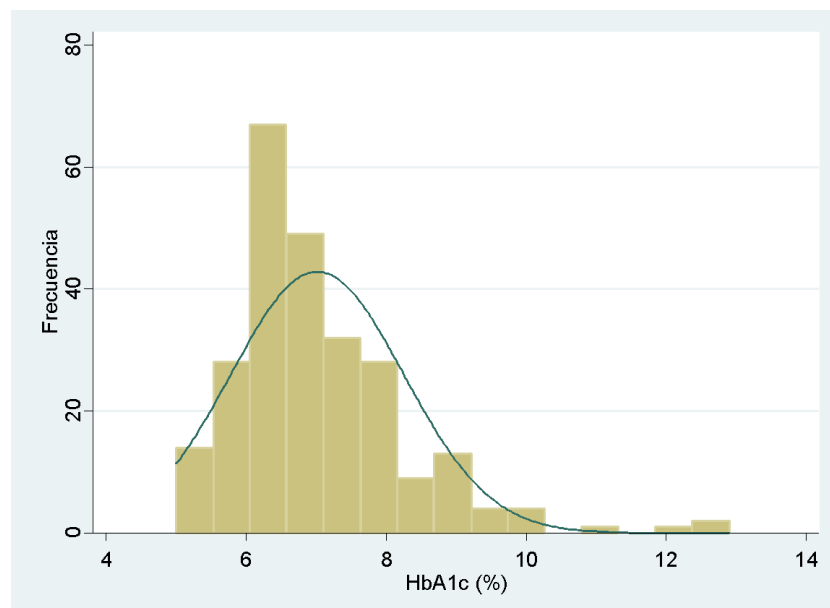
También la evolución de la diabetes tiene una distribución asimétrica (Figura 16). Para el estudio se agrupan los pacientes utilizando la mediana 9 años.

**Figura 16.** Distribución según la evolución de la diabetes.



La variable de HbA1c sigue una distribución asimétrica (Figura 17), tomando para el estudio la mediana de 6,7%.

**Figura 17.** HbA1c de la población y su distribución.



Se analizaron otras variables que muestran características de la población estudiada y se expresan en la [tabla 5](#).

**Tabla 5.** Característica de la población según las variables analizadas, de acuerdo con la mediana y la proporción con su respectivo intervalo intercuartil e intervalo de confianza.

VARIABLES	n
Sexo	
Femenino (%; IC95%)	121 (48; 41,70- 54,37)
Masculino (%; IC95%)	131 (52; 45,63 -58,30)
Tipo de diabetes	
Diabetes 1 (%; IC95%)	21 (8,33; 5,23-12,46)
Diabetes 2 (%; IC95%)	231 (91,67; 87,54-94,77)
Vitamina D. Mediana (IIC 25-75%)	23,5 (17,6-30,9)
Deficiencia de vitamina D (%; IC95%)	95 (37,70; 31,69- 44)
Edad. Mediana (IIC 25-75%)	70 (62-75)
Evolución de la diabetes. Mediana (IIC 25-75%)	9 (4-16,5)
HbA1c. Mediana (IIC 25-75%)	6,7 (6,2-7,6)
Retinopatía (%; IC95%)	19 (7,54; 4,60-11,52)
Nefropatía (%; IC95%)	64 (25,40; 20,14-31,24)
Dislipemia (%; IC95%)	185 (73,41; 67,50-78,76)
Obesidad (%; IC95%)	125 (50; 43,27- 55,95)
Hipertensión arterial (%; IC95%)	198 (78,57; 72,98-83,47)
Infarto agudo de miocardio (%; IC95%)	42 (16,67; 12,28-21,85)
Tabaquismo (%; IC95%)	121 (48,02; 41,7-54,37)
Dependencia física (%; IC95%)	8 (3,17; 1,38- 6,16)
Neuropatía (%; IC95%)	92 (36,51; 30,56-42,78)
Enfermedad vascular periférica (%; IC95%)	45 (17,86; 13,33-23,15)
Alteración anatómica y/o callosidades (%; IC95%)	88 (34,92; 29,05-41,16)
Antecedente de úlcera - amputación - Charcot (%; IC95%)	4 (1,59; 0,43-4,01)

También evaluaron las características de los pacientes que presentaban factores que inciden directamente en la estratificación de riesgo de pie diabético, como la neuropatía, la enfermedad vascular periférica y la alteración anatómica y/o callosidades (Tabla 6).

Se observó que, en los pacientes con neuropatía, esta se asoció con deficiencia de vitamina D, edad, evolución de la diabetes, HbA1c, retinopatía, nefropatía, hipertensión arterial, enfermedad vascular periférica, alteración anatómica y/o callosidades y con antecedente de ulceración-amputación-Charcot.

Los pacientes que padecían enfermedad vascular periférica se asociaron con sexo masculino, deficiencia de vitamina D, nefropatía, hipertensión arterial, neuropatía y alteración anatómica y/o callosidades.

Por otro lado, los pacientes con alteración anatómica del pie y/o callosidades se asociaron con diabetes 2, deficiencia de vitamina D, edad, evolución de la diabetes, nefropatía, hipertensión arterial, dependencia física, neuropatía, enfermedad vascular periférica y con antecedente de ulceración-amputación-Charcot.



**Tabla 6.** Características de la población según la presencia de los factores como la neuropatía, enfermedad vascular periférica y alteración anatómica y/o callosidades que inciden en la estratificación de riesgo del pie.

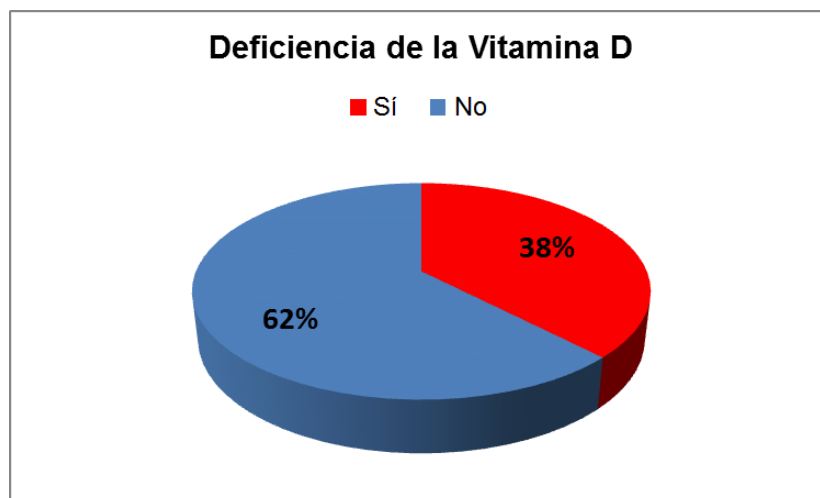
Variables	Factores predisponentes			Neuropatía			Enfermedad vascular periférica			Alteración anatómica y/o callosidades		
	No (n=160)	Si (n=92)	*p	No (n=207)	Si (n=45)	*p	No (n=164)	Si (n=88)	*p			
<b>Sexo: Femenino. n(%)</b>	82 (51,25)	39 (42,39)		106 (51,21)	15 (33,33)		84 (51,22)	37 (42,05)				
<b>Masculino. n(%)</b>	78 (48,75)	53 (57,61)	0,175	101 (48,79)	30 (66,67)	0,03	80 (48,78)	51 (57,95)	0,165			
<b>Diabetes 1. n(%)</b>	14 (8,75)	7 (7,61)		19 (9,18)	2 (4,44)		19 (11,59)	2 (2,27)				
<b>Diabetes 2. n(%)</b>	146 (91,25)	85 (92,39)	0,752	188 (90,82)	43 (95,56)	**0,386	145 (88,41)	86 (97,73)	0,011			
<b>Deficiencia de vitamina D. n (%)</b>	34 (21,25)	61 (66,30)	<0,001	68 (32,85)	27 (60)	0,001	31 (18,9)	64 (72,73)	<0,001			
<b>Edad: 25 a 70 años. n (%)</b>	92 (57,50)	39 (42,39)		113 (54,59)	18 (40)		94 (57,32)	37 (42,05)				
<b>71 a 90 años. n (%)</b>	68 (42,50)	53 (57,61)	0,021	94 (45,41)	27 (60)	0,076	70 (42,68)	51 (57,95)	0,021			
<b>Evolución de diabetes: 1 a 9 años. n (%)</b>	96 (60)	31 (33,70)		106 (51,21)	21 (46,67)		92 (56,10)	35 (39,77)				
<b>10 a 42 años. n (%)</b>	64 (40)	61 (66,30)	<0,001	101 (48,79)	24 (53,33)	0,581	72 (43,90)	53 (60,23)	0,013			
<b>HbA1c %: 5 a 6,7 n (%)</b>	89 (55,63)	38 (41,30)		108 (52,17)	19 (42,22)		87 (53,05)	40 (45,45)				
<b>6,8 a 12.9 n (%)</b>	71 (44,38)	54 (58,70)	0,029	99 (47,83)	26 (57,78)	0,226	77 (46,95)	48 (54,55)	0,25			
<b>Retinopatía. n (%)</b>	5 (3,13)	14 (15,22)	<0,001	14 (6,76)	5 (11,11)	**0,348	10 (6,1)	9 (10,23)	0,237			
<b>Nefropatía. n (%)</b>	31 (19,38)	33 (35,87)	0,004	43 (20,77)	21 (46,67)	<0,001	34 (20,73)	30 (34,09)	0,02			
<b>Dislipemia. n (%)</b>	115 (71,88)	70 (76,09)	0,466	147 (71,01)	38 (84,44)	0,065	120 (73,17)	65 (73,86)	0,906			
<b>Obesidad. n (%)</b>	77 (48,13)	48 (52,17)	0,536	106 (51,21)	19 (42,22)	0,275	76 (46,34)	49 (55,68)	0,157			
<b>Hipertensión arterial. n (%)</b>	119 (74,38)	79 (85,87)	0,032	157 (75,85)	41 (91,11)	0,024	122 (74,39)	76 (86,36)	0,027			
<b>Infarto agudo miocardio. n (%)</b>	26 (16,25)	16 (17,39)	0,815	33 (15,94)	9 (20)	0,508	31 (18,9)	11 (12,5)	0,194			
<b>Tabaquismo: No. n (%)</b>	90 (56,25)	41 (44,57)		113 (54,59)	18 (40)		90 (54,88)	41 (46,59)				
<b>Sí. n (%)</b>	70 (43,75)	51 (55,43)	0,074	94 (45,41)	27 (60)	0,076	74 (45,12)	47 (53,41)	0,209			
<b>Dependencia física. n(%)</b>	3 (1,88)	5 (5,43)	**0,145	5 (2,42)	3 (6,67)	**0,155	1 (0,61)	7 (7,95)	**0,003			
<b>Neuropatía. n (%)</b>				64 (30,92)	28 (62,22)	<0,001	30 (18,29)	62 (70,45)	<0,001			
<b>Enfermedad vascular periférica. n (%)</b>	17 (10,63)	28 (30,43)	<0,001				19 (11,59)	26 (29,55)	<0,001			
<b>Alt. anatómica y/o callosidades. n (%)</b>	26 (16,25)	62 (67,39)	<0,001	62 (29,95)	26 (57,78)	<0,001						
<b>Ant. úlcera - amputación - Charcot. n (%)</b>	0 (0)	4 (4,35)	**0,017	2 (0,97)	2 (4,44)	**1,147	0 (0)	4 (4,55)	**0,014			

\*Prueba de Chi2 ; \*\* Test exacto de Fisher.

## Resultado 2: Vitamina D y prevalencia de hipovitaminosis D

La prevalencia de hipovitaminosis D (<20 ng/ml) de la población es de 37,70% (IC 95%: 31,7- 44) (Figura 18). El nivel medio de la vitamina D es de  $24,1 \pm 9,01$  ng/ml con un mínimo de 5 y un máximo de 46,9 con una distribución normal, sin encontrar una diferencia significativa en distintas estaciones del año (Tabla 7)

**Figura 18.** Prevalencia de hipovitaminosis D en la población de adultos diabéticos que concurren al Consultorio de Pie Diabético del Hospital Italiano de Buenos Aires.



**Tabla 7.** Niveles de vitamina D en distintas estaciones del año, medidos en la población de adultos diabéticos que consultaron al Consultorio de Pie Diabético del Hospital Italiano de Buenos Aires.

Estación	Vitamina D (ng/ml)	
	Mean	DS
Primavera	24,00	8,34
Verano	24,28	9,05
Otoño	24,26	9,02
Invierno	23,98	10,24

P- value = 0,996 (ANOVA)

Al analizar la deficiencia de vitamina D y las variables del estudio, se observó una fuerte asociación con neuropatía, enfermedad vascular periférica, alteración anatómica del pie y/o de callosidades y antecedente de ulceración, amputación o pie de Charcot (Tabla 8).

**Tabla 8.** Asociación entre deficiencia de vitamina D y las variables del estudio.

	Deficiencia de vitamina D		*p
	No (>20 ng/ml) n=157 (62,3%)	Sí (<20 ng/ml) n=95 (37,7%)	
Sexo			
Femenino. n (%)	78 (49,68)	43 (45,26)	
Masculino. n (%)	79 (50,32)	52 (54,74)	0,4962
Tipo de diabetes			
Diabetes1. n (%)	12 (7,64)	9 (9,47)	
Diabetes 2. n (%)	145 (92,36)	86 (90,53)	0,6100
Edad			
25 a 70 años. n (%)	85 (54,14)	46 (48,42)	
71 a 90 años. n (%)	72 (45,86)	49 (45,6)	0,3790
Evolución de la diabetes			
1 a 9 años. n (%)	79 (50,32)	48 (50,53)	
10 a 42 años. n (%)	78 (49,68)	47 (49,47)	0,9740
HbA1c			
5 a 6,7 %. n (%)	86 (54,78)	41 (43,16)	
6,8 a 12,9 %. n (%)	71 (45,22)	54 (56,84)	0,0740
Retinopatía. n (%)	11 (7,01)	8 (8,42)	0,6800
Nefropatía. n (%)	34 (21,66)	30 (31,58)	0,0790
Dislipemia. n (%)	118 (75,16)	67 (70,53)	0,4200
Obesidad. n (%)	77 (49,04)	48 (50,53)	0,8200
Hipertensión arterial (mm Hg). n (%)	120 (76,43)	78 (82,11)	0,2876
Infarto agudo de miocardio. n (%)	24 (15,29)	18 (18,95)	0,4500
Tabaquismo. n (%)	68 (43,31)	53 (55,79)	0,0550
Dependencia física. n (%)	5 (3,18)	3 (3,16)	0,9906
Neuropatía. n (%)	31 (19,75)	61 (64,21)	<0,001
Enfermedad vascular periférica. n (%)	18 (11,46)	27 (28,42)	0,0010
Alt. anatómica y/o callosidades. n (%)	24 (15,29)	64 (67,37)	<0,001
Ant. úlcera - amputación - Charcot. n (%)	0 (0)	4 (4,21)	**0,019

\* Prueba de Chi2.

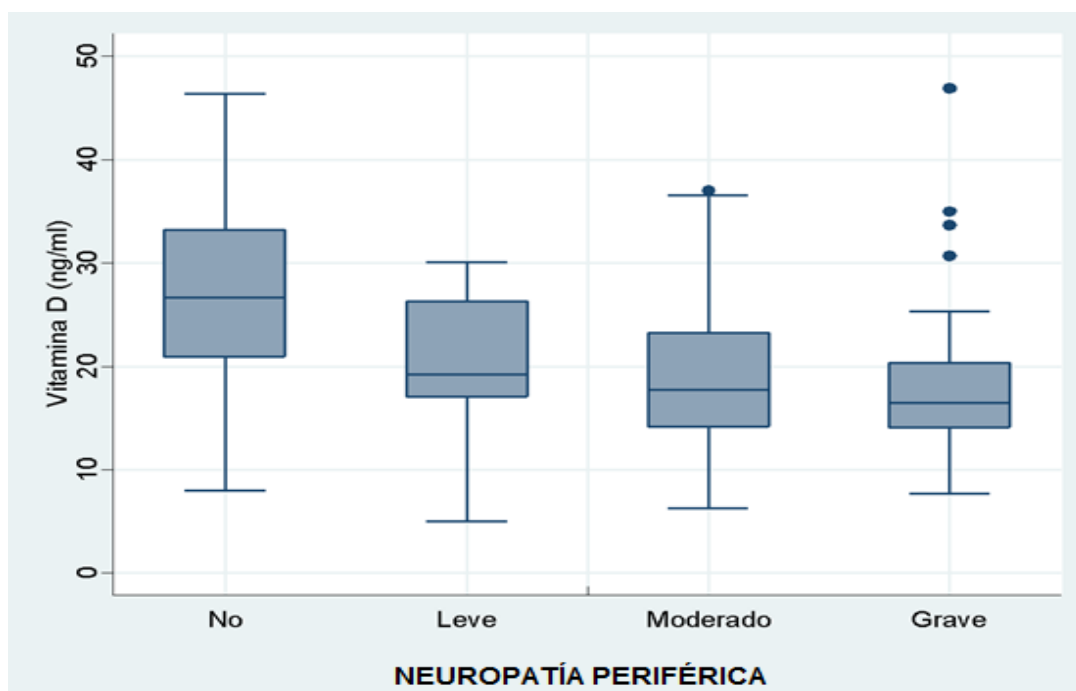
\*\* Test exacto de Fisher.

## Resultado 3: Relación entre niveles de vitamina D y los factores que determinan el riesgo de la lesión del pie

### Resultado 3.1: Vitamina D y neuropatía

El nivel de la vitamina D se asoció y se correlacionó inversamente con la neuropatía y su gravedad de forma estadísticamente significativa (Figura 19). También se encontró asociación con la gravedad de síntomas de la neuropatía (Tabla 9).

Figura 19. Correlación entre niveles de vitamina D y la gravedad de la neuropatía.



P- value= <0,001 (ANOVA)

Tabla 9. Relación entre niveles de vitamina D y la presencia de los síntomas asociados a la neuropatía.

Síntomas (NSS)	Vit D ng/ml media (DS)
Sin síntomas - leve	25,0 (9,03)
Moderado a grave	19,5 (7,47)

P- value= <0,001 (ANOVA)

**Resultado 3.2: Vitamina D y enfermedad vascular periférica**

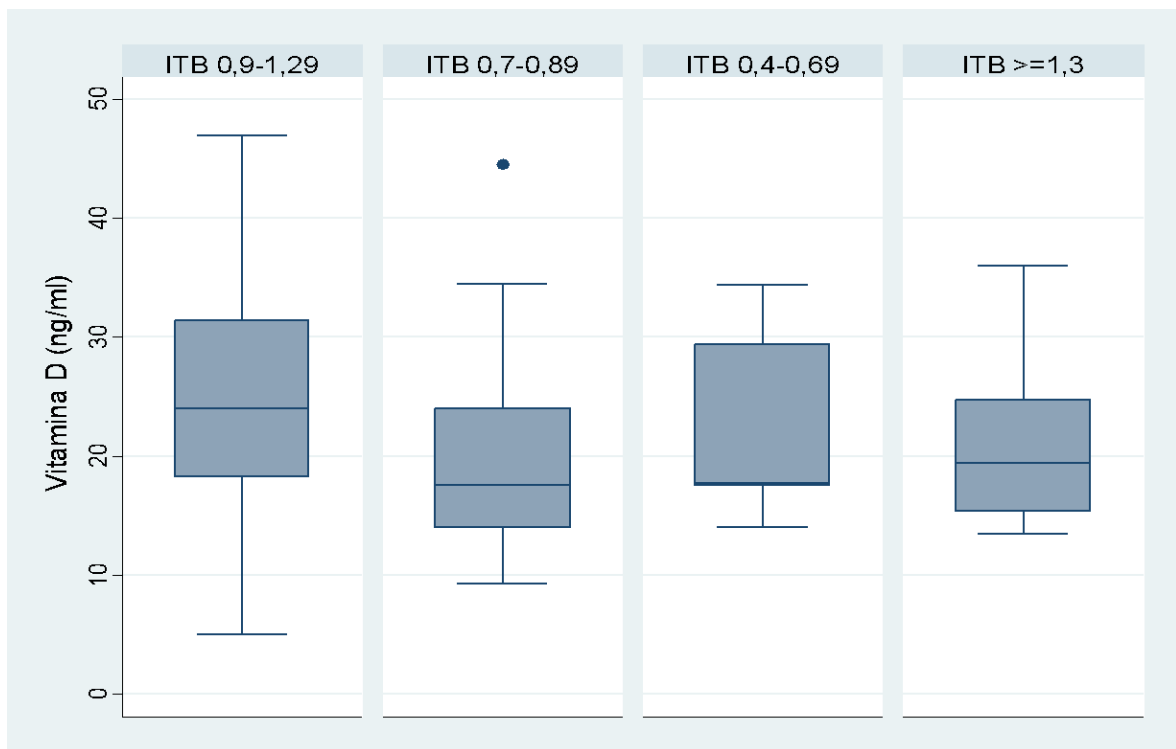
El nivel de la vitamina D se asoció inversamente con la enfermedad vascular periférica y con los valores de índice tobillo-brazo, que determina el grado de la afección vascular, de forma estadísticamente significativa (Tabla 10; Figura 20).

**Tabla 10.** Relación entre niveles de vitamina D y enfermedad vascular periférica.

EVP	Vit D ng/ml media (DS)
No	24,95 (9,04)
Sí	20,55 (8,05)

P- value=0,0029 (ANOVA)

**Figura 20.** Relación entre niveles de vitamina D y valores de índice tobillo-brazo (ITB).



P- value=0,026 (ANOVA)

## Resultado 3.3: Vitamina D y alteración anatómica del pie y/o de callosidades

El nivel de la vitamina D se asoció con la alteración anatómica del pie y/o de callosidades de forma estadísticamente significativa (Tabla 11).

**Tabla 11.** Niveles de vitamina D y alteración anatómica del pie y/o de callosidades.

<b>Alteración anatómica y/o callosidades</b>	<b>Vit D ng/ml media (DS)</b>
No	27,5 (8,23)
Sí	17,94 (6,87)

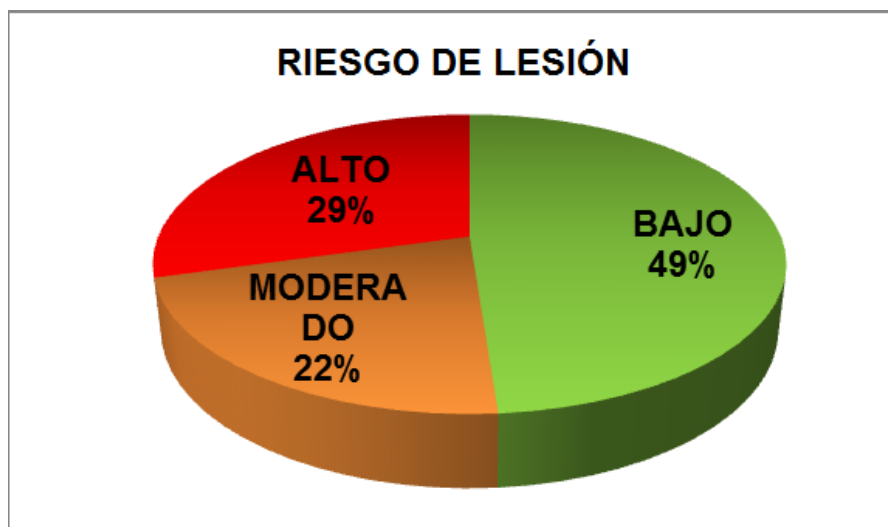
P- value= <0,001 (ANOVA)

## Resultado 4: Riesgo de lesión de la población

Tras agrupar a los pacientes según el riesgo de lesión en bajo riesgo, moderado riesgo y alto riesgo, el 51% de ellos registró riesgo de lesión; el 22%, moderado riesgo y el 29%, alto riesgo (Figura 21).

Analizando las características de la población del estudio según distintos niveles de estratificación de riesgo del pie, la deficiencia de vitamina D, la edad, el año de evolución, las complicaciones microvasculares como retinopatía y nefropatía, la hipertensión arterial, el tabaquismo y la dependencia física se asociaron significativamente con distintos niveles de estratificación de riesgo de la lesión (Tabla 12).

**Figura 21.** Estratificación del riesgo de lesión del pie en pacientes diabéticos según la presencia de la neuropatía, enfermedad vascular periférica y alteración anatómica y/o callosidades.



**Tabla 12.** Características de la población según distintos niveles de estratificación del riesgo de pie diabético.

	Riesgo de lesión			*p
	Bajo (n=123)	Moderado (n=55)	Alto (n=74)	
Sexo				
Femenino. n (%)	67 (54,47)	25 (45,45)	29 (39,19)	
Masculino. n (%)	56 (45,53)	30 (54,55)	45 (60,81)	0,105
Tipo de diabetes				
Diabetes 1. n (%)	13 (10,57)	5 (9,09)	3 (4,05)	
Diabetes 2. n (%)	110 (89,43)	50 (90,91)	71 (95,95)	0,270
Deficiencia de vitamina D. n (%)	11 (8,94)	31 (56,36)	53 (71,6)	<0,001
Edad. n (%)				
25 a 70 años	74 (60,16)	26 (47,27)	31 (41,89)	
71 a 90 años	49 (39,84)	29 (52,73)	43 (58,11)	0,033
Años de evolución de la diabetes. n (%)				
1 a 9 años	73 (59,35)	30 (54,55)	24 (32,43)	
10 a 42 años	50 (40,65)	25 (45,45)	50 (67,57)	0,001
HbA1c. n (%)				
5 a 6,7%	69 (56,1)	29 (52,73)	29 (39,19)	
6,8 a 12,9%	54 (43,90)	26 (47,27)	45 (60,81)	0,066
Retinopatía. n (%)	4 (3,25)	6 (10,91)	9 (12,16)	0,036
Nefropatía. n (%)	19 (15,45)	14 (25,45)	31 (41,89)	<0,001
Dislipemia. n (%)	88 (71,54)	39 (70,91)	58 (78,38)	0,514
Obesidad. n (%)	58 (47,15)	29 (52,73)	38 (51,35)	0,741
Hipertensión arterial. n (%)	91 (73,98)	40 (72,73)	67 (90,54)	0,011
Infarto agudo de miocardio. n (%)	18 (14,63)	14 (25,45)	10 (13,51)	0,139
Tabaquismo. n (%)	48 (39,02)	33 (60)	40 (54,05)	0,016
Dependencia física. n (%)	1 (0,81)	2 (3,64)	5 (6,76)	**0,044

\* Prueba Chi2.

\*\* Test exacto de Fisher.



**Resultado 5: Vitamina D y estratificación del riesgo lesional**

El nivel de la vitamina D se asoció y se correlacionó en forma inversa con distintos niveles de estratificación de riesgo del pie (Figura 22). En el análisis multivariado, luego de ajustar por confundidores, la hipovitaminosis D se asoció significativamente con el riesgo de lesión ( $p < 0,001$ ; OR 26,44) independientemente de la edad, evolución de diabetes, HbA1c, retinopatía, nefropatía, tabaquismo y dependencia física (Tabla 13).

**Figura 22.** Correlación inversa entre niveles de vitamina D y riesgo de lesión.

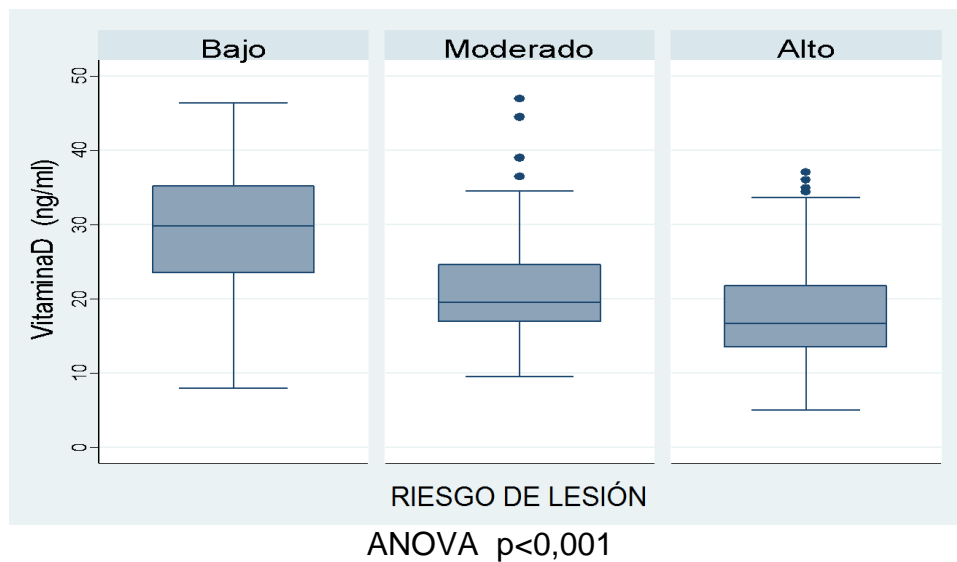


Tabla 13. Asociación entre hipovitaminosis D y riesgo de lesión.

	Riesgo de lesión		OR Crudo	IC 95%	P	OR Ajustado	IC 95%	P
	No (n=123) 49%	Sí (n=129) 51%						
<b>Sexo</b>								
Femenino. n (%)	67 (54,47)	54 (41,86)	Ref					
Masculino. n (%)	56 (45,53)	75 (58,14)	1,66	1,01-2,74	0,046	1,73	0,84-3,54	0,136
<b>Tipo de diabetes</b>								
Diabetes 1. n (%)	13 (10,57)	8 (6,20)	Ref					
Diabetes 2. n (%)	110 (89,43)	121 (93,80)	1,79	0,71-4,48	0,215			
Deficiencia de vitamina D. n (%)	11 (8,94)	84 (65,12)	19	9,28-38,94	<0,001	26,44	11,49-60,84	<0,001
<b>Edad. n (%)</b>								
25 a 70 años	69 (56,1)	54 (41,86)	Ref					
71 a 90 años	54 (43,9)	75 (58,14)	1,91	1,16-3,15	0,012	2,74	1,30-5,77	0,008
<b>Evolución de la diabetes. n (%)</b>								
1 a 9 años	71 (57,72)	53 (41,09)	Ref					
10 a 42 años	52 (42,28)	76 (58,91)	2,03	1,23-3,35	0,006	2,38	1,10-5,13	0,027
<b>HbA1c. n (%)</b>								
5 a 6,7%	67 (54,47)	51 (39,53)	Ref					
6,8 a 12,9%	56 (45,53)	78 (60,47)	1,56	0,95-2,57	0,018	1,10	0,51-2,36	0,812
Retinopatía. n (%)	4 (3,25)	15 (11,63)	3,91	1,26-12,15	0,078	4,76	1,07-21,27	0,041
Nefropatía. n (%)	19 (15,45)	45 (34,88)	2,93	1,60-5,39	0,001	2,39	1,03-5,53	0,042
Dislipemia. n (%)	88 (71,54)	97 (75,19)	1,21	0,69-2,11	0,512			
Obesidad. n (%)	58 (47,15)	67 (53,94)	1,21	0,74-1,99	0,448			
Hipertensión arterial. n (%)	91 (73,98%)	107 (82,95%)	1,71	0,93-3,15	0,085	1,43	0,61-3,38	0,411
Infarto agudo de miocardio. n (%)	18 (14,63%)	24 (18,60%)	1,33	0,68-2,60	0,399			
<b>Tabaquismo. n (%)</b>								
No	75 (60,98%)	56 (43,41%)	Ref					
Sí	48 (39,02%)	73 (56,59%)	2,04	1,23-3,37	0,006	1,61	1,10-2,36	0,015
Dependencia física. n (%)	1 (0,81%)	7 (5,43%)	7,00	0,85-57,75	0,071	16,38	1,45-184,66	0,024

# Discusión

## 7 - Discusión

A pesar de los grandes avances médicos en las últimas décadas, la lesión del pie sigue siendo la causa más frecuente de las amputaciones de los diabéticos y una de las complicaciones más temidas por los médicos tratantes.

Actualmente se sabe que las complicaciones microvasculares y macrovasculares de la diabetes, como la neuropatía y la enfermedad vascular periférica, producto de un inadecuado control glucémico y metabólico, son los factores predisponentes más importantes de las lesiones y futuras amputaciones, siendo fundamental su adecuado control para prevenir dichas complicaciones.<sup>(126–128)</sup> Pero, a pesar de ello, no se ha podido reducir fehacientemente la incidencia de las lesiones ni de las amputaciones. Por lo tanto, esto hace sospechar que existen otros factores que inciden significativamente en la aparición de lesiones en los pacientes diabéticos.

Cada vez más estudios demuestran la importancia de determinar los niveles de vitamina D por la alta prevalencia de hipovitaminosis D en la población mundial y su gran impacto en la salud, no solamente por las acciones en el nivel óseo sino también por las extraesqueléticas, llamadas acciones no clásicas de esta vitamina.<sup>(22)</sup>

En los últimos años se ha revelado la participación de la vitamina D en el metabolismo de la glucosa, por lo que su déficit contribuye a la aparición, etiología y progresión de las complicaciones crónicas de la diabetes.<sup>(6,66,178–180)</sup> Asimismo se ha demostrado cómo la administración de suplementos de vitamina D puede reducir el riesgo de desarrollar diabetes,<sup>(235–242)</sup> e incluso retrasar o prevenir las complicaciones que inciden directamente en la producción de la lesión del pie diabético, como la neuropatía y la enfermedad vascular periférica.<sup>(243–245)</sup>

## Características de la muestra

La población de la muestra fue obtenida a partir de los pacientes diabéticos que realizaron control en el Consultorio de Pie Diabético de la Sección de Nutrición del Servicio de Clínica Médica del Hospital Italiano de Buenos Aires.

Los participantes no estaban institucionalizados y solamente el 3% de los pacientes presentaban dependencia física, según el índice de Barthel (Tabla 18) y en su totalidad de grado leve, por lo que tenían suficiente movilidad para asistir al control ambulatorio. Esto se podría explicar por la característica del Consultorio de Pie diabético, cuyo objetivo es realizar la prevención primaria y la detección temprana de las complicaciones, para prevenir futuras lesiones y aliviar distintas dolencias relacionadas. De hecho, los pacientes con lesiones y/o complicaciones graves tienen otro circuito de seguimiento y de tratamiento dentro de la Institución.

Además, se observó predominio de los pacientes de edad avanzada, obesos y diabéticos tipo 2 de larga evolución con diferentes factores de riesgo cardiovascular, y en su gran mayoría con algún grado de riesgo de lesión, a pesar de tener un aceptable control glucémico. De esto se puede deducir que, en el tratamiento de los pacientes diabéticos, la mayoría de los esfuerzos médicos están centralizados en el valor de la glucemia, olvidándose de la existencia de otros factores más allá de un adecuado control glucémico, que puedan desencadenar complicaciones como la deficiencia de la vitamina D.

También se analizaron las características de aquellos pacientes que presentaban neuropatía, enfermedad vascular periférica y alteración anatómica y/o callosidades, las cuales predisponen e impactan directamente en la estratificación de riesgo de lesión del pie diabético (Tabla 6).

Al analizar a los pacientes con neuropatía se pudo observar que la causa más frecuente de lesiones en los diabéticos se asociaba con la deficiencia de vitamina D, la edad del paciente, la evolución de la diabetes, la HbA1c, otras complicaciones microvasculares de la diabetes (retinopatía y nefropatía), hipertensión arterial, enfermedad vascular periférica, alteración anatómica y/o callosidades y con antecedente de ulceración-amputación-Charcot. Estos hallazgos refuerzan el concepto de que la neuropatía es una de las complicaciones microvasculares de la

diabetes junto con la nefropatía y la retinopatía, producto de un mal control glucémico que se manifiesta en forma crónica y progresiva, explicando su asociación con la edad avanzada, HbA1c, la evolución de la enfermedad y las complicaciones crónicas de la enfermedad.

En los pacientes que padecían de EVP se pudo verificar su asociación con la deficiencia de vitamina D, sexo masculino, nefropatía, hipertensión arterial, factores ya descritos y conocidos como de riesgo de EVP.<sup>(151,152)</sup>

Por otro lado, tal como era de esperar, la alteración anatómica del pie y/o de callosidades de los pacientes se asoció con la deficiencia de vitamina D, diabetes 2, edad, evolución de la diabetes, nefropatía, hipertensión arterial, dependencia física, neuropatía, enfermedad vascular periférica y antecedente de ulceración-amputación-Charcot. Esto se debe a que la alteración anatómica del pie así como las callosidades pueden ser manifestaciones propias de los pacientes de edad avanzada, siendo más frecuentes en aquellos con dependencia física y/o con complicaciones de la diabetes, como la neuropatía (autonómica y sensitivomotora) y la enfermedad vascular periférica (por falta de irrigación, esencial para mantener el trofismo cutáneo y la salud ósea).

Asimismo, al analizar distintos factores que inciden significativamente en la aparición de las lesiones, se puede apreciar que la deficiencia de vitamina D actúa como un denominador común independientemente de la diabetes y su control.

### **Niveles de la vitamina D**

El resultado de esta investigación muestra una alta prevalencia de hipovitaminosis D (<30 ng/ml) en los pacientes diabéticos (71%): el 38% corresponde niveles deficientes de la vitamina D (< 20 ng/ml), en coincidencia con las estadísticas mundiales<sup>(90)</sup> y con la investigación de A. A.Tahrani, quien además destaca la mayor prevalencia de la hipovitaminosis D en los diabéticos en comparación con los controles.<sup>(246)</sup>

En el presente trabajo no se registró una diferencia significativa con respecto al género, edad, obesidad y dependencia física entre las poblaciones con deficiencia de la vitamina D y sin ella, tampoco con las variables del control glucémico (HbA1c), los factores de riesgo cardiovascular (dislipemia, hipertensión arterial, tabaquismo, antecedente de IAM) ni con la evolución de la enfermedad. Esto se debió a la homogeneidad y similitud de la población estudiada y/o a otros factores que no fueron analizados en este trabajo, como el estado nutricional de la vitamina D, el tiempo de exposición solar, el uso de protector solar y la procedencia de área geográfica de la población.

Sin embargo, la deficiencia de vitamina D se asoció fuertemente con la neuropatía, la enfermedad vascular periférica, la alteración anatómica del pie y/o de callosidades y el antecedente de ulceración, amputación o pie de Charcot. Esta asociación podría atribuirse a las acciones no clásicas de la vitamina D en las fibras nerviosas, células vasculares y el tejido cutáneo, favoreciendo las lesiones del pie.

Por otro lado, cabe destacar la ausencia de la variabilidad interestacional de los niveles de vitamina D, a diferencia de lo que muestra el estudio de Fassi y col.<sup>(247)</sup> realizado con población de la ciudad de Buenos Aires, que comparte semejanza de población con respecto al área geográfica seleccionada para esta tesis.

La diferencia encontrada podría explicarse por la característica de la población estudiada, diabéticos en su totalidad y en su gran mayoría obesos. En el análisis de Fassi y col., en cambio, no fue discriminada la población diabética ni obesa. Si tenemos en cuenta que la obesidad y la diabetes son causas frecuentes de la hipovitaminosis D debido al secuestro y almacenamiento de la vitamina D y su inactivación por las células adiposas, estos pacientes podrían continuar padeciendo deficiencia de vitamina D, aun en las estaciones de mayor aprovechamiento de la radiación UV, sin tener grandes variaciones interestacionales de la vitamina D.<sup>(97,100-103)</sup>

## Relación entre los niveles de la vitamina D y los factores que determinan el riesgo de lesión

### Vitamina D y neuropatía

A pesar de que los mecanismos fisiopatológicos de la neuropatía están asociados con la hiperglucemia a través de lesión microvascular o lesión metabólica neuronal directa, se ha demostrado que la baja concentración de la vitamina D se asocia con la presencia y la gravedad de la neuropatía en los diabéticos, siendo esta última una de las principales causas de discapacidad debido a la ulceración del pie, que incluso puede progresar hacia una amputación.<sup>(248–250)</sup>

En cuanto a ello, el resultado de este estudio concuerda con el metanálisis realizado por Lv WS<sup>(251)</sup> y la publicación de Skalli y col.,<sup>(252)</sup> que muestran que los diabéticos con neuropatía tienen niveles significativamente inferiores de 25(OH)D comparados con la población sin neuropatía.

También se pudo observar una asociación inversa entre niveles de vitamina D y la presencia y gravedad de la neuropatía, como en el estudio de Alamdari.<sup>(253)</sup>

Considerando la relación entre vitamina D y los síntomas neuropáticos, en el presente estudio se observa una asociación significativa entre la gravedad de los síntomas neuropáticos y el bajo nivel de vitamina D, en coincidencia con los hallazgos de distintos estudios como la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición (NHANES) 2001-2004<sup>(248)</sup> y la investigación publicada por Shillo y col.,<sup>(254)</sup> que demostraron una asociación significativa entre la deficiencia de vitamina D y los síntomas de neuropatía periférica, con una mayor deficiencia de 25-hidroxivitamina D en los pacientes con neuropatía dolorosa en comparación con los distintos grupos (neuropatía periférica indolora, sin neuropatía periférica y controles).

Cabe mencionar que, en esta investigación, a diferencia de algunos estudios mencionados, se utilizaron las escalas NDS y NSS para el diagnóstico de la neuropatía y de su gravedad (Tabla 16). Sin embargo, también se puede observar una importante heterogeneidad en la metodología diagnóstica de la neuropatía entre los estudios citados; esto podría atribuirse a la existencia de multiplicidad de métodos diagnósticos de la neuropatía, sin un consenso unificado, cada uno de los cuales es reconocido y aceptado mundialmente.



Teniendo en cuenta y asumiendo la diferencia metodológica para el diagnóstico de la neuropatía, al estudiar la correlación entre el nivel de 25(OH)D y la neuropatía, todos los estudios mencionados destacan la alta prevalencia de la deficiencia de vitamina D en los diabéticos, mientras que las concentraciones bajas se asocian inversamente con la presencia y la gravedad de la neuropatía, coincidiendo con el resultado de esta investigación.

Por otro lado, el estudio realizado por Shehab y col. mostró que el inicio de la neuropatía puede retrasarse mediante el tratamiento con vitamina D, determinando la importancia de la deficiencia de vitamina D como factor de riesgo independiente para la neuropatía.<sup>(249)</sup>

También un número creciente de datos sugiere que la vitamina D, además de tener efectos neuroprotectores, puede tener propiedades analgésicas. Se ha informado que los umbrales del dolor de etiologías múltiples disminuyen con la deficiencia de vitamina D y aumentan cuando se corrige la misma.<sup>(255–257)</sup>

A pesar de que, en esta tesis no fue analizado el umbral del dolor en forma particular, fue evaluado dentro de la escala *neuropathy symptom score* (NSS), mostrando una relación inversa entre los niveles de vitamina D y la presencia de síntomas asociados a la neuropatía.

En los ensayos clínicos de intervención con vitamina D se ha demostrado la reversión de los síntomas en la neuropatía diabética dolorosa con la administración oral de ergocalciferol (vitamina D2)<sup>(258)</sup> o colecalciferol (vitamina D3).<sup>(259)</sup>

Por lo tanto, se puede concluir que la vitamina D cumple funciones neuroprotectoras y mejora los síntomas neuropáticos de los pacientes diabéticos, y su deficiencia se considera como factor de riesgo independiente para la neuropatía<sup>(253,260,261)</sup> como se ha demostrado en este trabajo.

### **Vitamina D y enfermedad vascular periférica**

Al analizar la EVP, uno de los principales factores que determinan el riesgo y el pronóstico de la lesión, el 18% de los pacientes diabéticos presentaron EVP, manteniendo similitud con otros estudios.<sup>(197,204–206)</sup>

En concordancia con varios estudios que se mencionan a continuación, en esta tesis se puede observar una asociación inversa y estadísticamente significativa entre el nivel de vitamina D y la enfermedad vascular periférica, determinado por el valor del ITB, siendo este último utilizado también como marcador pronóstico de eventos cardiovasculares y mortalidad.<sup>(233)</sup>

Reis y col. realizaron un estudio transversal basado en la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2001-2004, investigando las diferencias raciales en los niveles de vitamina D y la incidencia de EVP entre poblaciones de color y blancas. Los autores concluyeron que las poblaciones afrocaribeñas tenían las concentraciones de vitamina D significativamente más bajas, posiblemente debido a un mayor contenido de melanina cutánea, y diferencias en el metabolismo de la vitamina D, y la EVP fue significativamente más prevalente en esta población que en los blancos.<sup>(196)</sup>

Melamed y col. encontraron que, por cada disminución de 10 ng/ml en 25(OH)D, la relación de prevalencia de EVP era de 1,35, demostrando relación inversa entre el nivel sérico de vitamina D y la prevalencia de EVP.<sup>(195)</sup>

Además, Gaddipati y cols. demostraron que, entre los pacientes con EVP, la deficiencia de vitamina D (<20 ng /ml) aumentaba significativamente la tasa de amputación en comparación con aquellos que no tenían deficiencia de vitamina D.<sup>(194)</sup>

Estos hallazgos han demostrado que la vitamina D es importante en el mantenimiento de la salud cardiovascular y su deficiencia se considera un factor de riesgo vascular independiente.<sup>(194-197)</sup>

### **Vitamina D y alteración anatómica del pie y/o de callosidades**

En este estudio se pudo establecer la asociación entre la hipovitaminosis D y la alteración anatómica del pie y/o de callosidades de manera significativa, fortaleciendo la información acerca de que la forma activa de la vitamina D y sus análogos tienen importante papel en el mantenimiento de la integridad ósea<sup>(48)</sup> y la estructurade la piel.<sup>(16)</sup>

## Vitamina D y riesgo de lesión de pie diabético

Las complicaciones del pie diabético en su gran mayoría son prevenibles o reversibles si se detectan en forma temprana, por lo que se recomienda su control a los 5 años de detección de DM1 o en el momento del diagnóstico de DM2.

Al analizar las características de la población según distintos niveles de riesgo de lesión basada en la escala de estratificación de riesgo propuesta por *The Scottish Diabetes Foot Action Group* (Figura 26), el 51% de los pacientes atendidos presentaron algún grado de riesgo de lesión en el momento de la consulta, de los cuales el 29% eran de alto riesgo y con una evolución mediana de la enfermedad de 9 años, por lo que se evidencia su consulta o derivación tardía.

No fue sorprendente observar que los pacientes de edad avanzada, diabéticos de larga data y quienes presentaban distintos factores implicados directa o indirectamente en la patogénesis de lesión como hipertensión arterial, tabaquismo, dependencia física, complicaciones crónicas de la enfermedad (retinopatía y nefropatía), así como la deficiencia de vitamina D, un factor de suma importancia y relevante en este estudio, se asociaron con mayor riesgo de lesión.

Esto deja en evidencia y confirma la sospecha de la existencia de otros factores más allá de un adecuado control glucémico, que puedan desencadenar complicaciones en los diabéticos. Por ello es importante un seguimiento y control más exhaustivo de estos factores para prevenir el desarrollo de futura lesión del pie.

Por otra parte, a través del análisis multivariado luego de ajustar por confundidores, se pudo observar cómo el bajo nivel de vitamina D –25(OH)D– en los pacientes diabéticos se asocia y se correlaciona con la neuropatía periférica, la enfermedad vascular periférica y la alteración cutánea, determinando la gravedad y el riesgo de lesión de los diabéticos ( $p < 0,001$ ; OR 26,44) independientemente de la edad, evolución de diabetes, HbA1c, retinopatía, nefropatía, tabaquismo y dependencia física.

Una explicación teórica para estos hallazgos es la universal distribución de los receptores de vitamina D que se encuentran en las célula pancreática, sistema cardiovascular, sistema nervioso y tejido cutáneo, entre otras. De esa manera actúa modificando el riesgo cardiometabólico y mejorando el perfil glucémico (por la

mejoría de la insulinoresistencia y la secreción de insulina) con efecto protector sobre la neuropatía periférica, la enfermedad vascular y la integridad del tejido cutáneo, siendo estos los principales componentes involucrados en el desarrollo de la lesión del pie diabético.<sup>(137-140)</sup>

Por lo tanto, este estudio apoya firmemente la hipótesis de que el bajo nivel de vitamina D se asocia inversamente con el grado de riesgo de lesión y con los factores implicados en la patogénesis de la ulceración del pie, aumentando el riesgo de lesión y favoreciendo la aparición de futura ulceración del pie de los diabéticos, independientemente de la evolución de la diabetes y del control glucémico.

Hasta el momento, todas las investigaciones estaban centradas en determinar las acciones extraesqueléticas de la vitamina D, estableciendo su asociación con la neuropatía y la enfermedad vascular periférica por separado, y en ninguno de esos trabajos se estudió cómo tales asociaciones pueden repercutir aumentando el riesgo de lesión del pie diabético. Por lo tanto, este trabajo se destaca por la característica novedosa de la investigación y por ser el primer estudio realizado en la Argentina.

Finalmente, también permite plantear la hipótesis de la suplementación preventiva de vitamina D en los pacientes diabéticos, especialmente en los mayores de 70 años, debido a la alta prevalencia de hipovitaminosis D y su impacto en la salud.

# Limitaciones

## 8 - Limitaciones

- Cabe considerar que la naturaleza transversal de los datos solo permitió la identificación de las asociaciones, dejando abiertas posibilidades de futuras investigaciones que podrían demostrar las inferencias causales.
- No podemos descartar que las tasas de prevalencia estén sobreestimadas, tanto del déficit de vitamina D como de los pacientes diabéticos con riesgo de lesión, dado que los sujetos fueron seleccionados de la población que consultó o fue derivado a un hospital privado de la Ciudad Autónoma de Buenos Aires para realizar control de pie diabético, y no de un muestreo aleatorio de población.
- En este estudio no se ha recogido información de cada individuo por separado acerca de las probables causas de hipovitaminosis D como tampoco de los hábitos dietéticos, de exposición solar, las connotaciones sociales como el sedentarismo, la no realización de actividades al sol y la utilización de pantallas solares, entre otras.

# Conclusiones

## 9 - Conclusiones

- Se observó una alta prevalencia de deficiencia de 25(OH)D en los pacientes diabéticos que fueron atendidos en el consultorio de pie diabético, estimándose su prevalencia en el 38%, dato que coincide con lo registrado en la bibliografía.
- Los pacientes son derivados o consultan en forma tardía para realizar control de pie diabético, ya que el 51% de los pacientes atendidos presentaron algún grado de riesgo lesional en el momento de la consulta, de los cuales el 29% eran de alto riesgo y con una mediana de evolución de la enfermedad de 9 años.
- Existe fuerte asociación entre hipovitaminosis D y riesgo de lesión de pie diabético, independientemente del control glucémico y tiempo de evolución de la diabetes.
- El bajo nivel de la vitamina D se asoció con los factores que determinan la gravedad y el riesgo de lesión de los diabéticos, como la neuropatía periférica, la enfermedad vascular periférica y la alteración anatómica y/o cutánea.
- El riesgo de lesión también se asoció con la edad, la evolución de la diabetes, las complicaciones microvasculares de la diabetes con la retinopatía y la nefropatía, el tabaquismo y la dependencia física.
- Aunque los resultados de este estudio sugieren que el déficit de vitamina D podría desempeñar un papel importante en el aumento de riesgo de lesión en los pacientes diabéticos, la naturaleza transversal del presente estudio no puede confirmarlo ni descartarlo.
- Se precisan estudios prospectivos y de intervención a largo plazo, para poder evaluar una posible relación de causalidad entre ambas situaciones, y si el



tratamiento del déficit de vitamina D podría desempeñar un papel en la prevención de la lesión del pie diabético y sus consecuencias.

# Bibliografías

## 10 - Bibliografías

1. Lips P, van Schoor NM, de Jongh RT. Diet, sun, and lifestyle as determinants of vitamin D status. *Ann N Y Acad Sci.* 2014;1317(1):92–8.
2. Tønnesen R, Hovind PH, Jensen LT, Schwarz P. Determinants of vitamin D status in young adults: influence of lifestyle, sociodemographic and anthropometric factors. *BMC Public Health.* 2016 May 11;16(1):385.
3. Zimmet P, K G M, Shaw J. Global and societal implications of the diabetes epidemic. *Nature.* 2001;414(6865):782–7.
4. Wimalawansa SJ. Vitamin D: what clinicians need to know. *Sri Lanka Journal of Diabetes Endocrinology and Metabolism.* 2012;2(2):73.
5. Kostoglou-Athanassiou I, Athanassiou P, Gkountouvas A, Kaldrymides P. Vitamin D and glycemic control in diabetes mellitus type 2. *Ther Adv Endocrinol Metab.* 2013 Aug;4(4):122–8.
6. Cangoz S, Chang Y-Y, Chempakaseril SJ, Guduru RC, Huynh LM, John JS, et al. Vitamin D and type 2 diabetes mellitus. *J Clin Pharm Ther.* 2013 Apr;38(2):81–4.
7. Gradillas-García A, Álvarez J, Rubio JA, de Abajo FJ. [Relationship between vitamin D deficiency and metabolic syndrome in adult population of the Community of Madrid]. *Endocrinol Nutr.* 2015 Apr;62(4):180–7.
8. Hutchinson MS, Figenschau Y, Njølstad I, Schirmer H, Jorde R. Serum 25-hydroxyvitamin D levels are inversely associated with glycated haemoglobin (HbA1c). *The Tromsø Study. Scand J Clin Lab Invest.* 2011;71(5):399–406.
9. Jorde R, Grimnes G. Vitamin D and metabolic health with special reference to the effect of vitamin D on serum lipids. *Prog Lipid Res.* 2011 Oct;50(4):303–12.
10. Garcion E, Wion-Barbot N, Montero-Menei CN, Berger F, Wion D. New clues about vitamin D functions in the nervous system. *Trends Endocrinol Metab.* 2002 Apr;13(3):100–5.
11. Gabr W, Saad M, Barakat E, Enein A. The effect of hypovitaminosis D normalization on diabetic neuropathy. *The Egyptian Journal of Neurology, Psychiatry and Neurosurgery.* 2016;53(2):102.
12. Cui X, Gooch H, Petty A, McGrath JJ, Eyles D. Vitamin D and the brain: Genomic and non-genomic actions. *Mol Cell Endocrinol.* 2017 Sep 15;453:131–43.
13. Vacek JL, Vanga SR, Good M, Lai SM, Lakkireddy D, Howard PA. Vitamin D deficiency and supplementation and relation to cardiovascular health. *Am J*

- Cardiol. 2012 Feb 1;109(3):359–63.
14. Ohsawa M, Koyama T, Yamamoto K, Hirosawa S, Kamei S, Kamiyama R. 1,25-Dihydroxyvitamin D3 and Its Potent Synthetic Analogs Downregulate Tissue Factor and Upregulate Thrombomodulin Expression in Monocytic Cells, Counteracting the Effects of Tumor Necrosis Factor and Oxidized LDL. *Circulation*. 2000;102(23):2867–72.
  15. Li YC. Vitamin D, Renin, and Blood Pressure. In: *Vitamin D*. 2010. p. 937–53.
  16. Mostafa WZ, Hegazy RA. Vitamin D and the skin: Focus on a complex relationship: A review. *J Advert Res*. 2015 Nov;6(6):793–804.
  17. Nagpal S, Na S, Rathnachalam R. Noncalcemic actions of vitamin D receptor ligands. *Endocr Rev*. 2005 Aug;26(5):662–87.
  18. Leese GP, Stang D, Pearson DW, on behalf of the Scottish Diabetes Foot Action Group. A national approach to diabetes foot risk stratification and foot care. *Scott Med J*. 2011;56(3):151–5.
  19. Coppini D. New NICE guidelines on diabetic foot disease prevention and management. *Practical Diabetes*. 2015;32(8):286–286.
  20. Vinik A, Casellini C, Nevoret M-L. Diabetic Neuropathies. In: De Groot LJ, Chrousos G, Dungan K, Feingold KR, Grossman A, Hershman JM, et al., editors. *Endotext*. South Dartmouth (MA): MDTText.com, Inc.; 2015.
  21. Norman AW. From vitamin D to hormone D: fundamentals of the vitamin D endocrine system essential for good health. *Am J Clin Nutr*. 2008 Aug;88(2):491S – 499S.
  22. Hossein-nezhad A, Holick MF. Vitamin D for health: a global perspective. *Mayo Clin Proc*. 2013 Jul;88(7):720–55.
  23. Bikle DD. Vitamin D metabolism, mechanism of action, and clinical applications. *Chem Biol*. 2014 Mar 20;21(3):319–29.
  24. Holick MF. Vitamin D Deficiency [Internet]. Vol. 357, *New England Journal of Medicine*. 2007. p. 266–81. Available from: <http://dx.doi.org/10.1056/nejmra070553>
  25. Silva MC, Furlanetto TW. Intestinal absorption of vitamin D: a systematic review. *Nutr Rev*. 2017;76(1):60–76.
  26. Nielson CM, Jones KS, Chun RF, Jacobs JM, Wang Y, Hewison M, et al. Free 25-Hydroxyvitamin D: Impact of Vitamin D Binding Protein Assays on Racial-Genotypic Associations. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016 May;101(5):2226–34.
  27. Chun RF, Peercy BE, Orwoll ES, Nielson CM, Adams JS, Hewison M. Vitamin D and DBP: the free hormone hypothesis revisited. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2014 Oct;144 Pt A:132–7.

28. Christakos S, Dhawan P, Verstuyf A, Verlinden L, Carmeliet G. Vitamin D: Metabolism, Molecular Mechanism of Action, and Pleiotropic Effects. *Physiol Rev.* 2016 Jan;96(1):365–408.
29. Zhu JG, Ochalek JT, Kaufmann M, Jones G, DeLuca HF. CYP2R1 is a major, but not exclusive, contributor to 25-hydroxyvitamin D production in vivo. *Proceedings of the National Academy of Sciences.* 2013;110(39):15650–5.
30. Thacher TD, Clarke BL. Vitamin D insufficiency. *Mayo Clin Proc.* 2011 Jan;86(1):50–60.
31. Jones G, Prosser DE, Kaufmann M. Cytochrome P450-mediated metabolism of vitamin D. *J Lipid Res.* 2014 Jan;55(1):13–31.
32. Morris HA. Vitamin D activities for health outcomes. *Ann Lab Med.* 2014 May;34(3):181–6.
33. Taban IM, Zhu J, DeLuca HF, Simons C. Analysis of the binding sites of vitamin D 1 $\alpha$ -hydroxylase (CYP27B1) and vitamin D 24-hydroxylase (CYP24A1) for the design of selective CYP24A1 inhibitors: Homology modelling, molecular dynamics simulations and identification of key binding requirements. *Bioorg Med Chem.* 2017;25(20):5629–36.
34. Veldurthy V, Wei R, Campbell M, Lupicki K, Dhawan P, Christakos S. 25-Hydroxyvitamin D3 24-Hydroxylase. In: *Vitamins & Hormones.* 2016. p. 137–50.
35. Heaney RP. Vitamin D and Parathyroid Hormone. In: *The Parathyroids.* 2015. p. 633–40.
36. Rafi SK, Razzaque MS. Hormonal Regulation of Phosphorus Homeostasis: Parathyroid Hormone, Fibroblast Growth Factor 23, and Klotho. In: *Clinical Aspects of Natural and Added Phosphorus in Foods.* 2017. p. 29–44.
37. Hu MC, Shiizaki K, Kuro-o M, Moe OW. Fibroblast growth factor 23 and Klotho: physiology and pathophysiology of an endocrine network of mineral metabolism. *Annu Rev Physiol.* 2013;75:503–33.
38. Ciresi A, Giordano C. Vitamin D across growth hormone (GH) disorders: From GH deficiency to GH excess. *Growth Horm IGF Res.* 2017;33:35–42.
39. Khalil R, Kim NR, Jardi F, Vanderschueren D, Claessens F, Decallonne B. Sex steroids and the kidney: role in renal calcium and phosphate handling. *Mol Cell Endocrinol* [Internet]. 2017 Nov 20; Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.mce.2017.11.011>
40. Ajibade DV, Dhawan P, Fechner AJ, Meyer MB, Pike JW, Christakos S. Evidence for a role of prolactin in calcium homeostasis: regulation of intestinal transient receptor potential vanilloid type 6, intestinal calcium absorption, and the 25-hydroxyvitamin D(3) 1 $\alpha$  hydroxylase gene by prolactin. *Endocrinology.* 2010 Jul;151(7):2974–84.
41. Haussler MR, Jurutka PW, Mizwicki M, Norman AW. Vitamin D receptor (VDR)-

- mediated actions of  $1\alpha,25(\text{OH})_2$ vitamin D<sub>3</sub>: Genomic and non-genomic mechanisms. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2011;25(4):543–59.
42. Carlberg C, Campbell MJ. Vitamin D receptor signaling mechanisms: integrated actions of a well-defined transcription factor. *Steroids.* 2013 Feb;78(2):127–36.
  43. Pike JW, Wesley Pike J, Meyer MB, Benkusky NA, Lee SM, St. John H, et al. Genomic Determinants of Vitamin D-Regulated Gene Expression. In: *Vitamins & Hormones.* 2016. p. 21–44.
  44. Gröber U, Spitz J, Reichrath J, Kisters K, Holick MF. Vitamin D: Update 2013: From rickets prophylaxis to general preventive healthcare. *Dermatoendocrinol.* 2013 Jun 1;5(3):331–47.
  45. Hossein-nezhad A, Spira A, Holick MF. Influence of vitamin D status and vitamin D<sub>3</sub> supplementation on genome wide expression of white blood cells: a randomized double-blind clinical trial. *PLoS One.* 2013 Mar 20;8(3):e58725.
  46. Mizwicki MT, Norman AW. Vitamin D Sterol/Vitamin D Receptor Conformational Dynamics and Nongenomic Actions. In: *Vitamin D.* 2018. p. 269–92.
  47. Mizwicki MT, Norman AW. The vitamin D sterol-vitamin D receptor ensemble model offers unique insights into both genomic and rapid-response signaling. *Sci Signal.* 2009 Jun 16;2(75):re4.
  48. Bikle DD. Vitamin D and bone. *Curr Osteoporos Rep.* 2012 Jun;10(2):151–9.
  49. Fleet JC. Regulation of Intestinal Calcium and Phosphate Absorption. In: *Vitamin D.* 2018. p. 329–42.
  50. Bikle D. Vitamin D: Production, Metabolism, and Mechanisms of Action. In: De Groot LJ, Chrousos G, Dungan K, Feingold KR, Grossman A, Hershman JM, et al., editors. *Endotext.* South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2017.
  51. Christakos S, Lieben L, Masuyama R, Carmeliet G. Vitamin D endocrine system and the intestine. *Bonekey Rep.* 2014 Feb 5;3:496.
  52. Fukumoto S. [Current Topics on Vitamin D. Cross talks among vitamin D endocrine system, PTH and FGF23]. *Clin Calcium.* 2015 Mar;25(3):341–7.
  53. Hansen AK, Figenschau Y, Zubiaurre-Martinez I. Co-expression of  $1\alpha$ -hydroxylase and vitamin D receptor in human articular chondrocytes. *BMC Musculoskelet Disord* [Internet]. 2017;18(1). Available from: <http://dx.doi.org/10.1186/s12891-017-1791-y>
  54. Wang Y, Zhu J, DeLuca HF. Identification of the vitamin D receptor in osteoblasts and chondrocytes but not osteoclasts in mouse bone. *J Bone Miner Res.* 2014 Mar;29(3):685–92.
  55. Lieben L, Carmeliet G. Vitamin D signaling in osteocytes: Effects on bone and mineral homeostasis. *Bone.* 2013;54(2):237–43.

56. Fretz JA, Zella LA, Kim S, Shevde NK, Pike JW. 1,25-Dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> regulates the expression of low-density lipoprotein receptor-related protein 5 via deoxyribonucleic acid sequence elements located downstream of the start site of transcription. *Mol Endocrinol*. 2006 Sep;20(9):2215–30.
57. Arciero E, Biagini SA, Chen Y, Xue Y, Luiselli D, Tyler-Smith C, et al. Genes Regulated by Vitamin D in Bone Cells Are Positively Selected in East Asians. *PLoS One*. 2015 Dec 31;10(12):e0146072.
58. Bikle DD. Extraskelatal actions of vitamin D. *Ann N Y Acad Sci*. 2016 Jul;1376(1):29–52.
59. Vanherwegen A-S, Gysemans C, Mathieu C. Regulation of Immune Function by Vitamin D and Its Use in Diseases of Immunity. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2017 Dec;46(4):1061–94.
60. Ingraham BA, Bragdon B, Nohe A. Molecular basis of the potential of vitamin D to prevent cancer. *Curr Med Res Opin*. 2008 Jan;24(1):139–49.
61. Kallay E, Buburuzan L. Vitamin D Inflammation and Cancer. In: *Vitamin D*. 2018. p. 891–911.
62. Marcinkowska E, Wallace G, Brown G. The Use of 1 $\alpha$ ,25-Dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> as an Anticancer Agent. *Int J Mol Sci*. 2016;17(5):729.
63. Anagnostis P, Karras S, Goulis DG. Vitamin D in human reproduction: a narrative review. *Int J Clin Pract*. 2013 Mar;67(3):225–35.
64. Hammoud AO, Meikle AW, Peterson CM, Stanford J, Gibson M, Carrell DT. Association of 25-hydroxy-vitamin D levels with semen and hormonal parameters. *Asian J Androl*. 2012 Nov;14(6):855–9.
65. Bischoff-Ferrari HA, Dietrich T, Orav EJ, Hu FB, Zhang Y, Karlson EW, et al. Higher 25-hydroxyvitamin D concentrations are associated with better lower-extremity function in both active and inactive persons aged > or =60 y. *Am J Clin Nutr*. 2004 Sep;80(3):752–8.
66. Mitri J, Pittas AG. Vitamin D and diabetes. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2014 Mar;43(1):205–32.
67. Kuroda M, Sakaue H. [Role of vitamin D and calcium in obesity and type 2 diabetes]. *Clin Calcium*. 2016 Mar;26(3):349–54.
68. Stivelman E, Retnakaran R. Role of Vitamin D in the Pathophysiology and Treatment of Type 2 Diabetes. *Curr Diabetes Rev*. 2012;8(1):42–7.
69. Tarhouny SE, El Tarhouny S, Wassif GA, Taha IM. Role of vitamin D and its receptor in insulin resistance and risk of type 2 diabetes mellitus. *Prim Care Diabetes*. 2017;11:e7.
70. Hewison M. Vitamin D and the immune system: new perspectives on an old theme. *Rheum Dis Clin North Am*. 2012 Feb;38(1):125–39.

71. Wei R, Christakos S. Mechanisms Underlying the Regulation of Innate and Adaptive Immunity by Vitamin D. *Nutrients*. 2015;7(10):8251–60.
72. Adams JS, Hewison M. Unexpected actions of vitamin D: new perspectives on the regulation of innate and adaptive immunity. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab*. 2008 Feb;4(2):80–90.
73. Chiang K-C, Chen TC. The anti-cancer actions of vitamin D. *Anticancer Agents Med Chem*. 2013 Jan;13(1):126–39.
74. Endo I, Inoue D, Mitsui T, Umaki Y, Akaike M, Yoshizawa T, et al. Deletion of vitamin D receptor gene in mice results in abnormal skeletal muscle development with deregulated expression of myoregulatory transcription factors. *Endocrinology*. 2003 Dec;144(12):5138–44.
75. Shahbazi M, Jeddi-Tehrani M, Zareie M, Salek-Moghaddam A, Akhondi MM, Bahmanpoor M, et al. Expression profiling of vitamin D receptor in placenta, decidua and ovary of pregnant mice. *Placenta*. 2011 Sep;32(9):657–64.
76. Rojansky N, Benshushan A, Meirsdorf S, Lewin A, Laufer N, Safran A. Seasonal variability in fertilization and embryo quality rates in women undergoing IVF. *Fertil Steril*. 2000 Sep;74(3):476–81.
77. Lerchbaum E, Obermayer-Pietsch B. MECHANISMS IN ENDOCRINOLOGY: Vitamin D and fertility: a systematic review. *Eur J Endocrinol*. 2012;166(5):765–78.
78. Qiao J, Feng HL. Extra- and intra-ovarian factors in polycystic ovary syndrome: impact on oocyte maturation and embryo developmental competence. *Hum Reprod Update*. 2011 Jan;17(1):17–33.
79. Mahmoudi AR, Zarnani AH, Jeddi-Tehrani M, Katouzian L, Tavakoli M, Soltanghoraei H, et al. Distribution of vitamin D receptor and 1 $\alpha$ -hydroxylase in male mouse reproductive tract. *Reprod Sci*. 2013 Apr;20(4):426–36.
80. Blomberg Jensen M, Dissing S. Non-genomic effects of vitamin D in human spermatozoa. *Steroids*. 2012 Aug;77(10):903–9.
81. Pierrot-Deseilligny C, Souberbielle J-C. Vitamin D and multiple sclerosis: An update. *Mult Scler Relat Disord*. 2017 May;14:35–45.
82. Sundström P, Salzer J. Vitamin D and multiple sclerosis-from epidemiology to prevention. *Acta Neurol Scand*. 2015;132:56–61.
83. Ross GW, Webster Ross G, Petrovitch H, Abbott RD. Serum vitamin D and risk of Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2016;31(7):993–935.
84. Matchar DB, Chei C-L, Yin Z-X, Koh V, Chakraborty B, Shi X-M, et al. Vitamin D Levels and the Risk of Cognitive Decline in Chinese Elderly People: the Chinese Longitudinal Healthy Longevity Survey. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2016 Oct;71(10):1363–8.



85. Miller JW, Harvey DJ, Beckett LA, Green R, Farias ST, Reed BR, et al. Vitamin D Status and Rates of Cognitive Decline in a Multiethnic Cohort of Older Adults. *JAMA Neurol.* 2015 Nov;72(11):1295–303.
86. Mirhosseini N, Rainsbury J, Kimball SM. Vitamin D Supplementation, Serum 25(OH)D Concentrations and Cardiovascular Disease Risk Factors: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Cardiovasc Med.* 2018 Jul 12;5:87.
87. Manousopoulou A, Al-Daghri NM, Garbis SD, Chrousos GP. Vitamin D and cardiovascular risk among adults with obesity: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Clin Invest.* 2015 Oct;45(10):1113–26.
88. Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, Gordon CM, Hanley DA, Heaney RP, et al. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011 Jul;96(7):1911–30.
89. Holick MF. Deficiency of sunlight and vitamin D. *BMJ.* 2008;336(7657):1318–9.
90. Hilger J, Friedel A, Herr R, Rausch T, Roos F, Wahl DA, et al. A systematic review of vitamin D status in populations worldwide. *Br J Nutr.* 2013;111(01):23–45.
91. Puchoy RC. Sobre la prevalencia de hipovitaminosis D en Argentina. *Medicina.* 2015;75(3):183–6.
92. Oliveri B, Plantalech L, Bagur A, Wittich AC, Rovai G, Pusioli E, et al. High prevalence of vitamin D insufficiency in healthy elderly people living at home in Argentina. *Eur J Clin Nutr.* 2004;58(2):337–42.
93. Dawson-Hughes B, Mithal A, Bonjour J-P, Boonen S, Burckhardt P, Fuleihan GE-H, et al. IOF position statement: vitamin D recommendations for older adults. *Osteoporos Int.* 2010 Jul;21(7):1151–4.
94. Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, Gordon CM, Hanley DA, Heaney RP, et al. Evaluation, Treatment, and Prevention of Vitamin D Deficiency: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96(7):1911–30.
95. Bischoff-Ferrari HA. Optimal Serum 25-Hydroxyvitamin D Levels for Multiple Health Outcomes. In: *Sunlight, Vitamin D and Skin Cancer.* 2014. p. 500–25.
96. Ross AC, Catharine Ross A, Manson JE, Abrams SA, Aloia JF, Brannon PM, et al. The 2011 Report on Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D From the Institute of Medicine: What Clinicians Need to Know [Internet]. Vol. 66, *Obstetrical & Gynecological Survey.* 2011. p. 356–7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1097/ogx.0b013e31822c197a>
97. Holick MF. Vitamin D and Health: Evolution, Biologic Functions, and Recommended Dietary Intakes for Vitamin D. In: *Vitamin D.* 2010. p. 3–33.
98. Sohl E, de Jongh RT, Heymans MW, van Schoor NM, Lips P. Thresholds for

- Serum 25(OH)D Concentrations With Respect to Different Outcomes. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015 Jun;100(6):2480–8.
99. Lammert F. Faculty of 1000 evaluation for A Reverse J-Shaped Association Between Serum 25-Hydroxyvitamin D and Cardiovascular Disease Mortality: The CopD Study [Internet]. F1000 - Post-publication peer review of the biomedical literature. 2016. Available from: <http://dx.doi.org/10.3410/f.725366495.793521869>
  100. Varsavsky M, Alonso G, García-Martín A. Vitamina D: presente y futuro. *Rev Ordem Med.* 2014;214(7):396–402.
  101. Varsavsky M, Moreno PR, Fernández AB, Fernández IL, Gómez JMQ, Rubio VÁ, et al. Recomendaciones de vitamina D para la población general. *Endocrinología, Diabetes y Nutrición.* 2017;64:7–14.
  102. Hagenau T, Vest R, Gissel TN, Poulsen CS, Erlandsen M, Mosekilde L, et al. Global vitamin D levels in relation to age, gender, skin pigmentation and latitude: an ecologic meta-regression analysis. *Osteoporos Int.* 2009 Jan;20(1):133–40.
  103. Chirita-Emandi A, Socolov D, Haivas C, Calapiş A, Gheorghiu C, Puiu M. Vitamin D Status: A Different Story in the Very Young versus the Very Old Romanian Patients. *PLoS One.* 2015 May 29;10(5):e0128010.
  104. Holick MF, Chen TC. Vitamin D deficiency: a worldwide problem with health consequences. *Am J Clin Nutr.* 2008 Apr;87(4):1080S – 6S.
  105. Richard A, Rohrmann S, Quack Lötscher KC. Prevalence of Vitamin D Deficiency and Its Associations with Skin Color in Pregnant Women in the First Trimester in a Sample from Switzerland. *Nutrients [Internet].* 2017 Mar 10;9(3). Available from: <http://dx.doi.org/10.3390/nu9030260>
  106. Slominski A, Postlethwaite AE. Skin Under the Sun: When Melanin Pigment Meets Vitamin D. *Endocrinology.* 2015;156(1):1–4.
  107. Åkeson PK, Lind T, Hernell O, Silfverdal S-A, Öhlund I. Serum Vitamin D Depends Less on Latitude Than on Skin Color and Dietary Intake During Early Winter in Northern Europe. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2016 Apr;62(4):643–9.
  108. Harris SS, Soteriades E, Coolidge JAS, Mudgal S, Dawson-Hughes B. Vitamin D Insufficiency and Hyperparathyroidism in a Low Income, Multiracial, Elderly Population1. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000;85(11):4125–30.
  109. Leccia M-T. [Skin, sun exposure and vitamin D: facts and controversies]. *Ann Dermatol Venereol.* 2013 Mar;140(3):176–82.
  110. Bryant GA, Koenigsfeld CF, Lehman NP, Smith HL, Logemann CD, Phillips KT. A Retrospective Evaluation of Response to Vitamin D Supplementation in Obese Versus Nonobese Patients. *J Pharm Pract.* 2015 Dec;28(6):543–7.
  111. Camozzi V, Frigo AC, Zaninotto M, Sanguin F, Plebani M, Boscaro M, et al. 25-Hydroxycholecalciferol response to single oral cholecalciferol loading in the

- normal weight, overweight, and obese. *Osteoporos Int.* 2016 Aug;27(8):2593–602.
112. Pannu PK, Zhao Y, Soares MJ. Reductions in body weight and percent fat mass increase the vitamin D status of obese subjects: a systematic review and metaregression analysis. *Nutr Res.* 2016;36(3):201–13.
  113. Gilchrest BA. Sun exposure and vitamin D sufficiency. *Am J Clin Nutr.* 2008 Aug;88(2):570S – 577S.
  114. Kruavit A, Chailurkit L-O, Thakkinstian A, Sriphrapadang C, Rajatanavin R. Prevalence of vitamin D insufficiency and low bone mineral density in elderly Thai nursing home residents. *BMC Geriatr.* 2012 Sep 2;12:49.
  115. Belenchia AM, Tosh AK, Hillman LS, Peterson CA. Correcting vitamin D insufficiency improves insulin sensitivity in obese adolescents: a randomized controlled trial. *Am J Clin Nutr.* 2013 Apr;97(4):774–81.
  116. Khan H, Kunutsor S, Franco OH, Chowdhury R. Vitamin D, type 2 diabetes and other metabolic outcomes: a systematic review and meta-analysis of prospective studies. *Proc Nutr Soc.* 2013 Feb;72(1):89–97.
  117. Dawson-Hughes B, Mithal A, Bonjour J-P, Boonen S, Burckhardt P, Fuleihan GE-H, et al. IOF position statement: vitamin D recommendations for older adults. *Osteoporos Int.* 2010 Jul;21(7):1151–4.
  118. American Geriatrics Society Workgroup on Vitamin D Supplementation for Older Adults. Recommendations Abstracted from the American Geriatrics Society Consensus Statement on Vitamin D for Prevention of Falls and Their Consequences. *J Am Geriatr Soc.* 2013;62(1):147–52.
  119. Institute of Medicine. *Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D.* 2010.
  120. Wortsman J, Matsuoka LY, Chen TC, Lu Z, Holick MF. Decreased bioavailability of vitamin D in obesity. *Am J Clin Nutr.* 2000 Sep;72(3):690–3.
  121. Sanders KM, Stuart AL, Williamson EJ, Simpson JA, Kotowicz MA, Young D, et al. Annual high-dose oral vitamin D and falls and fractures in older women: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2010 May 12;303(18):1815–22.
  122. Autier P, Gandini S, Mullie P. A systematic review: influence of vitamin D supplementation on serum 25-hydroxyvitamin D concentration. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012 Aug;97(8):2606–13.
  123. Pludowski P, Holick MF, Pilz S, Wagner CL, Hollis BW, Grant WB, et al. Vitamin D effects on musculoskeletal health, immunity, autoimmunity, cardiovascular disease, cancer, fertility, pregnancy, dementia and mortality—A review of recent evidence. *Autoimmun Rev.* 2013;12(10):976–89.
  124. Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, Gordon CM, Hanley DA, Heaney RP, et al. Evaluation, Treatment, and Prevention of Vitamin D Deficiency: an

- Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96(7):1911–30.
125. Gómez de Tejada Romero MJ, Sosa Henríquez M, del Pino Montes J, Jodar Gimeno E, Quesada Gómez JM, Cancelo Hidalgo MJ, et al. Documento de posición sobre las necesidades y niveles óptimos de vitamina D Sociedad Española de Investigación Ósea y del Metabolismo Mineral (SEIOMM) y Sociedades afines. *Revista de Osteoporosis y Metabolismo Mineral.* 2011;3(1):53–64.
  126. American Diabetes Association. 10. Microvascular Complications and Foot Care: Standards of Medical Care in Diabetes-2018. *Diabetes Care.* 2018 Jan;41(Suppl 1):S105–18.
  127. American Diabetes Association. 9. Cardiovascular Disease and Risk Management: Standards of Medical Care in Diabetes-2018. *Diabetes Care.* 2018 Jan;41(Suppl 1):S86–104.
  128. American Diabetes Association. 3. Comprehensive Medical Evaluation and Assessment of Comorbidities: Standards of Medical Care in Diabetes-2018. *Diabetes Care.* 2018 Jan;41(Suppl 1):S28–37.
  129. Website [Internet]. [cited 2018 Dic 27]. Available from: International Diabetes Federation 2017. IDF Diabetes Atlas Eighth Edition. [www.diabetesatlas.org](http://www.diabetesatlas.org)
  130. Factores de riesgo [Internet]. [cited 2017 Mar 27]. Available from: [www.msal.gov.ar/ent/index.php/vigilancia/areas-de-vigilancia/factores-de-riesgo](http://www.msal.gov.ar/ent/index.php/vigilancia/areas-de-vigilancia/factores-de-riesgo)
  131. Slimel MR, Coppolillo FE, Masi JD, Mendoza SM, Tannuri J. Epidemiología de la diabetes en Argentina. *Avances en Diabetología.* 2010;26(2):101–6.
  132. Piaggese A, Abbruzzese L, Coppelli A, Iacopi E, Riitano N, Goretti C. The Organization of Care for the Diabetic Foot Syndrome: A Time-Dependent Network. In: *Frontiers in Diabetes.* 2017. p. 83–96.
  133. M. OP, S. NR. PIE DIABÉTICO: ¿PODEMOS PREVENIRLO? *Revista Médica Clínica Las Condes.* 2016;27(2):227–34.
  134. Bakker K, Apelqvist J, Lipsky BA, Van Netten JJ, International Working Group on the Diabetic Foot. The 2015 IWGDF guidance documents on prevention and management of foot problems in diabetes: development of an evidence-based global consensus. *Diabetes Metab Res Rev.* 2016 Jan;32 Suppl 1:2–6.
  135. Boulton AJM, Armstrong DG, Kirsner RS, Attinger CE, Lavery LA, Lipsky BA, et al. *Diagnosis and Management of Diabetic Foot Complications.* Arlington (VA): American Diabetes Association; 2019.
  136. Website [Internet]. [cited 2017 Mar 27]. Available from: [http://www.msal.gov.ar/images/stories/bes/graficos/0000000540cnt-2014-08\\_Resolucion1156-2014-Diabetes.pdf](http://www.msal.gov.ar/images/stories/bes/graficos/0000000540cnt-2014-08_Resolucion1156-2014-Diabetes.pdf)
  137. Volmer-Thole M, Lobmann R. Neuropathy and Diabetic Foot Syndrome. *Int J*

- Mol Sci [Internet]. 2016 Jun 10;17(6). Available from: <http://dx.doi.org/10.3390/ijms17060917>
138. Yazdanpanah L. Literature review on the management of diabetic foot ulcer. *World J Diabetes*. 2015;6(1):37.
  139. Ortegon MM, Redekop WK, Niessen LW. Cost-Effectiveness of Prevention and Treatment of the Diabetic Foot: A Markov analysis. *Diabetes Care*. 2004;27(4):901–7.
  140. Padrós Sánchez C, Sánchez CP, de Barcelona U, Regla CM, Lecomte IB. Pie diabético: la importancia de un diagnóstico precoz. *Más dermatología*. 2016;(25):30–4.
  141. A.L. Calle Pascual y cols. Técnicas de exploración de la sensibilidad en la patología del pie. *Av Diabetol*. 2006;(22):42-49.
  142. Kasznicki J. State of the art papers Advances in the diagnosis and management of diabetic distal symmetric polyneuropathy. *Arch Med Sci*. 2014;2:345–54.
  143. Vázquez San Miguel F, Mauricio Puente D, Viadé Julià J. Neuropatía diabética y pie diabético. *Medicine - Programa de Formación Médica Continuada Acreditado*. 2016;12(17):971–81.
  144. Tesfaye S, Selvarajah D. Advances in the epidemiology, pathogenesis and management of diabetic peripheral neuropathy. *Diabetes Metab Res Rev*. 2012 Feb;28 Suppl 1:8–14.
  145. Guía práctica en el manejo de la polineuropatía diabética NEURALAD 2010 [Internet]. [cited 2018 May 27]. Available from: [http://alad-americalatina.org/wp-content/uploads/2016/10/Polineuropatia\\_diabetica\\_2010.pdf](http://alad-americalatina.org/wp-content/uploads/2016/10/Polineuropatia_diabetica_2010.pdf)
  146. Han SH, Park JW. Diabetic and sympathetic influences on the water permeability barrier function of human skin as measured using transepidermal water loss: A case-control study. *Medicine*. 2017 Nov;96(45):e8611.
  147. Papanas N, Maltezos E. Etiology, pathophysiology and classifications of the diabetic Charcot foot. *Diabet Foot Ankle*. 2013;4(1):20872.
  148. Chaplin S. ADA position statement on diabetic neuropathy. *Prescriber*. 2017;28(4):39–40.
  149. Boulton AJM. The Pathway to Foot Ulceration in Diabetes. *Med Clin North Am*. 2013;97(5):775–90.
  150. Amin N, Doupis J. Diabetic foot disease: From the evaluation of the “foot at risk” to the novel diabetic ulcer treatment modalities. *World J Diabetes*. 2016;7(7):153.
  151. Hinchliffe RJ, Brownrigg JRW, Apelqvist J, Boyko EJ, Fitridge R, Mills JL, et al. IWGDF guidance on the diagnosis, prognosis and management of peripheral

- artery disease in patients with foot ulcers in diabetes. *Diabetes Metab Res Rev*. 2016 Jan;32 Suppl 1:37–44.
152. McDermott MM, Greenland P, Liu K, Guralnik JM, Criqui MH, Dolan NC, et al. Leg symptoms in peripheral arterial disease: associated clinical characteristics and functional impairment. *JAMA*. 2001 Oct 3;286(13):1599–606.
  153. Prompers L, Huijberts M, Apelqvist J, Jude E, Piaggese A, Bakker K, et al. High prevalence of ischaemia, infection and serious comorbidity in patients with diabetic foot disease in Europe. Baseline results from the Eurodiale study. *Diabetologia*. 2007 Jan;50(1):18–25.
  154. Rajendran P, Rengarajan T, Thangavel J, Nishigaki Y, Sakthisekaran D, Sethi G, et al. The vascular endothelium and human diseases. *Int J Biol Sci*. 2013 Nov 9;9(10):1057–69.
  155. Gimbrone MA Jr, García-Cardena G. Endothelial Cell Dysfunction and the Pathobiology of Atherosclerosis. *Circ Res*. 2016 Feb 19;118(4):620–36.
  156. Rajendran P, Rengarajan T, Thangavel J, Nishigaki Y, Sakthisekaran D, Sethi G, et al. The vascular endothelium and human diseases. *Int J Biol Sci*. 2013 Nov 9;9(10):1057–69.
  157. Gimbrone MA Jr, García-Cardena G. Endothelial Cell Dysfunction and the Pathobiology of Atherosclerosis. *Circ Res*. 2016 Feb 19;118(4):620–36.
  158. Portilla EC, Muñoz W, Sierra CH. Genes y variantes polimórficas asociadas a la enfermedad cardiovascular [Internet]. Vol. 21, *Revista Colombiana de Cardiología*. 2014. p. 318–26. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.rccar.2014.09.003>
  159. Paneni F, Beckman JA, Creager MA, Cosentino F. Diabetes and vascular disease: pathophysiology, clinical consequences, and medical therapy: part I. *Eur Heart J*. 2013 Aug;34(31):2436–43.
  160. Pong T, Huang PL. Effects of Nitric Oxide on Atherosclerosis. In: *Atherosclerosis*. 2015. p. 353–64.
  161. Steinberg H, Baron A. Vascular function, insulin resistance and fatty acids. *Diabetologia*. 2002;45(5):623–34.
  162. Napoli C, Ignarro LJ. Nitric oxide and pathogenic mechanisms involved in the development of vascular diseases. *Arch Pharm Res*. 2009 Aug;32(8):1103–8.
  163. Kalani M. The importance of endothelin-1 for microvascular dysfunction in diabetes. *Vasc Health Risk Manag*. 2008;4(5):1061–8.
  164. Bleda S, de Haro J, Varela C, Esparza L, Rodriguez J, Acin F. Improving Total-Cholesterol/HDL-Cholesterol Ratio Results in an Endothelial Dysfunction Recovery in Peripheral Artery Disease Patients. *Cholesterol*. 2012;2012:1–6.
  165. Abdellaoui A, Al-Khaffaf H. C-Reactive Protein (CRP) as a Marker in

- Peripheral Vascular Disease. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2007;34(1):18–22.
166. Van der Vorst EPC, de Jong RJ, Donners MMPC. Message in a Microbottle: Modulation of Vascular Inflammation and Atherosclerosis by Extracellular Vesicles. *Front Cardiovasc Med.* 2018 Jan 22;5:2.
  167. Geng Y-J. Progression of Atheroma: A Struggle Between Death and Procreation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2002;22(9):1370–80.
  168. Pechlivani N, Ajjan RA. Thrombosis and Vascular Inflammation in Diabetes: Mechanisms and Potential Therapeutic Targets. *Front Cardiovasc Med.* 2018 Jan 19;5:1.
  169. Sultan M, Twito O, Tohami T, Ramati E, Neumark E, Rashid G. Vitamin D diminishes the high platelet aggregation of type 2 diabetes mellitus patients. *Platelets.* 2018 Jan 9;1–6.
  170. Treat-Jacobson D, Eileen Walsh M. 2016 ACC/AHA Guideline on the Management of Patients with Lower Extremity Peripheral Artery Disease: Process and Outcomes. *J Vasc Nurs.* 2017;35(2):116.
  171. Aboyans V, Ricco J-B, Bartelink M-LEL, Björck M, Brodmann M, Cohnert T, et al. 2017 ESC Guidelines on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases, in collaboration with the European Society for Vascular Surgery (ESVS): Document covering atherosclerotic disease of extracranial carotid and vertebral, mesenteric, renal, upper and lower extremity arteries Endorsed by: the European Stroke Organization (ESO) The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Society for Vascular Surgery (ESVS). *Eur Heart J* [Internet]. 2017 Aug 26; Available from: <http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehx095>
  172. Henni S, Gabory G, Abraham P. Peripheral Artery Disease Symptomatology and Ischemia. *Nurs Res.* 2018;67(1):3–5.
  173. Schorr EN, Treat-Jacobson D, Lindquist R. The Relationship Between Peripheral Artery Disease Symptomatology and Ischemia. *Nurs Res.* 2017;66(5):378–87.
  174. Dandona P. Inflammation: the link between insulin resistance, obesity and diabetes. *Trends Immunol.* 2004;25(1):4–7.
  175. Ahdal1 J, Ahdal J, Biochemistry D of, Government Medical College, Kozhikode, Kerala, et al. Vitamin D Status and Glycemic Control in Type 2 Diabetes Mellitus. *Med Sci Monit* [Internet]. 2017;5(10). Available from: <http://dx.doi.org/10.18535/jmscr/v5i10.189>
  176. Al Agha AE, Ahmad IA. Association among Vitamin D Deficiency, Type 1 Diabetes Mellitus and Glycemic Control. *J Diabetes Metab* [Internet]. 2015;06(09). Available from: <http://dx.doi.org/10.4172/2155-6156.1000594>
  177. Sur A, Priya G. Association of serum Vitamin D level with Glycemic Status in

- Patients of Type 2 Diabetes Mellitus. *Endocrinology & Metabolic Syndrome* [Internet]. 2017;06(03). Available from: <http://dx.doi.org/10.4172/2161-1017.1000268>
178. Bland R, Markovic D, Hills CE, Hughes SV, Chan SLF, Squires PE, et al. Expression of 25-hydroxyvitamin D3-1alpha-hydroxylase in pancreatic islets. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2004 May;89-90(1-5):121–5.
  179. Hummel D, Aggarwal A, Borka K, Bajna E, Kállay E, Horváth HC. The vitamin D system is deregulated in pancreatic diseases. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2014 Oct;144 Pt B:402–9.
  180. Neelankal John A, Jiang F-X. An overview of type 2 diabetes and importance of vitamin D3-vitamin D receptor interaction in pancreatic  $\beta$ -cells. *J Diabetes Complications* [Internet]. 2017 Dec 14; Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jdiacomp.2017.12.002>
  181. Takiishi T, Van Belle T, Gysemans C, Mathieu C. Effects of vitamin D on antigen-specific and non-antigen-specific immune modulation: relevance for type 1 diabetes. *Pediatr Diabetes*. 2012;14(2):81–9.
  182. Hewison M. Vitamin D and Innate and Adaptive Immunity. In: *Vitamins & Hormones*. 2011. p. 23–62.
  183. Mohr SB, Garland CF, Gorham ED, Garland FC. The association between ultraviolet B irradiance, vitamin D status and incidence rates of type 1 diabetes in 51 regions worldwide. *Diabetologia*. 2008 Aug;51(8):1391–8.
  184. Riaz S, Malcangio M, Miller M, Tomlinson DR. A vitamin D(3) derivative (CB1093) induces nerve growth factor and prevents neurotrophic deficits in streptozotocin-diabetic rats. *Diabetologia*. 1999 Nov;42(11):1308–13.
  185. Jehan F, Neveu I, Barbot N, Binderup L, Brachet P, Wion D. MC903, an analogue of 1,25-dihydroxyvitamin D3, increases the synthesis of nerve growth factor. *Eur J Pharmacol*. 1991 Oct 14;208(2):189–91.
  186. Ito S, Ohtsuki S, Nezu Y, Koitabashi Y, Murata S, Terasaki T.  $1\alpha,25$ -Dihydroxyvitamin D3 enhances cerebral clearance of human amyloid- $\beta$  peptide(1-40) from mouse brain across the blood-brain barrier. *Fluids Barriers CNS*. 2011 Jul 8;8:20.
  187. Neveu I, Naveilhan P, Jehan F, Baudet C, Wion D, De Luca HF, et al. 1,25-dihydroxyvitamin D3 regulates the synthesis of nerve growth factor in primary cultures of glial cells. *Brain Res Mol Brain Res*. 1994 Jul;24(1-4):70–6.
  188. Musiol IM, Feldman D. 1,25-dihydroxyvitamin D3 induction of nerve growth factor in L929 mouse fibroblasts: effect of vitamin D receptor regulation and potency of vitamin D3 analogs. *Endocrinology*. 1997 Jan;138(1):12–8.
  189. Leininger GM, Vincent AM, Feldman EL. The role of growth factors in diabetic peripheral neuropathy. *J Peripher Nerv Syst*. 2004 Mar;9(1):26–53.



190. Aloe L, Rocco ML, Bianchi P, Manni L. Nerve growth factor: from the early discoveries to the potential clinical use. *J Transl Med.* 2012 Nov 29;10:239.
191. Brown J, Bianco JI, McGrath JJ, Eyles DW. 1,25-dihydroxyvitamin D3 induces nerve growth factor, promotes neurite outgrowth and inhibits mitosis in embryonic rat hippocampal neurons. *Neurosci Lett.* 2003 Jun 5;343(2):139–43.
192. Naveilhan P, Neveu I, Wion D, Brachet P. 1,25-Dihydroxyvitamin D3, an inducer of glial cell line-derived neurotrophic factor. *Neuroreport.* 1996 Sep 2;7(13):2171–5.
193. Pertile RAN, Cui X, Hammond L, Eyles DW. Vitamin D regulation of GDNF/Ret signaling in dopaminergic neurons. *FASEB J.* 2017 Oct 10;fj201700713R.
194. Gaddipati VC, Bailey BA, Kuriacose R, Copeland RJ, Manning T, Peiris AN. The relationship of vitamin D status to cardiovascular risk factors and amputation risk in veterans with peripheral arterial disease. *J Am Med Dir Assoc.* 2011 Jan;12(1):58–61.
195. Melamed ML, Muntner P, Michos ED, Uribarri J, Weber C, Sharma J, et al. Serum 25-hydroxyvitamin D levels and the prevalence of peripheral arterial disease: results from NHANES 2001 to 2004. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2008 Jun;28(6):1179–85.
196. Reis JP, Michos ED, von Mühlen D, Miller ER 3rd. Differences in vitamin D status as a possible contributor to the racial disparity in peripheral arterial disease. *Am J Clin Nutr.* 2008 Dec;88(6):1469–77.
197. Bennett AL, Lavie CJ. Vitamin D Metabolism and the Implications for Atherosclerosis. In: *Advances in Experimental Medicine and Biology.* 2017. p. 185–92.
198. Wang TJ. Vitamin D and Cardiovascular Disease. *Annu Rev Med.* 2016;67:261–72.
199. Li YC. Discovery of Vitamin D Hormone as a Negative Regulator of the Renin-Angiotensin System. *Clin Chem.* 2013;60(3):561–2.
200. Vanhoutte PM, Shimokawa H, Feletou M, Tang EHC. Endothelial dysfunction and vascular disease - a 30th anniversary update. *Acta Physiol.* 2017 Jan;219(1):22–96.
201. Kassi E, Adamopoulos C, Basdra EK, Papavassiliou AG. Role of vitamin D in atherosclerosis. *Circulation.* 2013 Dec 3;128(23):2517–31.
202. Chen S, Law CS, Gardner DG. Vitamin D-dependent suppression of endothelin-induced vascular smooth muscle cell proliferation through inhibition of CDK2 activity. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2010 Feb 15;118(3):135–41.
203. Riek AE, Oh J, Bernal-Mizrachi C. 1,25(OH)<sub>2</sub> vitamin D suppresses macrophage migration and reverses atherogenic cholesterol metabolism in type

- 2 diabetic patients. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2013 Jul;136:309–12.
204. Mascitelli L, Goldstein MR, Grant WB. Does vitamin D have a role in reducing the risk of peripheral artery disease? *Mayo Clin Proc.* 2010 Nov;85(11):1058–9; author reply 1059–60.
205. Bozic M, Álvarez Á, de Pablo C, Sanchez-Niño M-D, Ortiz A, Dolcet X, et al. Impaired Vitamin D Signaling in Endothelial Cell Leads to an Enhanced Leukocyte-Endothelium Interplay: Implications for Atherosclerosis Development. *PLoS One.* 2015 Aug 31;10(8):e0136863.
206. Selvaraj AD. Vitamin D and Severe Peripheral Arterial Disease: Is There a Reason for Concern? *J Vasc Surg.* 2015;61(6):83S.
207. Bikle DD, Teichert A, Arnold LA, Uchida Y, Elias PM, Oda Y. Differential regulation of epidermal function by VDR coactivators. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2010 Jul;121(1-2):308–13.
208. Russell M. Assessing the Relationship between Vitamin D3 and Stratum Corneum Hydration for the Treatment of Xerotic Skin. *Nutrients.* 2012;4(12):1213–8.
209. Reichrath J, Schuler CH, Seifert M, Zouboulis CH, Tilgen W. The vitamin D endocrine system of human sebocytes. *Exp Dermatol.* 2008;15(8):643–8.
210. Oda Y, Uchida Y, Moradian S, Crumrine D, Elias PM, Bikle DD. Vitamin D receptor and coactivators SRC2 and 3 regulate epidermis-specific sphingolipid production and permeability barrier formation. *J Invest Dermatol.* 2009 Jun;129(6):1367–78.
211. Schaubert J, Dorschner RA, Coda AB, Büchau AS, Liu PT, Kiken D, et al. Injury enhances TLR2 function and antimicrobial peptide expression through a vitamin D-dependent mechanism. *J Clin Invest.* 2007 Mar;117(3):803–11.
212. Weber G, Heilborn JD, Chamorro Jimenez CI, Hammarsjo A, Törmä H, Stahle M. Vitamin D induces the antimicrobial protein hCAP18 in human skin. *J Invest Dermatol.* 2005 May;124(5):1080–2.
213. Edfeldt K, Liu PT, Chun R, Fabri M, Schenk M, Wheelwright M, et al. T-cell cytokines differentially control human monocyte antimicrobial responses by regulating vitamin D metabolism. *Proceedings of the National Academy of Sciences.* 2010;107(52):22593–8.
214. Cao X, Wang Y, Wu C, Li X, Fu Z, Yang M, et al. Cathelicidin-OA1, a novel antioxidant peptide identified from an amphibian, accelerates skin wound healing. *Sci Rep.* 2018 Jan 17;8(1):943.
215. Duplantier AJ, van Hoek ML. The Human Cathelicidin Antimicrobial Peptide LL-37 as a Potential Treatment for Polymicrobial Infected Wounds. *Front Immunol.* 2013 Jul 3;4:143.
216. Gomes A, Teixeira C, Ferraz R, Prudêncio C, Gomes P. Wound-Healing

- Peptides for Treatment of Chronic Diabetic Foot Ulcers and Other Infected Skin Injuries. *Molecules* [Internet]. 2017 Oct 18;22(10). Available from: <http://dx.doi.org/10.3390/molecules22101743>
217. Agier J, Efenberger M, Brzezińska-Błaszczyk E. Cathelicidin impact on inflammatory cells. *Cent Eur J Immunol*. 2015 Aug 3;40(2):225–35.
  218. Koczulla R, Bals R. Cathelicidin Antimicrobial Peptides Modulate Angiogenesis. In: *Therapeutic Neovascularization—Quo Vadis?* p. 191–6.
  219. Standards of Medical Care in Diabetes—2016 Abridged for Primary Care Providers. *Clin Diabetes*. 2016;34(1):3–21.
  220. Lavie CJ, Lee JH, Milani RV. Vitamin D and cardiovascular disease will it live up to its hype? *J Am Coll Cardiol*. 2011 Oct 4;58(15):1547–56.
  221. Płudowski P, Karczmarewicz E, Bayer M, Carter G, Chlebna-Sokół D, Czech-Kowalska J, et al. Practical guidelines for the supplementation of vitamin D and the treatment of deficits in Central Europe - recommended vitamin D intakes in the general population and groups at risk of vitamin D deficiency. *Endokrynol Pol*. 2013;64(4):319–27.
  222. Ahmadiéh H, Azar ST, Lakkis N, Arabi A. Hypovitaminosis d in patients with type 2 diabetes mellitus: a relation to disease control and complications. *ISRN Endocrinol*. 2013 Oct 22;2013:641098.
  223. Usluogullari CA, Balkan F, Caner S, Ucler R, Kaya C, Ersoy R, et al. The relationship between microvascular complications and vitamin D deficiency in type 2 diabetes mellitus. *BMC Endocr Disord*. 2015 Jun 25;15:33.
  224. Hachisuka K, Okazaki T, Ogata H. Self-rating Barthel Index Compatible with the Original Barthel Index and the Functional Independence Measure Motor Score. *J UOEH*. 1997;19(2):107–21.
  225. Cid-Ruzafa J, Damián-Moreno J. Valoración de la discapacidad física: el índice de Barthel. *Revista Española de Salud Pública*. 1997;71(2):127–37.
  226. Ibrahim A. IDF Clinical Practice Recommendation on the Diabetic Foot: A guide for healthcare professionals. *Diabetes Res Clin Pract*. 2017 May;127:285–7.
  227. Resources and tools [Internet]. [cited 2018 Jul 20]. Available from: <https://www.idf.org/our-activities/advocacy-awareness/resources-and-tools/119:idf-clinical-practice-recommendations-on-diabetic-foot-2017.html>
  228. Dias L, Nienov O, Parisi M, Schmid H. Sensitivity and specificity of neuropathy diabetes score, neuropathy symptoms score, diabetic neuropathy score and esthesiometry compared with the gold standards Michigan neuropathy screening instrument (MNSI) and Beck depression inventory (BDI). *Diabetol Metab Syndr*. 2015;7(Suppl 1):A199.
  229. Weintrob N, Amitay I, Lilos P, Shalitin S, Lazar L, Josefsberg Z. Bedside

- neuropathy disability score compared to quantitative sensory testing for measurement of diabetic neuropathy in children, adolescents, and young adults with type 1 diabetes. *J Diabetes Complications*. 2007;21(1):13–9.
230. Nienov O, Dias L, Parisi M, Schmid H. Sensitivity, specificity, positive predictive value, negative predictive value and accuracy of neuropathy diabetes score (NDS) compared with the Michigan neuropathy screening instrument (MNSI). *Diabetol Metab Syndr*. 2015;7(Suppl 1):A196.
231. A Chawla, G Bhasin, R Chawla. Validation Of Neuropathy Symptoms Score (NSS) And Neuropathy Disability Score (NDS ) In The Clinical Diagnosis Of Peripheral Neuropathy In Middle Aged People With Diabetes [Internet]. [cited 2017 Mar 30]. Available from: <https://print.ispub.com/api/0/ispub-article/1517>
232. Schaper NC, Van Netten JJ, Apelqvist J, Lipsky BA, Bakker K, on behalf of the International Working Group on the Diabetic Foot (IWGDF). Prevention and management of foot problems in diabetes: a Summary Guidance for Daily Practice 2015, based on the IWGDF Guidance Documents. *Diabetes Metab Res Rev*. 2016;32:7–15.
233. Crawford F, Welch K, Andras A, Chappell FM. Ankle brachial index for the diagnosis of lower limb peripheral arterial disease. In: *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2016.
234. Bailey MA, Griffin KJ, Scott DJA. Clinical assessment of patients with peripheral arterial disease. *Semin Intervent Radiol*. 2014 Dec;31(4):292–9.
235. Afzal S, Bojesen SE, Nordestgaard BG. Low 25-hydroxyvitamin D and risk of type 2 diabetes: a prospective cohort study and metaanalysis. *Clin Chem*. 2013 Feb;59(2):381–91.
236. Forouhi NG, Ye Z, Rickard AP, Khaw KT, Luben R, Langenberg C, et al. Circulating 25-hydroxyvitamin D concentration and the risk of type 2 diabetes: results from the European Prospective Investigation into Cancer (EPIC)-Norfolk cohort and updated meta-analysis of prospective studies. *Diabetologia*. 2012;55(8):2173–82.
237. Xu C, Ma H-H, Wang Y. Maternal Early Pregnancy Plasma Concentration of 25-Hydroxyvitamin D and Risk of Gestational Diabetes Mellitus. *Calcif Tissue Int* [Internet]. 2017 Oct 22; Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s00223-017-0346-4>
238. Serum 25-hydroxyvitamin D and risk of type 2 diabetes in older adults. *Medicine* . 2018;97(4):e9788.
239. Gagnon C, Lu ZX, Magliano DJ, Dunstan DW, Shaw JE, Zimmet PZ, et al. Serum 25-hydroxyvitamin D, calcium intake, and risk of type 2 diabetes after 5 years: results from a national, population-based prospective study (the Australian Diabetes, Obesity and Lifestyle study). *Diabetes Care*. 2011 May;34(5):1133–8.
240. de Oliveira VRLS, Domingueti CP. Association of vitamin D deficiency and

- type 1 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *Int J Diabetes Dev Ctries*. 2018;38(3):280–8.
241. Majeed Babar MZ, Zafar Majeed Babar M, Hussain M, Manzur A. TYPE 2 DIABETES; EFFICACY OF VITAMIN D SUPPLEMENTATION ON GLYCEMIC CONTROL IN TYPE 2 DIABETIC PATIENTS. *THE PROFESSIONAL MEDICAL JOURNAL*. 2017;24(06):899–903.
242. Sun X, Cao Z-B, Tanisawa K, Ito T, Oshima S, Higuchi M. Vitamin D supplementation reduces insulin resistance in Japanese adults: a secondary analysis of a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Nutr Res*. 2016 Oct;36(10):1121–9.
243. Mitri J, Muraru MD, Pittas AG. Vitamin D and type 2 diabetes: a systematic review. *Eur J Clin Nutr*. 2011 Sep;65(9):1005–15.
244. Pittas AG, Lau J, Hu FB, Dawson-Hughes B. The role of vitamin D and calcium in type 2 diabetes. A systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007 Jun;92(6):2017–29.
245. Li X, Liu Y, Zheng Y, Wang P, Zhang Y. The Effect of Vitamin D Supplementation on Glycemic Control in Type 2 Diabetes Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutrients*. 2018;10(3):375.
246. Tahrani AA, Ball A, Shepherd L, Rahim A, Jones AF, Bates A. The prevalence of vitamin D abnormalities in South Asians with type 2 diabetes mellitus in the UK. *Int J Clin Pract*. 2010 Feb;64(3):351–5.
247. Fassi J, Furci A, Picasso MF, Glerean M, Camera L, Plantalech L. Seasonal variations of 25-hydroxyvitamin d in young and old people in Buenos Aires [Internet]. Vol. 29, *Bone*. 2001. p. 310. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/s8756-3282\(01\)00562-2](http://dx.doi.org/10.1016/s8756-3282(01)00562-2)
248. Soderstrom LH, Johnson SP, Diaz VA, Mainous AG. Association between vitamin D and diabetic neuropathy in a nationally representative sample: results from 2001-2004 NHANES. *Diabet Med*. 2011;29(1):50–5.
249. Shehab D, Al-Jarallah K, Mojiminiyi OA, Al Mohamedy H, Abdella NA. Does Vitamin D deficiency play a role in peripheral neuropathy in Type 2 diabetes? *Diabet Med*. 2012 Jan;29(1):43–9.
250. Shehab D, Al-Jarallah K, Abdella N, Mojiminiyi OA, Al Mohamedy H. Prospective Evaluation of the Effect of Short-Term Oral Vitamin D Supplementation on Peripheral Neuropathy in Type 2 Diabetes Mellitus. *Med Princ Pract*. 2015;24(3):250–6.
251. Lv WS, Zhao WJ, Gong SL, Fang DD, Wang B, Fu ZJ, et al. Serum 25-hydroxyvitamin D levels and peripheral neuropathy in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *J Endocrinol Invest*. 2015 May;38(5):513–8.
252. Skalli S, Muller M, Pradines S, Halimi S, Wion-Barbot N. Vitamin D deficiency

- and peripheral diabetic neuropathy. *Eur J Intern Med.* 2012 Mar;23(2):e67–8.
253. Alamdari A, Mozafari R, Tafakhori A, Faghihi-Kashani S, Hafezi-Nejad N, Sheikhbahaei S, et al. An inverse association between serum vitamin D levels with the presence and severity of impaired nerve conduction velocity and large fiber peripheral neuropathy in diabetic subjects. *Neurol Sci.* 2015 Jul;36(7):1121–6.
254. Shillo P, Selvarajah D, Greig M, Gandhi R, Rao G, Wilkinson ID, et al. Reduced vitamin D levels in painful diabetic peripheral neuropathy. *Diabet Med* [Internet]. 2018 Aug 13; Available from: <http://dx.doi.org/10.1111/dme.13798>
255. Jalili A, Bahrabadi M, Zare S. Prevalence of Vitamin D Deficiency in Nonspecific Musculoskeletal Pain. *Shafa Orthopedic Journal* [Internet]. 2015;2(4). Available from: <http://dx.doi.org/10.17795/soj-4052>
256. Baykara B, Dilek B, Nas K, Ali Ulu M, Batmaz İ, Çağlayan M, et al. Vitamin D Levels and Related Factors in Patients with Chronic Nonspecific Low Back Pain. *J Musculoskelet Pain.* 2014;22(2):160–9.
257. McCarty D, Reddy, Kim, Marino, Keigley, Cohen S. Nonspecific pain is a marker for hypovitaminosis D in patients undergoing evaluation for sleep disorders: a pilot study. *Nat Sci Sleep.* 2013;37.
258. Bell DSH. Reversal of the Symptoms of Diabetic Neuropathy through Correction of Vitamin D Deficiency in a Type 1 Diabetic Patient. *Case Rep Endocrinol.* 2012;2012:1–3.
259. Lee P, Chen R. Vitamin D as an analgesic for patients with type 2 diabetes and neuropathic pain. *Arch Intern Med.* 2008 Apr 14;168(7):771–2.
260. Jung C-H, Jung S-H, Kim K-J, Kim B-Y, Kim C-H, Kang S-K, et al. The relationship between vitamin D status and cardiac autonomic neuropathy in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diab Vasc Dis Res.* 2015 Sep;12(5):342–51.
261. Maser RE, Lenhard MJ, Pohlig RT. Vitamin D Insufficiency is Associated with Reduced Parasympathetic Nerve Fiber Function in Type 2 Diabetes. *Endocr Pract.* 2015 Feb;21(2):174–81.

# Anexos

Tabla 14. Cronograma de actividades.

Meses \ Actividades	Mar-May 2017	Jun-Ago 2017	Sep - Nov 2017	Dic 2017 - Ene 2018	Feb- Abril 2018	May -Jul 2018	Ago-Oct 2018	Nov 2018- Feb 2019	Feb-May 2019	Jun-Jul 2019
Selección de tema	■									
Búsqueda y lectura bibliográfica	■	■								
Introducción		■	■							
Pregunta de investigación		■	■							
Objetivo de investigación		■	■							
Hipótesis		■	■							
Diseño/ metodología			■	■						
Entrega de plan para revisión				■						
Entrega de plan a DCS				■						
Ampliación de marco teórico					■	■				
Recolección de datos					■	■	■			
Análisis e interpretación de datos							■	■		
Revisión de la tesis por los directores y corrección								■	■	
Entrega de la tesis										■





Figura 23. Historia clínica de pie diabético informatizada (SAMENUT)  
<https://samenut.com.ar>

Fecha:*	17-12-2018 [17-12-2018]	Protocolo:	<input type="checkbox"/>
Mayor de 60 años	<input type="checkbox"/>	Evolución DBT:	<input type="text"/> años
Escolaridad Baja	<input type="checkbox"/>	Sexo Masculino	<input type="checkbox"/>
Vive solo	<input type="checkbox"/>	Bajo Ingreso Económico	<input type="checkbox"/>
Alcoholismo	<input type="checkbox"/>	Dism. Visión	<input type="checkbox"/>
HbA1c (%):	<input type="text"/>	Tabaquismo	<input type="checkbox"/>
Riesgo:	NO	Microalbuminuria (mg/dl/24h)	<input type="text"/>

<b>Complicaciones</b>			
Retinopatía:	No	Neuropatía:	No
Vasculopatía:	No	HTA:	<input type="radio"/> Si <input type="radio"/> No
		Nefropatía:	No
		Dislipemia:	<input type="radio"/> Si <input type="radio"/> No

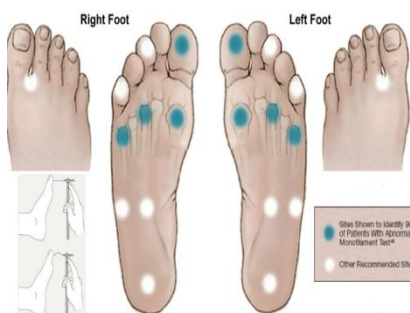
Síntoma	Frecuencia	Intensidad
Parestesia	<input type="checkbox"/> Ocasional <input type="checkbox"/> Frecuente <input type="checkbox"/> Continuo	<input type="radio"/> Leve <input type="radio"/> Moderado <input type="radio"/> Severo
Disestesia	<input type="checkbox"/> Ocasional <input type="checkbox"/> Frecuente <input type="checkbox"/> Continuo	<input type="radio"/> Leve <input type="radio"/> Moderado <input type="radio"/> Severo
Calambres	<input type="checkbox"/> Ocasional <input type="checkbox"/> Frecuente <input type="checkbox"/> Continuo	<input type="radio"/> Leve <input type="radio"/> Moderado <input type="radio"/> Severo
Dolores	<input type="checkbox"/> Ocasional <input type="checkbox"/> Frecuente <input type="checkbox"/> Continuo	<input type="radio"/> Leve <input type="radio"/> Moderado <input type="radio"/> Severo
Alodinia	<input type="checkbox"/> Ocasional <input type="checkbox"/> Frecuente <input type="checkbox"/> Continuo	<input type="radio"/> Leve <input type="radio"/> Moderado <input type="radio"/> Severo

Examen del Pie	(Señale solo una letra)	
Normal Deformación, Callo, Fisuras Amputaciones, Úlceras anteriores Úlcera activa, Infección, Gangrena*	<input type="radio"/> A <input type="radio"/> B <input type="radio"/> C <input type="radio"/> D	
Examen de Neuropatía	Derecho	Izquierdo
Pin Prick (dolor):*	<input type="radio"/> <sup>0</sup> Normal <input type="radio"/> <sup>1</sup> Anormal	<input type="radio"/> <sup>0</sup> Normal <input type="radio"/> <sup>1</sup> Anormal
Vibración (diapasón):*	<input type="radio"/> <sup>0</sup> Normal <input type="radio"/> <sup>1</sup> Anormal	<input type="radio"/> <sup>0</sup> Normal <input type="radio"/> <sup>1</sup> Anormal
Temperatura (metal frío):*	<input type="radio"/> <sup>0</sup> Normal <input type="radio"/> <sup>1</sup> Anormal	<input type="radio"/> <sup>0</sup> Normal <input type="radio"/> <sup>1</sup> Anormal
Reflejo de Aquiles:*	<input type="radio"/> <sup>0</sup> Presente <input type="radio"/> <sup>1</sup> Con Maniobra de Esfuerzo <input type="radio"/> <sup>2</sup> Ausente	<input type="radio"/> <sup>0</sup> Presente <input type="radio"/> <sup>1</sup> Con Maniobra de Esfuerzo <input type="radio"/> <sup>2</sup> Ausente
Filamento de 10 grs. (Nº aplicaciones detectado):*	<input type="radio"/> <sup>0</sup> Presente (>=8) <input type="radio"/> <sup>1</sup> Reducido (1 a 7) <input type="radio"/> <sup>2</sup> Ausente (0)	<input type="radio"/> <sup>0</sup> Presente (>=8) <input type="radio"/> <sup>1</sup> Reducido (1 a 7) <input type="radio"/> <sup>2</sup> Ausente (0)
TOTAL NEUROPATIA:*	<input type="text"/>	
Examen Vascular	Derecho	Izquierdo
Síntomas:*	<input type="radio"/> Asintomática <input type="radio"/> Claudicación Intermitente <input type="radio"/> Invalidante < 100m <input type="radio"/> Dolor en reposo <input type="radio"/> Pie con Gangrena	<input type="radio"/> Asintomática <input type="radio"/> Claudicación Intermitente <input type="radio"/> Invalidante < 100m <input type="radio"/> Dolor en reposo <input type="radio"/> Pie con Gangrena
Pulso Femoral:*	<input type="radio"/> Presente <input type="radio"/> Ausente	<input type="radio"/> Presente <input type="radio"/> Ausente
Pulso Popliteo:*	<input type="radio"/> Presente <input type="radio"/> Ausente	<input type="radio"/> Presente <input type="radio"/> Ausente
Pulso Pedio:*	<input type="radio"/> Presente <input type="radio"/> Ausente	<input type="radio"/> Presente <input type="radio"/> Ausente
Tibial Posterior:*	<input type="radio"/> Presente <input type="radio"/> Ausente	<input type="radio"/> Presente <input type="radio"/> Ausente
Relleno Capilar >4seg:*	<input type="radio"/> Si <input type="radio"/> No	<input type="radio"/> Si <input type="radio"/> No
Relleno venoso >20seg:*	<input type="radio"/> Si <input type="radio"/> No	<input type="radio"/> Si <input type="radio"/> No
ITB:*	<input type="text"/>	<input type="text"/>
ENFERMEDAD VASCULAR:*	<input type="text"/>	

Usuario creacion *	dong.woo	Fecha creacion *	2018-12-17 21:11:29
--------------------	----------	------------------	---------------------

Cancelar Crear

Figura 24. Elementos utilizados para la detección de la neuropatía periférica.



Prueba de Monofilamento  
(Semmes-Weinstein Filament 10 g)



Prueba de vibración  
(Diapasón de 128 Hz)



Reflejo aquileo  
(Martillo para reflejos)



Prueba de Frío-calor  
(Lápiz de dos extremos)



Prueba de dolor  
(Elemento puntiagudo)

Tabla 16. Criterio diagnóstico de la neuropatía periférica.

<b>NSS: Neuropathy Symptom Score</b>	
¿Qué sensación percibe?	Cansancio, calambres o dolor: 1
	Quemazón, adormecimiento u hormigueo: 2
¿Dónde se localiza?	Pantorrillas: 1
	Pies: 2
¿Cuándo se agrava?	De día y de noche: 1
	Por la noche: 2
	Solo presentes durante el día: 2
Maniobras que alivian los síntomas	Bipedestación: 1
	Deambulación: 2
	Sentado o no alivia: 0
¿Los síntomas le despiertan por la noche?	Si: 1
	No: 2

Normal (0-2), síntomas leves (3-4), síntomas moderados (5-6), síntomas severos (7-9)

<b>NDS: Neuropathy Disability Score</b>	
Reflejo aquileo	0: Presente
	1: Presente con refuerzo
	2: Ausente
Percepción de vibración con diapasón	0: Normal
	1: Reducida
Percepción de temperatura en dorso de pie	0: Normal
	1: Reducida
Percepción de dolor	0: Normal
	1: Reducida

NDS: 3-5 = leve, 6-8 = moderado, 9-10= grave

#### Criterio diagnóstico y de la gravedad de la neuropatía periférica

<b>Neuropatía</b>	<b>Criterio</b>
<b>Leve</b>	NDS + NSS > 8 (NDS 3-5 + NSS 5-6)
<b>Moderado</b>	NDS ≥ 6 ó NDS < 6 + monofilamento patológico
<b>Severo</b>	NDS ≥ 6 + monofilamento patológico

Figura 25. Detección de la enfermedad vascular periférica.



Tabla 17. Criterio diagnóstico de enfermedad vascular periférica por Índice tobillo-brazo (ITB).

Fórmula de ITB	Interpretación
$\text{ITB} = \frac{\text{PAS máxima de tobillo}}{\text{PAS máxima de brazo}}$	<p>Calcificación arterial: <math>\geq 1,30</math></p> <p>Normal: 0,90–1,29</p> <p>Obstrucción leve: 0,70–0,89</p> <p>Obstrucción moderada: 0,40–0,69</p> <p>Obstrucción severa: <math>&lt; 0,40</math></p>

Figura 26. Estratificación de riesgo de pie diabético.

RIESGO	DEFINICIÓN	RECOMENDACIÓN DE TRATAMIENTO	SEGUIMIENTO
<b>BAJO</b>	Sin PSP Sin EVP Sin deformidades	Educación, manejo de FRCV Zapatos apropiados	Anual (nivel básico o especialista)
<b>MODERADO</b>	Un factor de riesgo presente: PSP / EVP/ Deformidades o callos	Educación, prescripción de zapatos, plantillas	Cada 3- 6 meses
<b>ALTO</b>	Combinación de 2 o más factores de riesgo o	Prescripción de zapatos especiales y plantillas +	Cada 1-3 meses (especialista)
<b>EN REMISIÓN</b>	Antecedente de ulceración, Charcot, amputación	Consulta con cirujano vascular y ortopedista / + Cirugía profiláctica	
<b>ACTIVA</b>	Lesión activa o Sospecha de Charcot (pie caliente, rojo, edematizado con o sin dolor)	Igual al riesgo 1, Seguimiento con equipo multidisciplinario y especialista	Cada 15 días hasta la resolución de la lesión y luego cada 1-3 meses (especialista)

Adaptado de The Scottish Diabetes Foot Action Group 2016 update of the Diabetic Foot Risk Stratification and Triage System y Guía NICE 2015.

PSP: pérdida de sensibilidad protectora; EVP: enfermedad vascular periférica; FRCV: factores de riesgo cardiovascular

**Tabla 18.** Índice de Barthel. Actividades básicas de la vida diaria.

NOMBRE:

FECHA:

Comer	• Totalmente independiente	10
	• Necesita ayuda para cortar carne, pan, etc.	5
	• Dependiente	0
Lavarse	• Independiente. Entra y sale solo del baño	5
	• Dependiente	0
Vestirse	• Independiente. Capaz de ponerse y quitarse la ropa, abotonarse, atarse los zapatos	10
	• Necesita ayuda	5
	• Dependiente	0
Arreglarse	• Independiente para lavarse la cara, las manos, peinarse, afeitarse, maquillarse, etc.	5
	• Dependiente	0
Deposiciones	• Contiente	10
	• Ocasionalmente algún episodio de incontinencia o necesita ayuda para administrarse supositorios o lavativas	5
	• Incontinente	0
Micción	• Contiente o es capaz de cuidarse la sonda	10
	• Ocasionalmente, máx. un episodio de incontinencia en 24 h, necesita ayuda para cuidar la sonda	5
	• Incontinente	0
Usar el retrete	• Independiente para ir al WC, quitarse y ponerse la ropa	10
	• Necesita ayuda para ir al WC, pero se limpia solo	5
	• Dependiente	0
Trasladarse	• Independiente para ir del sillón a la cama	15
	• Mínima ayuda física o supervisión	10
	• Gran ayuda pero es capaz de mantenerse sentado sin ayuda	5
	• Dependiente	0
Deambular	• Independiente, camina solo 50 metros	15
	• Necesita ayuda física o supervisión para caminar 50 m	10
	• Independiente en silla de ruedas, sin ayuda	5
	• Dependiente	0
Escalones	• Independiente para subir y bajar escaleras	10
	• Necesita ayuda física o supervisión	5
	• Dependiente	0
	TOTAL	

**Valoración de la incapacidad funcional:**

100 Total independencia (90 es la máxima puntuación si el paciente usa silla de ruedas)

60 Dependencia leve

35-55 Dependencia moderada

20-35 Dependencia severa

20 Dependencia total