



**FACULTAD DE CIENCIA DE LA SALUD
CARRERA PROFESIONAL DE NUTRICIÓN Y DIETÉTICA**

**“SUPLEMENTACIÓN DE VITAMINA D EN LA ENFERMEDAD DE HÍGADO GRASO
NO ALCOHÓLICO Y SU EFECTO EN LA RESISTENCIA A LA INSULINA”**

Trabajo de investigación para optar el grado académico de:
BACHILLER EN NUTRICIÓN Y DIETÉTICA

Presentado por:
Julio Armando Cristhian Acosta Casas
Rocio Luz Campos Triveño

Lima – Perú
2020



FAC CCSS
CARRERA NUT. Y DIE.

**ACTA DE EVALUACIÓN DEL TRABAJO DE INVESTIGACIÓN N° 008-DACND-DAFCS-
U.CIENTIFICA-2019 PARA OPTAR EL GRADO ACADÉMICO DE BACHILLER EN NUTRICIÓN Y
DIETETICA DE LA UNIVERSIDAD CIENTIFICA DEL SUR**

Lima, 13 de diciembre del 2019

Los integrantes del jurado se reúnen para evaluar el trabajo de investigación titulada:

“Suplementación de vitamina d en la enfermedad de hígado graso no alcohólico y su efecto en la resistencia a la insulina”

Presentado por los estudiantes:

- Acosta Casas, Julio Armando Cristhian
- Campos Triveño, Rocio Luz

Para optar la aprobación del Trabajo de Investigación para bachiller de la carrera de Nutrición y Dietética, se lleva a cabo el proceso de revisión y calificación por el asesor y miembro revisor.

Asesorada por:

- Mg. Saavedra García Lorena María

Revisado por:

- Mg. Daniel Encarnación Chávez Bocanegra

Luego de haber evaluado el trabajo de investigación y el desempeño de (los) estudiante (s) en la sustentación, se da por:

- Aprobado (X)
- No aprobado ()

Se firma la presente acta en señal de conformidad.


Asesor de Trabajo Investigación


Miembro revisor

RESUMEN

Objetivos: Analizar la información proveniente de estudios que se enfoquen en la suplementación con Vitamina D en pacientes con la enfermedad de hígado graso no alcohólico (EHGNA) y su resultado con respecto a la resistencia a la insulina.

Materiales y métodos: Para la revisión sistemática se seleccionó estudios con muestra aleatorizadas. Los estudios revisados tuvieron entre sus resultados el valor numérico de resistencia a la insulina tomado con el método HOMA-IR. Se revisó las fuentes de información Medline, Scopus y ScienceDirect. El riesgo de sesgo fue evaluado con la herramienta Cochrane. **Resultados:** Se analizaron cuatro estudios de tipo ensayo clínico donde un estudio tuvo como resultado final que la suplementación de Vitamina D por sí sola no muestra un efecto reductor a la resistencia a la insulina en personas con EHGNA. Por otro lado, en 3 estudios, se indica que la suplementación de Vitamina D al ser complementada con otros agentes, como la dieta y la suplementación con otros componentes (DHA y calcio) puede conllevar a la reducción de la resistencia a la insulina en EHGNA. **Conclusiones:** En conclusión, la suplementación de vitamina D no tuvo un efecto significativo para la reducción a la resistencia a la insulina en pacientes con la enfermedad de hígado graso no alcohólico (EHGNA).

Palabras clave: Suplementación de vitamina D, Enfermedad de hígado graso no alcohólico / EHGNA, Resistencia a la insulina, HOMA-IR.

SUMMARY

Objectives: Analyze information from studies that focus on vitamin D supplementation in patients with non-alcoholic fatty liver disease (EHGNA) and its outcome with respect to insulin resistance. **Materials and methods:** For the systematic review, randomized sample studies were selected. The studies reviewed had among their results the numerical value of insulin resistance taken with the HOMA-IR method. The sources of information were Medline, Scopus and ScienceDirect. The risk of bias was assessed with the Cochrane tool. **Results:** Four clinical trial-type studies were analyzed, one of them had as a final result that Vitamin D supplementation, without another extra agent, does not show a reducing effect of insulin resistance in people with EHGNA. On the other hand, in 3 studies, it is indicated that vitamin D supplementation when is administrated with other agents, such as diet or supplementation with other elements like DHA or calcium, could cause an influence in the reduction of insulin resistance in patients with EHGNA. **Conclusions:** In conclusion, vitamin D supplementation did not have a significant effect for the reduction to insulin resistance in patients with non-alcoholic fatty liver disease (EHGNA)

Keywords: Vitamin D supplementation, Non-alcoholic fatty liver disease / NAFLD, Insulin resistance, HOMA-IR.

INTRODUCCIÓN

El hígado graso no alcohólico se define como el acúmulo anormal de grasa en las células hepáticas causado por otras razones que no se vinculan al consumo de alcohol, el cual provoca una serie de lesiones hepáticas a nivel histológico muy parecidas a las lesiones descritas en casos de hígado graso alcohólico (1). La problemática de padecer enfermedad de hígado graso no alcohólico (EHGNA) ha aumentado con el pasar de los años, evidenciándose un aumento en la prevalencia de dicha enfermedad alrededor del mundo, constituyéndose como un problema de salud pública (2).

Se estima que la prevalencia mundial de EHGNA es de un 20 a un 30% en personas adultas, con ciertas variaciones según grupo etario, geografía y población de estudio (2). Por su parte, la prevalencia de EHGNA en el continente europeo oscila en un rango entre el 25 al 30% (2). Datos obtenidos en estudios efectuados en la ciudad de Barcelona, España, arrojaron cifras de prevalencia de un 25% (2). Por otro lado, en Estados Unidos se ha aseverado que la prevalencia de la EHGNA fluctúa entre el 27 a 34%, siendo la población hispana la más propensa con un 43% (3). A nivel de Latinoamérica, se ha demostrado que la prevalencia de la EHGNA se halla en un rango entre el 17% y el 33.5% (3). Asimismo, estudios realizados en nuestro país, según la Revista de Gastroenterología Peruana, han establecido una prevalencia del 44%, siendo el síndrome metabólico uno de los factores principales a desarrollar EHGNA (3).

Es así que se ha demostrado que la obesidad en la población adulta incrementa el riesgo de padecer de EHGNA, representando una prevalencia desde el 50% al 70% (2). Además, otro factor de riesgo lo constituye la diabetes mellitus, con una la prevalencia a padecer EHGNA en un 60-80% si se padeciese de diabetes (2).

Diversos estudios han demostrado que existe una asociación entre la deficiencia de la vitamina D y la enfermedad de hígado graso no alcohólico (4). Según el estudio realizado por Targher y cols. quienes encontraron que los sujetos con enfermedad hepática grasa no alcohólica presentaban concentraciones bajas de vitamina D en el suero sanguíneo (5). Por otro lado, Dan Wang menciona en su estudio que aquellos pacientes con grasa hepática elevada presentan niveles de vitamina D inferiores a lo normal (6). Otro estudio, realizado por Anderson JL, expone que la deficiencia de vitamina D induce a mayor probabilidad de generar enfermedades metabólicas como la diabetes tipo 2, resistencia a la insulina y enfermedades cardiovasculares (7).

Los antecedentes expuestos dejan en claro que los pacientes con enfermedad hepática grasa no alcohólica tienden a presentar deficiencia de la vitamina D, por ello esta vitamina no va funcionar como un buen agente sensibilizador de la insulina, generando así una resistencia en su utilización. Además es importante resaltar que en la actualidad, la Organización Mundial de la Salud expuso que más de 1900 millones de adultos tenían sobrepeso y más de 650 millones eran obesos, OMS 2016 (8), lo cual hace incrementar la preocupación con respecto a esta enfermedad ya que como expone Salvador (2) el riesgo de EHGNA es mayor en pacientes con estas condiciones.

MENSAJES CLAVE

Motivos de realización del estudio: El incremento de personas que padecen sobrepeso y obesidad es imparable, esto demuestra que a medida que avance el tiempo la enfermedad de hígado graso no alcohólico estará más presente en la sociedad y con esta las distintas consecuencias como la resistencia a la insulina. Por ello se ve la necesidad de buscar evidencia científica que sustente intervenciones eficaces que apoyen con la reducción de efectos consecutivos de la EHGNA, como la resistencia a la insulina.

Principales hallazgos: Para la presente revisión sistemática se tomaron cuatro estudios enfocados en la suplementación con vitamina D frente a la enfermedad de hígado graso no alcohólico, los cuatro estudios fueron ensayos clínicos. De la literatura revisada se encontró que la suplementación con vitamina D es potencialmente eficaz para reducir la resistencia a la insulina si se suministra acompañado con un agente que apoye en el efecto esperado; por otra parte, la vitamina D suplementada por sí sola no parece mostrar eficacia frente a la resistencia a la insulina en pacientes con EHGNA.

Implicancias: Es latente la búsqueda de métodos novedosos que se enfoquen en suplementar vitamina D junto con otro elemento o compuesto que potencie su efecto en el órgano diana, el hígado. Ya que existe actualmente una alta preocupación por la incidencia de sobrepeso y obesidad en la población, además también de ser la EHGNA y la resistencia a la insulina las consecuencias que se desea evitar.

MATERIALES Y MÉTODOS

Protocolo

El presente trabajo es una revisión sistemática basada en el análisis crítico de 4 ensayos clínicos. Las recomendaciones PRISMA fueron tomadas para la elaboración de este texto. La población de interés fueron adultos de entre 18 a 70 años (tres estudios revisados) y niños de 4 a 16 años de edad (un estudio revisado). La selección de las muestras en cada estudio fue aleatorizada por computadora. La intervención fue la suplementación de vitamina D como principal componente. Como grupo de comparación fueron aquellos pacientes que recibieron placebo y finalmente el outcome estudiado fue el efecto en la resistencia a la insulina tomado con el método Homeostatic model assessment Insulin Resistance (HOMA - IR).

Criterios de selección

La búsqueda de estudios se basó en ensayos clínicos aleatorizados y de doble ciego. Se incluyeron artículos científicos en inglés y español de los últimos 5 años (2014 al 2019). Se excluyeron artículos científicos que no cumplan con la característica de ser ensayos clínicos aleatorizados y que tengan un tiempo de publicación de más de 5 años de antigüedad, además se excluyeron estudios que hayan sido aplicados en animales.

Los estudios seleccionados tuvieron como participantes a pacientes con EHGNA, donde se utilizó la intervención de la suplementación de vitamina D y se haya mostrado en los resultados el efecto en la resistencia a la insulina medido con el método HOMA - IR.

Fuentes de información

Se realizó una búsqueda sistemática en las bases de datos Medline, Scopus y ScienceDirect debido a que son principales fuentes de información de ciencias de la salud a nivel global, además de poseer información proveniente de estudios realizados en distintos países.

Búsqueda

Utilizando principalmente los siguientes criterios de búsqueda: "Vitamin D supplementation", "Non-alcoholic Fatty Liver Disease" y "Insulin Resistance" se empezó la revisión de documentos en las fuentes de información.

Selección de estudios

La búsqueda estratégica estándar se hizo en las tres bases de datos: Medline, Scopus y ScienceDirect. Estos fueron revisados uno por uno para identificar duplicados (Estudios iguales que hayan sido publicados en dos fuentes distintas).

Posterior a eliminar estudios duplicados se pasó a elaborar segundo filtro el cual evaluaba los títulos y resúmenes para poder así evidenciar de forma rápida si ofrecían información relevante para la revisión sistemática. Los autores evaluaron estas características de forma individual llegando a un común acuerdo con respecto a los estudios descartados y tomados para analizar, no existieron conflictos en este proceso.

Finalmente, se procedió a hacer un último filtro el cual se basó en descartar aquellos estudios con una antigüedad mayor a los 5 años, además de descartar también estudios que no cumplan con los criterios principales como: Tener la intervención de suplementar la vitamina D, tener como población a pacientes con EHGNA, tener el método HOMA - IR como principal herramienta de medición de resistencia a la insulina.

Extracción de información

Teniendo ya los estudios a revisar, los autores procedieron a analizar los datos de los ensayos clínicos seleccionados. Para llevar a cabo esta extracción de información se hizo uso de una tabla, esta permitió extraer de forma ordenada datos de autor, año de realización, país donde se llevó a cabo, el tipo de estudio, rangos de edades de los pacientes en cada uno de los ensayos clínicos, cantidad de participantes, intervención con sus respectivas dosis dadas, grupo control y duración del ensayo.

Riesgo de sesgo

El riesgo de sesgo se evaluó con la herramienta de colaboración Cochrane, esta herramienta se usó para cada uno de los artículos. El sesgo de los cuatro ensayos clínicos seleccionados para esta revisión sistemática se evaluaron con los siguientes criterios: Generación de secuencia aleatoria, ocultamiento de la asignación, cegamiento del examinador y / o paciente, cegamiento de la evaluación de resultados, resultado de datos incompletos, informe selectivo de resultados y otras fuentes de sesgo (9).

Síntesis

Los resultados de la presente revisión sistemática se expondrán de manera cualitativa ya que un análisis cuantitativo, como el dado en una metaanálisis, no fue el propósito del presente estudio.

RESULTADOS

Selección de estudios

Al comienzo de la búsqueda se encontró 330 resultados, de los cuales 62 estudios fueron eliminados por estar duplicados. Luego de remover los duplicados, se eliminaron 184 estudios por título y resumen ya que no guardaron relación con el criterio de búsqueda que los autores propusieron. Se analizó el texto completo de 84 estudios y se excluyeron 80 estudios porque no cumplían con los siguientes criterios: Antigüedad no mayor a 5 años (n=24) outcome medido con HOMA - IR (n=56). Finalmente se escogieron solo 4 artículos que cumplían con todos los criterios de inclusión. La figura 1 detalla el proceso de selección de estudios y los motivos que llegaron a excluir estudios completos.

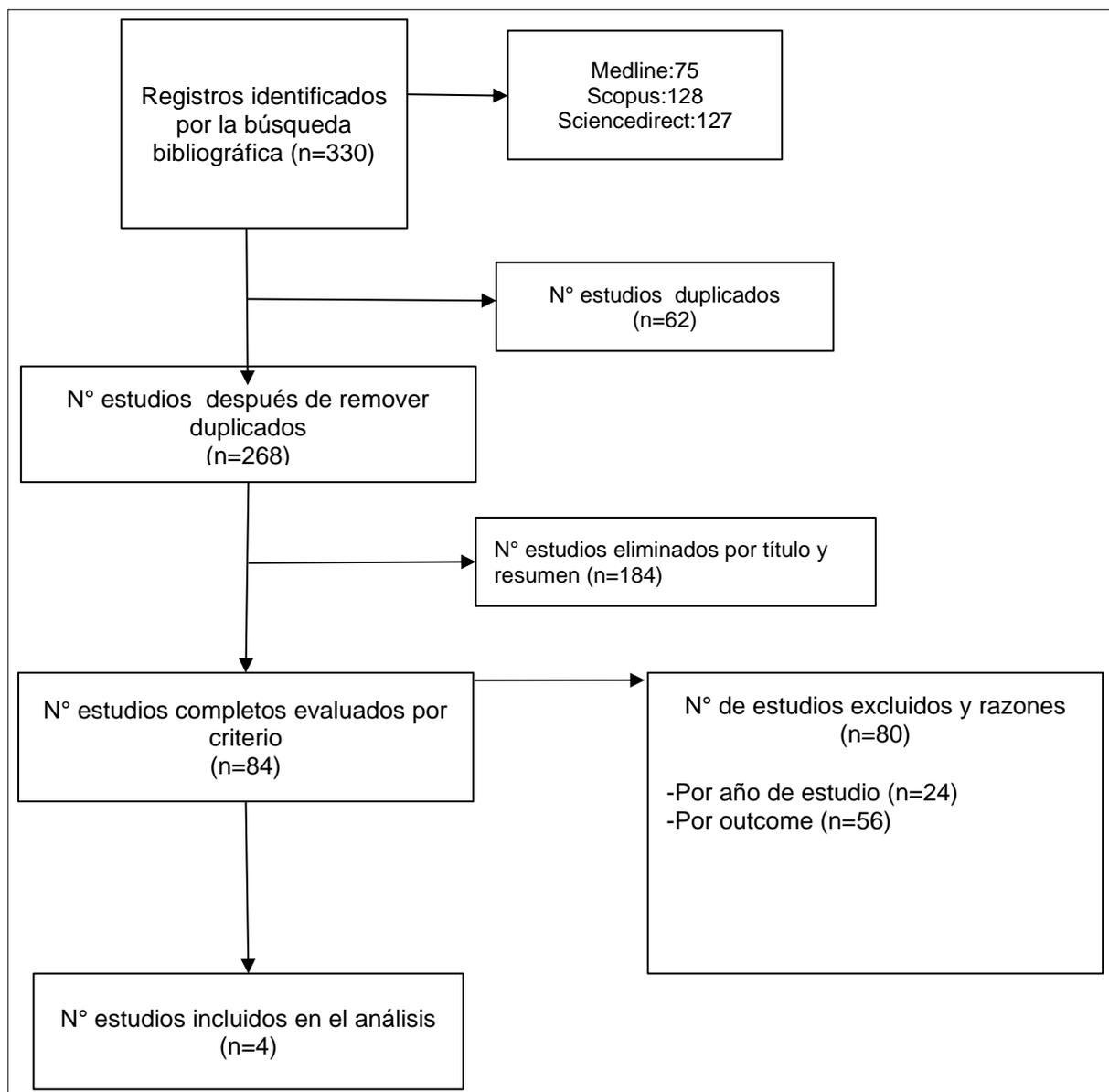


Figura 1. Flujo de la selección de estudios incluidos en la presente revisión.

Características de los estudios

Los cuatro ensayos clínicos seleccionados, fueron escritos y publicados en inglés; también fueron publicados en el año 2016 la mayoría, a excepción de uno que fue publicado en el año 2017. Los cuatro artículos seleccionados son ensayos clínico aleatorizados, además los estudios fueron aplicados en humanos diagnosticados con enfermedad de hígado graso no alcohólico (EHGNA). Dos de los estudios fueron desarrollados en Irán y los dos restantes fueron realizados en Italia. En los cuatro estudios, la resistencia a la insulina se evaluó con el modelo homeostático - resistencia a la insulina (HOMA-IR).

Medidas de resultados de los estudios

El método usado en los cuatro estudios seleccionados para ser revisados en el presente trabajo fue el “Homeostatic model assessment” o, también conocido por sus siglas en inglés como HOMA - IR. El objetivo de este método es mostrar, en un valor numérico, la resistencia a la insulina de un individuo. Toma como valores a relacionar la glucosa y la insulina en ayunas. Simplificando el resultado de esta fórmula, se muestra un equilibrio con respecto a la glucosa hepática y la insulina pancreática en pacientes sanos; por otro lado, en pacientes resistentes a la insulina el valor de esta hormona estará aumentada y en desequilibrio ya que incrementaría su nivel para tratar de hacer frente a concentraciones altas de glucosa en sangre. (10). Hernández Y. la define como “Una fórmula validada y bien establecida” que, mediante un procedimiento sencillo y no invasivo, permite saber acerca de la resistencia a la insulina mediante un valor que resulta de un cálculo matemático (11) El método HOMA-IR es ampliamente usado en distintos estudios, debido a eso se consideró a este indicador como el principal método de medición del outcome.

Tabla 1. Características de los estudios incluidos

Autor	Año	País	Tipo de Estudio	Rango de Edad (años)	EHGNA n ^a muestra	Intervención	Grupo Control	Tiempo de intervención
Della Corte 2016	2016	Italia	Ensayo aleatorizado, doble ciego	4 -16	41	Colecalciferol*(800 UI) + DHA**(500mg)	placebo	12 meses
Lorvand Amiri 2016 (Effect of daily calcitriol (...))	2017	Irán	Ensayo aleatorizado, doble ciego	18 -66	120	Calcitriol*(1000 UI) + Calcio (500mg) + dieta hipocalórica***	placebo	12 semanas
Barchetta 2016	2016	Italia	Ensayo clinico	25-70	65	Colecalciferol* (2000UI)	placebo	24 semanas
Lorvand Amiri 2016 (Regression of Non-Alcoholic (...))	2016	Irán	Ensayo aleatorizado, doble ciego	18 - 65	75	Calcitriol*(1000 UI) + dieta hipocalórica***	placebo	12 semanas

* Tipo de presentación de la Vitamina D

EHGNA: Enfermedad Hígado Graso No Alcohólico

**Ácido docosahexaenoico

*** Dieta baja en grasas (1400 a 1600 kcal)

Síntesis de resultados

El estudio de Barchetta demuestra que la suplementación con vitamina D sin ningún elemento o componente añadido no evidencia ser un factor protector eficaz ya que el índice HOMA - IR (Método que muestra la resistencia a la insulina reflejado en valores numéricos) no tiene mayor variación en los sujetos sometidos a la suplementación (12).

Los estudios revisados realizados por Della Corte y Lorvand mostraron ser potencialmente eficaces (13,14). Lo que relaciona a estos estudios es el uso de un agente agregado a la vitamina D. En el caso de Della Corte, usó la vitamina D acompañada de DHA y como resultado obtuvo que existía un factor protector (13). En el caso de Lorvand, realizó dos estudios. El primer estudio demostró que suplementar vitamina D + Calcio y, a la par, llevar una dieta hipocalórica resultaba ser potencialmente efectivo frente a la resistencia a la insulina (14); por otro lado, Lorvand estudió la suplementación de vitamina D a la par de una dieta hipocalórica que arrojó como resultado tener factor protector frente a parámetros metabólicos como la resistencia a la insulina (15).

Resultados de la evaluación de calidad

Los resultados de la evaluación de calidad mostraron que el diagnóstico de los participantes con enfermedad hígado graso no alcohólico era claro y razonable, la dosis y la suplementación de vitamina D era adecuada según la cantidad recomendada para el consumidor por la NIH (16), también los estudios habían realizado buenas comparaciones entre grupos y los datos de todos los estudios estaban completos. La figura 2 detalla el resumen de riesgo de sesgo de los estudios.

Autor	Generación aleatoria de la secuencia	Ocultación de la asignación	Cegamiento de los participantes y del personal	Cegamiento de los evaluadores de los resultados	Datos de Resultado Incompletos	Notificación selectiva de los resultados	Otros sesgos
Della Corte 2016	-	+	+	+	+	+	+
Lorvand Amir 2016 (Effect of daily calcitriol (...))	+	+	+	+	+	?	+
Barchetta 2016	+	+	+	+	+	+	+
Lorvand Amiri 2016 (Regression of Non-Alcoholic (...))	+	+	+	+	+	+	+

Figura 2. Resumen del riesgo de sesgo: revise los juicios de los autores sobre cada elemento de riesgo de sesgo para cada estudio incluido.

-	ALTO RIESGO DE SESGO
?	SESGO POCO PROBABLE
+	BAJO RIESGO DE SESGO

Discusión

La vitamina D cumple un rol en el hígado, existe evidencia suficiente para sustentar esa idea; sin embargo, ¿Es la vitamina D suficiente para ser suplementada por sí sola para que el hígado se mantenga en homeostasis? Más exactamente, frente a trastornos metabólicos como la resistencia a la insulina. Los estudios revisados han demostrado que la suplementación con vitamina D por sí sola no influye en mayores cambios en el hígado; por otro lado, si se acompaña a esta con otro elemento o componente, se evidencian cambios dignos de ser resaltados.

El hígado es capaz de llevar a cabo distintas funciones vitales que mantienen la homeostasis del organismo (17), este órgano puede verse afectado por distintas patologías que pueden mermar la eficacia de sus funciones, una de estas patologías es la enfermedad del hígado graso no alcohólico, EHGNA, esta es catalogada como una de las principales causas de las hepatopatías crónicas y está previsto que su incidencia aumentará en los próximos años ya que se relaciona estrechamente con el sobrepeso y la obesidad (18), enfermedades que también van en incremento según la OMS (8). Agregado a lo mencionado anteriormente, la EHGNA también ha sido relacionada con trastornos metabólicos como la obesidad, diabetes mellitus tipos 2 y resistencia a la insulina (19); este último se da debido a la acumulación excesiva de grasa en los tejidos del hígado, de esta manera se promueve la inflamación y el estrés del órgano, manteniendo así a la insulina en estado de resistencia, generando el síndrome metabólico de insulinoresistencia en sujetos con EHGNA (20).

Distintos textos hablan acerca de la vitamina D y su relación con el hígado (4, 5, 6, 7), describen que esta vitamina es sumamente importante para mantener en óptimas condiciones a este órgano ya que está involucrada en distintas funciones. Tal como menciona Targher G en la revisión sistemática “Nonalcoholic fatty liver disease and decreased bone mineral density: is there a link?”, la vitamina D desempeña distintos roles en el hígado, tales como evitar la inflamación, ser un agente antifibrótico y el de ser sensibilizador de la insulina (21). Es por ello que haciendo uso de este conocimiento se ve viable que los tratamientos con vitamina D sean capaces de favorecer a los pacientes con EHGNA.

Respecto a la literatura revisada, la suplementación de vitamina D que realizan los investigadores en cada uno de los estudios ha sido variada y es importante resaltarlo. Si bien un estudio revisado ha hecho uso de solo suplementación con vitamina D en su forma original (12), otros han hecho uso de la vitamina D en su forma activa, la vitamina D3, además de eso

han agregado elementos como el calcio o el ácido docosahexaenoico (DHA) y también un régimen hipocalórico del grupo intervenido durante la suplementación (13,14,15).

Se analizaron cuatro estudios, de los cuales tres tomaron como muestra a pacientes adultos (Edades entre 18 a 70 años) y un estudio que tomó como muestra a pacientes menores de edad (Edades entre 4 a 16 años). Se consideró que el analizar y comparar a aquellos estudios realizados en adultos, separado del estudio que se realizó con menores de 16 años, fue la forma adecuada de revisión ya que el estudio de la suplementación con vitamina D es dado mayormente en individuos adultos, tanto sanos (22) como enfermos. Este grupo etario, los adultos, son los que tienen un mayor riesgo de padecer EHGNA, según Martín V., la edad mayor a 40 años (23); por otra parte, Bojórquez, menciona que la enfermedad de hígado graso no alcohólico se da en infantes mayormente cuando estos presentan sobrepeso u obesidad (24).

Della Corte et al buscó evaluar el tratamiento diario con DHA más vitamina D en 41 niños con EHGNA de 4 y 16 años, los pacientes fueron asignados al azar para recibir capsulas combinada de 500 mg de ácido docosahexaenoico y 800 UI de vitamina D por vía oral una vez al día por 24 semanas; asimismo terminada la intervención se evaluaron los diferentes marcadores antropométricos y bioquímicos de los sujetos. Para la medida de resistencia a la insulina por el modelo homeostático (HOMA-IR) se observó una diferencia de (HOMA-IR 4.59 a 3.42) lo cual indicó que hubo disminución significativa en respuesta a insulina resistencia después de la suplementación con vitamina D y el DHA en los niños (13). Se puede contrastar el estudio de Della Corte con un ensayo realizado en Corea que se hizo en ratones, cuyo objetivo de este estudio fue determinar si la suplementación con omega 3 y en combinación con el colesteciferol tiene efectos sobre el metabolismo de la Vitamina D. El autor del estudio, Su Mi Lee, concluyó que la terapia con suplementación de colesteciferol y Omega 3 aumentan los niveles séricos de Vitamina D en los tejidos del riñón y el hígado en los ratones (25). Se ha demostrado que la suplementación de Omega 3 en combinación con la suplementación de vitamina D reduce el riesgo de resistencia a la insulina en pacientes con EHGNA. El estudio de An WS explica que el aumento de las concentraciones de Vitamina D (1,25 (OH) 2D) fue causado por la enzima 1 α -hidroxilasa activación de omega-3 en la condición de un suplemento nutricional, por lo tanto la activación de la vitamina D va favorecer que los ácidos grasos del omega 3 tenga un efecto protector frente los trastornos metabólicos, en este caso para la reducción a la resistencia a la insulina (26).

Lorvand Amiri et al en su estudio titulado "Effect of daily calcitriol supplementation with and without calcium on disease regression in non-alcoholic fatty liver patients following Q8 an

energy-restricted diet: Randomized, controlled, double-blind trial” hizo uso de un suplemento agregado a la vitamina D, el calcio; además también realizó esta intervención acompañada de un régimen hipo energético. Fueron seleccionados 120 pacientes, estos tuvieron entre 18 y 65 años de edad y se los separaron en 3 grupos. El primer grupo de 37 individuos fue suplementado con 25 ug de calcitriol, vitamina D3; por otro lado, el segundo grupo de 37 pacientes fue suplementado con 500 mg de carbonato de calcio y 25 ug de calcitriol, finalmente el grupo de 36 individuos se le fue dado un placebo. Al final de las 12 semanas de intervención se evidenció que los parámetros bioquímicos mostraron cambios favorables. Los tres grupos, tanto los que fueron suplementados como los que recibieron el placebo mostraron mejoría en cuanto a la resistencia a la insulina. Sin embargo, los grupos que recibieron suplementación, tanto de Ca + Vitamina D ($HOMA-IR = -1.2 \pm 0.2$) como también los de Placebo + Vitamina D ($HOMA-IR = -0.81 \pm 0.1$), mostraron diferencias significativas frente a los que solo recibieron placebo ($HOMA-IR = -0.3 \pm 0.1$). Lo cual evidencia que la suplementación de Vitamina D3 sola o más calcio es potencialmente efectiva frente a la resistencia a la insulina (14). Lo evidenciado por Lorvand se puede discutir con un estudio realizado en Irán por el autor Schidar F, él tuvo como objetivo estimar los efectos de una suplementación con vitamina D sola o en combinación con calcio en los índices aterogénicos, las pruebas de función hepáticas y el grado de la enfermedad, participaron 120 pacientes diagnosticado con EHGNA, los pacientes fueron distribuidos aleatoriamente en tres grupos, el primer grupo de 37 participantes recibió 25 ug/d de vitamina D, el segundo grupo de 37 participantes recibió una tableta (500 mg/d) de carbonato de calcio más 25 ug/d vitamina D y el tercer grupo de 36 participantes fue el grupo placebo. A los tres grupos se les programó un plan dietético para introducir un déficit calórico (500 kcal menos en su dieta). Como resultado se observó que la reducción de los índices aterogénico fue significativamente mayor en pacientes que recibieron suplementación con Calcio combinado con Vitamina D en comparación con el grupo que recibió solamente Vitamina D (27).

Los estudios, de Lorvand y Schidar evidencian que existe un tipo de relación positiva y cooperativa entre la vitamina D y el calcio ya que ambos estudios se evidenció una mejoría frente a los procesos patológicos cursados por los participantes. En el caso del estudio de Lorvand se redujo la resistencia a la insulina y, en el caso de Schidar se redujo los índices aterogénicos, ambos en pacientes con EHGNA.

Complementando la discusión dada entre los estudios de Lorvand y Schidar se puede mencionar el ensayo clínico hecho por Claudia Gagnon, en su estudio “Efectos de la suplementación combinada de calcio y vitamina D en la secreción de insulina, la sensibilidad a la insulina y la función de las células β en adultos multiétnicos con deficiencia de vitamina D con riesgo de diabetes tipo 2: un ensayo aleatorizado piloto controlado con placebo”. Ella concluye que la primera suplementación solo con calcio y, la segunda suplementación, de

vitamina D con calcio, puede no mejorar la sensibilidad a la insulina ni la secreción de esta en personas con diabetes tipo 2; sin embargo, puede haber un beneficio en el tratamiento sobre la sensibilidad de esta hormona en individuos con prediabetes (28). Esto evidencia que el calcio suplementado junto con la vitamina D es potencialmente efectivo.

El uso de vitamina D sin ni un otro agregado lo realizó Barchetta, donde separó su muestra de 65 pacientes en dos grupos: "A" con 36 individuos tratados con un placebo (De los cuales 29 llegaron hasta el final del estudio), y "B" con 29 adultos suplementados con 2000 UI/día de colecalciferol (Vitamina D3). Barchetta concluyó en que el efecto fue neutral ya que los diversos resultados, primarios y secundarios, no mostraron un factor protector, incluido el resultado de HOMA-IR el cual se menciona no tuvo diferencia significativa entre la pre y post suplementación ni con el grupo placebo (HOMA IR en respondedores fue: 6.9 ± 5.6 / en no respondedores fue: 6.04 ± 3.9) (12).

El resultado de Barchetta se puede asemejar al estudio de S. Tepper. Él realizó, en sujetos con hipovitaminosis D, una suplementación de esta vitamina, sin ningún tipo de añadido, para analizar su respuesta con respecto a la resistencia a la insulina. Concluyó que todos los biomarcadores, incluidos el HOMA IR permanecieron estables sin cambio alguno (21). Se evidencia que suplementar vitamina D sin ni un agregado es ineficaz ya que tanto Barchetta como Tepper no evidenciaron mayores resultados con sus intervenciones.

Valero Z indica que la Vitamina D debe de ser suplementada en combinación con el calcio (29) esto debido a que ambos elementos tienen una estrecha relación en cuanto a absorción, lo cual puede dar respuesta a que la suplementación de esta vitamina por sí sola no tenga mayores efectos en el organismo. Finalmente se puede mencionar que Bjelakovic G. estudió el efecto de la suplementación de vitamina D frente a las hepatopatías en general, teniendo como resultado que esta intervención no tiene ningún efecto beneficioso ni perjudicial (30). Esto último podría terminar por desarrollar la idea de que la suplementación con solo vitamina D es ineficaz y es necesario el acompañamiento junto con otro elemento que apoye el efecto deseado, reducir la resistencia a la insulina.

Lorvand Amiri en su estudio "Regression of non-alcoholic fatty liver by vitamin D supplement: A double-blind randomized controlled clinical trial" muestra los resultados de una suplementación de vitamina D3 frente a un grupo placebo, además de llevar una dieta hipocalórica ambos grupos. Fueron seleccionados 80 pacientes, ambos tuvieron un régimen hipocalórico y se dividieron dos grupos. El primer grupo de 40 individuos (De lo cuales 36 llegaron hasta el final del estudio) fue suplementado con calcitriol o vitamina D3 (25 ug); por otro lado, el segundo grupo conformado por 40 individuos (De los cuales 37 completaron el estudio hasta el final) fue el control que recibió el placebo. Con respecto a la resistencia a la

insulina, Lorvand expuso que la suplementación de Vitamina D3 más un régimen hipocalórico es potencialmente eficaz ya que obtuvo una reducción del HOMA IR de 4.3 ± 1.5 , comparado con el grupo control que se redujo en 3.55 ± 1.3 HOMA IR (15).

El resultado de Lorvand se puede relacionar con el obtenido por Abenavoil L. que realizó un estudio en Italia, cuyo el objetivo del estudio era el de comparar los efectos de una dieta mediterránea con o sin suplemento de complejo antioxidante en 50 pacientes que padecen EHGNA. Se asignaron al azar 3 grupos (A, B y C). Para el grupo A y B se les prescribió una dieta mediterránea moderadamente hipocalórica personalizada (1400-1600 kcal/día). Al grupo B se le administró durante 6 meses dos píldoras de suplementos antioxidantes diariamente y al grupo C no se le realizó ningún tratamiento farmacológico ni dietético. Los tres grupos fueron monitoreados durante el mismo periodo de 6 meses. El estudio demostró que la dieta mediterránea mejoró los parámetros antropométricos del Grupo A y B, asimismo los pacientes del Grupo B, a los cuales se les asoció un ingesta de antioxidantes, mostraron una mejora significativa con respecto a la sensibilidad de la insulina (31). El estudio realizado por Abenavoil apoya los resultados obtenido por Lorvand ya que el efecto de una dieta hipocalórica facilita que las propiedades sensibilizadoras de insulina de la vitamina D sean efectivas.

La presente revisión sistemática tiene diferentes fortalezas. Primero, esta es una de las pocas revisiones que se centra en el efecto de la suplementación de vitamina D en personas con EHGNA y su respuesta a la resistencia a la insulina, los cuatros estudios recolectados son ensayos clínicos aleatorizados y cumplen con todos los criterios de inclusión.

Sin embargo, esta revisión sistemática tuvo algunas limitaciones. Primero, tres de los estudios seleccionados no recibieron suplementación exclusiva de vitamina D, sino que la suplementación fue combinada con otros elementos. La segunda limitación que existió fue el número limitado de estudios incluidos; además también que no se encontraron estudios realizados en América, por lo que las conclusiones no podrían ser extrapolables a estas poblaciones.

Conclusión

Acorde a un estudio obtenido en la presente revisión sistemática, la suplementación sola de vitamina D no tiene respuesta significativa frente a la resistencia a la insulina; sin embargo, en los otros estudios encontrados se evidencia que la suplementación de vitamina D acompañada de otros componentes como el DHA (Ácido docosahexaenoico) o una suplementación con calcio más una dieta hipocalórica, conlleva a la reducción de la resistencia a la insulina en sujetos con la EHGNA.

Es necesario resaltar que los estudios no evidencian un efecto significativo en la prevención de la diabetes tipo II en sujetos no diabéticos, ni en la reducción a la insulina en pacientes pre diabéticos y diabéticos.

Es relevante ampliar el estudio para conocer si la suplementación de Vitamina D de manera prolongada podría causar una toxicidad en las personas.

BIBLIOGRAFÍA

- 1) Pontiles M, Salim A, Rodriguez H, Perdomo G. Prevalencia de la enfermedad de hígado graso no alcohólico (EHGNA) en una población de niños obesos en Valencia, Venezuela. Alanrevista.org. [Internet]. 2014 Jul. [Citado el 1 de Dic. de 2019];64(2). Disponible en : <https://www.alanrevista.org/ediciones/2014/2/art-1>
- 2) Augustin S, Graupera I, Caballeria J. Hígado graso no alcohólico: una pandemia poco conocida. Medicina Clínica [Internet]. 2017 Dic. [Citado el 1 de Dic. de 2019];149(12):pp 542-548. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-medicina-clinica-2-avance-resumen-higado-graso-no-alcoholico-una-S0025775317305122>
- 3) Montes P. Enfermedad por hígado graso no alcohólico: una epidemia en ascenso. Gastroenterología Perú [Internet]. 2016 Ago. [Citado el 1 de Dic. de 2019];36(3):pp195-6. Disponible en: <http://www.scielo.org.pe/pdf/rqp/v36n3/a01v36n3.pdf>
- 4) Ali A, Ghavamzadeh S, Jamalzahi A. A narrative review on effects of vitamin D main risk factors and severity of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews [Internet]. 2019 May. [Citado el 1 de Dic. de 2019];13(3):pp 2260-2265. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1871402119302772?via%3Dihub#bib14>
- 5) Targher G, Bertolini L, Scala L, Cigolini M, Zenari L, Falezza G, Arcaro G. Associations between serum 25-hydroxyvitamin D3 concentrations and liver histology in patients with non-alcoholic fatty liver disease. Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases [Internet]. 2007 Sep. [Citado el 1 de Dic. de 2019];17(7):pp 517-524. Disponible en: [https://www.nmcd-journal.com/article/S0939-4753\(06\)00108-6/fulltext](https://www.nmcd-journal.com/article/S0939-4753(06)00108-6/fulltext)
- 6) Wang D, Lin H, Xia M, Aleteng Q, Li X, Ma H, et al. Vitamin D Levels Are Inversely Associated with Liver Fat Content and Risk of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease in a Chinese Middle-Aged and Elderly Population: The Shanghai Changfeng Study. PLOS ONE [Internet]. 2016 Jun. [Citado el 1 de Dic. de 2019];11(6). Disponible en: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0157515>
- 7) Anderson J, May H, Horne B, Bair T, Hall N, Carlquist J, et al. Relation of vitamin D deficiency to cardiovascular risk factors, disease status, and incident events in a general healthcare population. American Journal of Cardiology [Internet]. 2010 Oct [Citado el 1 de Dic. de 2019];106(7):pp 963-968. Disponible en: [https://www.ajconline.org/article/S0002-9149\(10\)01131-8/fulltext](https://www.ajconline.org/article/S0002-9149(10)01131-8/fulltext)
- 8) Organización Mundial de la Salud. Obesidad y sobrepeso [Internet]. 2018 Feb. [Citado el 1 de Dic. de 2019] Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>
- 9) Higgins JPT, Green S. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0. [Internet]. 2011 Mar. [Citado el 1 de Dic. de 2019] Disponible en: https://es.cochrane.org/sites/es.cochrane.org/files/public/uploads/Manual_Cochrane_510_reduit.pdf
- 10) Horakova D, Stepanek L, Janout V, Janoutova J, Pastucha D, Kollarova H, et al. Optimal Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance (HOMA-IR) Cut-Offs: A Cross-Sectional Study in the Czech Population. Medicina (Kaunas). [Internet]. 2019 May.

[Citado el 1 de Dic. de 2019];55(5). Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6571793/>

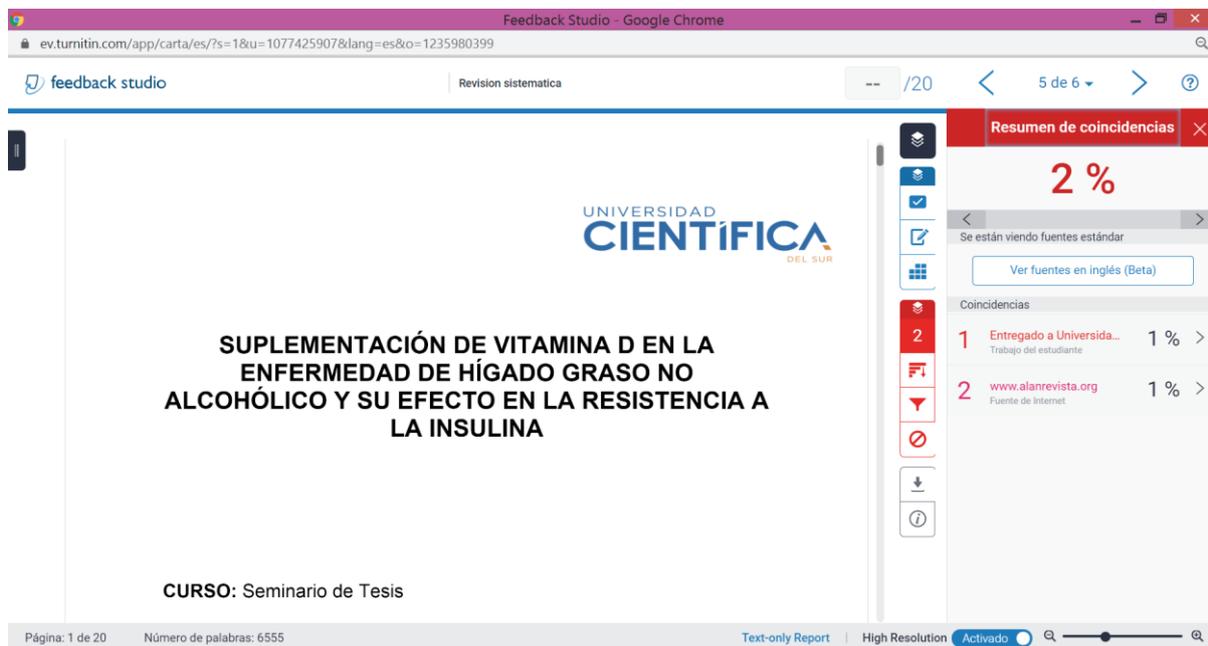
- 11) Hernández J, Tuero A, Vargas D. Utilidad del índice HOMA-IR con una sola determinación de insulinemia para diagnosticar resistencia insulínica. Revista Cubana de Endocrinología. [Internet]. 2011 Ago. [Citado el 5 de Dic. de 2019];22(2). Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1561-29532011000200002
- 12) Barchetta I, Del Ben M, Angelico F, Di Martino M, Fraioli A, La Torre G, et al. No effects of oral vitamin D supplementation on non-alcoholic fatty liver disease in patients with type 2 diabetes: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. BMC Medicine. [Internet]. 2016 Jun. [Citado el 1 de Dic. de 2019];14:pp 92. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27353492>
- 13) Della Corte C, Carpino G, De Vito R, De Stefanis C, Alisi A, Clanfarani S, et al. Docosahexanoic Acid Plus Vitamin D Treatment Improves Features of NAFLD in Children with Serum Vitamin D Deficiency: Results from a Single Centre Trial. PLOS ONE. [Internet]. 2016 Dic. [Citado el 7 de Dic. de 2019];11(12). Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27977757>
- 14) Lorvand H, Agah S, Tolouei J, Hosseini S, Shidfar F, Mousavi SN. Effect of daily calcitriol supplementation with and without calcium on disease regression in non-alcoholic fatty liver patients following an energy-restricted diet: Randomized, controlled, double-blind trial. Clinical Nutrition. [Internet]. 2017 Dic. [Citado el 1 de Dic. de 2019];36(6):pp 1490-1497. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27720403>
- 15) Lorvand H, Agah S, Mousavi S, Hosseini A, Shidfar F. Regression of non-alcoholic fatty liver by vitamin D supplement: A double-blind randomized controlled clinical trial. Archives of Iranian Medicine. [Internet]. 2016 Sep. [Citado el 1 de Dic. de 2019];19(9):pp 631-638. Disponible en:

- [Internet].2018 May. [Citado el 1 de Dic. de 2019];41(5):pp 293 -352.Disponible en:<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0210570518300037>
- 19) Kitade H, Chen G, Ni Y, Ota T. Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Insulin Resistance: New Insights and Potential New Treatments. *Nutrients*[Internet].2017 Abr. [Citado el 1 de Dic. de 2019];9(4):pp 387.Disponible en:<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5409726/>
 - 20) Asrih M, Jornayvaz FR. Metabolic syndrome and nonalcoholic fatty liver disease: Is insulin resistance the link?. *Molecular and Cellular Endocrinology*[Internet].2015 Dic. [Citado el 1 de Dic. de 2019];418(1):pp 55-65.Disponible en:<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25724480>
 - 21) Targher G, Lonardo A, Rossini M. Nonalcoholic fatty liver disease and decreased bone mineral density: is there a link?. *Journal of Endocrinological Investigation*[Internet].2015 May. [Citado el 5 de Dic. de 2019];38(8):pp 817-825.Disponible en:<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26003827>
 - 22) Tepper S, Shahar D, Ish S. Differences in homeostatic model assessment (HOMA) values and insulin levels after vitamin D supplementation in healthy men: a double-blind randomized controlled trial. *Diabetes, Obesity and Metabolism*. [Internet].2016 Feb. [Citado el 6 de Dic. de 2019];18(6):pp 633-637.Disponible en:https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/dom.12650?casa_token=WtdZU3J6GLAAAAA%3A6AJetJNLg1tfanL_ujT5i29oYo9-c00Zx0wAxg8xMDxctY0aoalKASD5QBvFJxCNIKhEvg1FK4flejbN
 - 23) Martín V, González R, Mendoza J, García L, Moreno R. Etiopatogenia, diagnóstico y tratamiento de la enfermedad del hígado graso no alcohólica. *Revista Española de Enfermedades Digestivas*. [Internet].2013 Abr. [Citado el 6 de Dic. de 2019];105(7):pp 409-420.Disponible en:http://scielo.isciii.es/pdf/diges/v105n7/es_punto_vista.pdf
 - 24) Bojórquez M. Enfermedad por hígado graso no alcohólico en pediatría. *Revista médica del Instituto Mexicano del Seguro Social*. [Internet].2013 Abr. [Citado el 6 de Dic. de 2019];52(1):pp 110-114.Disponible en:<https://www.medigrafiac.com/pdfs/imss/im-2014/ims141r.pdf>
 - 25) Lee SM, Lee MH, Son YK, Kim SE, An WS. Combined Treatment with Omega-3 Fatty Acid and Cholecalciferol Increases 1,25-Dihydroxyvitamin D Levels by Modulating Dysregulation of Vitamin D Metabolism in 5/6 Nephrectomy Rats. *Nutrients*. [Internet].2019 Dic. [Citado el 6 de Dic. de 2019];11(12).Disponible en:<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31805709>
 - 26) An WS, Lee SM, Kim SE, Kim KH, Han JY, Bae HR, et al. Omega-3 fatty acid supplementation increases 1,25-dihydroxyvitamin D and fetuin-A levels in dialysis patients. *Nutrition Research*. [Internet].2012 Jul. [Citado el 7 de Dic. de 2019];32(7):pp 495-502.Disponible en:<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0271531712001224?via%3Dihub>
 - 27) Schidar F, Mousavi SN, Lorvand A, Agah S, Hoseini S, Hajimiresmail SJ. Reduction of Some Atherogenic Indices in Patients with Non-Alcoholic Fatty Liver by Vitamin D and Calcium Co-Supplementation: A Double Blind Randomized Controlled Clinical Trial. *Iranian Journal of Pharmaceutical Research*. [Internet].2019 Winter. [Citado el 7

de Dic. de 2019];18(1):pp 496-505.Disponible
en:<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6487410/>

- 28) Gagnon C, Daly R, Carpentier A, Lu Z, Shore C, Sikaris K, et al. Effects of Combined Calcium and Vitamin D Supplementation on Insulin Secretion, Insulin Sensitivity and β -Cell Function in Multi-Ethnic Vitamin D-Deficient Adults at Risk for Type 2 Diabetes: A Pilot Randomized, Placebo-Controlled Trial.. PLOS ONE [Internet]. 2014 Oct. [Citado el 7 de Dic. de 2019];11(6). Disponible en: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0109607#s5>
- 29) Valero M, Hwankins F. Metabolismo, fuentes endógenas y exógenas de vitamina D. Revista Española de Enfermedades Metabólicas Óseas [Internet]. 2007 Jul. [Citado el 7 de Dic. de 2019];16(4):pp 63-70. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1132846007735067>
- 30) Bjelakovic G, Nikolova D, Bjelakovic M, Gluud C. Administración de suplementos de vitamina D para las hepatopatías crónicas en adultos. Cochrane. [Internet]. 2016 Nov. [Citado el 7 de Dic. de 2019];11. Disponible en: <https://www.cochranelibrary.com/es/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD011564.pub2/pdf/full/es>
- 31) Abenavoil L, Greco M, Milic N, Accattato F, Foti D, Guilletta E, Lizza F. Effect of Mediterranean Diet and Antioxidant Formulation in Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: A Randomized Study. Nutrients. [Internet]. 2019 Ago. [Citado el 7 de Dic. de 2019];9(8):pp 870. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5579663/>

Introducción: 3
Metodología: 3,5
Resultados: 3
Discusión: 3,5
Normas: 3,5
Nota:17



The screenshot displays the Turnitin Feedback Studio interface. The main document content is centered and reads: **SUPLEMENTACIÓN DE VITAMINA D EN LA ENFERMEDAD DE HÍGADO GRASO NO ALCOHÓLICO Y SU EFECTO EN LA RESISTENCIA A LA INSULINA**. Below the title, it indicates 'CURSO: Seminario de Tesis'. The Turnitin logo is visible in the top right of the document area. On the right side, a 'Resumen de coincidencias' (Summary of Similarities) panel shows a 2% similarity score. It lists two matches: 'Entregado a Universida...' (1%) and 'www.alanrevista.org' (1%). The interface includes a navigation bar at the top with 'feedback studio' and 'Revisión sistemática', and a footer with 'Página: 1 de 20' and 'Número de palabras: 6555'.