

- mellitus – an up-to-date overview. *J Educ Health Sport* [Internet]. 2021;11(9):722-734. Available from: <https://apcz.umk.pl/JEHS/article/view/35549>
42. Liu Z, Wang Z, Hao C, Tian Y, Fu J. Effects of ADIPOQ polymorphisms on PCOS risk: a meta-analysis. *Reprod Biol Endocrinol*. 2018;16(1):120. <https://doi.org/10.1186/s12958-018-0439-6>.
  43. Xian L, He W, Pang F, Hu Y. ADIPOQ gene polymorphisms and susceptibility to polycystic ovary syndrome: A HuGE survey and meta-analysis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2012;161(2):117-24. <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2011.12.017>.
  44. Zayed KS. Association of T45G Genetic Polymorphism in The ADIPOQ Gene with Polycystic Ovary Syndrome Patients in Al-Najaf Province. *Med J Babylon* [Internet]. 2016 [cited 2022 Dec 18];14(3):413–421. Available from: <https://typeset.io/papers/association-of-t45g-genetic-polymorphism-in-the-adiipoq-gene-4kpc543zhl>
  45. Li X, Wang Y, Tang W, Liu C, Chen Y, Zheng Z. Relationship between ADIPOQ polymorphisms and polycystic ovary syndrome: a meta-analysis involving 6,735 subjects. *Int J Clin Exp Med* [Internet]. 2017;10(2):1828–1839. Available from: <https://e-century.us/files/ijcem/10/2/ijcem0042120.pdf>
  46. Tiongco RE, Cabrera FJ, Clemente B, Flake CC, Salunga MA, Pineda-Cortel MR. G276T polymorphism in the ADIPOQ gene is associated with a reduced risk of polycystic ovarian syndrome: A meta-analysis of Asian population. *Taiwan J Obstet Gynecol*. 2019;58(3):409-416. <https://doi.org/10.1016/j.tjog.2018.12.002>.
  47. Al-Awadi AM, Babi A, Finan RR, Atageldiyeva K, Shaimardanova M, Mustafa FE, Mahmood NA, Aimagambetova G, Almawi WY. ADIPOQ gene polymorphisms and haplotypes linked to altered susceptibility to PCOS: a case-control study. *Reprod Biomed Online*. 2022;45(5):995-1005. <https://doi.org/10.1016/j.rbmo.2022.06.009>.

**MI-05. RELACIÓN DE LA DEFICIENCIA DE VITAMINA D EN PACIENTES CON ÚLCERAS DE PIE DIABÉTICO: UNA REVISIÓN SISTEMÁTICA. (Relationship of vitamin d deficiency in patients with diabetic foot ulcers: a systematic review)**

*Dayana N Rivera-Tello*

*Dayana P Valarezo-Ibañez*

*Carem F Prieto-Fuenmayor*

*Andrea Catalina Ochoa-Bravo*

*Facultad de Medicina.*

*Universidad Católica de Cuenca.*

*Cuenca-Ecuador.*

[carem.prieto@ucacue.edu.ec](mailto:carem.prieto@ucacue.edu.ec)

**Resumen**

La Diabetes Mellitus 2 es un problema de salud pública a nivel mundial ya que se asocia a complicaciones macro y microvasculares, siendo una de ellas las úlceras del pie diabético que genera un aumento de la morbimortalidad en los pacientes y gastos de insumos sanitarios, debido a la preocupación que genera esta enfermedad es importante realizar investigaciones acerca de la vitamina D con el fin de determinar los niveles séricos en pacientes con úlceras de pie diabético ya que se encuentra implicada en los procesos de regeneración ósea, cicatrización y homeostasis. El objetivo del presente trabajo es identificar la relación de la deficiencia de vitamina D en pacientes con úlceras de pie diabético. Para el proceso de síntesis y exposición de los resultados se utilizará el método PRISMA y para el desarrollo de la revisión sistemática de la literatura se basó en la búsqueda electrónica en base de datos como Pubmed y Scopus. Se obtuvieron un total de 20 artículos en los cuales se demostró que los niveles deficientes de vitamina D (<20 ng/mL) están implicados en el desarrollo de úlceras de pie diabético y metabolismo insulínico, provocando alteraciones en los procesos de la reparación ti-

sular, entre las complicaciones encontradas se presentaron altas tasas de amputación y nefropatía diabética. La medición de niveles séricos de vitamina D son importantes en pacientes con Diabetes Mellitus II ya que son un factor pronóstico para la cicatrización de úlceras a nivel del pie diabético.

**Palabras clave:** Pie diabético, vitamina D, diabetes mellitus II, amputación.

### Abstract

Diabetes Mellitus II is a public health problem worldwide so that it is associated with macro and microvascular complications, one of them is diabetic foot ulcer that generate an increase in the morbidity and mortality of patients and the costs of health supplies. Due to the concern generated about this disease it is important to carry out research on vitamin D to determine serum levels in patients with diabetic foot ulcers because it is involved in the processes of bone regeneration, healing and homeostasis. The objective of this work is to identify the relationship between vitamin D deficiency in patients with diabetic foot ulcers. For the process of synthesis and presentation of the results, the PRISMA method will be used and for the development of the systematic review of the literature it was based on the electronic search in databases such as Pubmed, Scopus. A total of 20 articles were obtained in which it was shown that deficient of vitamin D levels (<20 ng/ml) are involved in the development of diabetic foot ulcers and insulin metabolism, causing alterations in the processes of tissue repair, among the complications found are high rates of amputation and diabetic nephropathy. The measurement of serum vitamin D levels is important in patients with Diabetes Mellitus II, as a result, they are prognostic factors for the healing of diabetic foot ulcers.

**Keywords:** Diabetic foot, vitamin D, diabetes mellitus II, amputation.

## INTRODUCCIÓN

En la actualidad la diabetes mellitus (DM) tiene una alta prevalencia en países tercermundistas además de afectar a 422 millones de personas a nivel mundial, siendo así el 8,5% la población adulta (1). Se ha estimado que alrededor del 4,6% de esta población tiene úlceras en pie diabético activa o también llamado enfermedad perforante plantar (2). Se considera que alrededor del 15% de pacientes con DM presentan úlceras en el pie en el transcurso de la enfermedad (3).

Las úlceras de pie diabético presentan una prevalencia del 6,3% a nivel global (4). En América Latina la prevalencia de internación por DM fue de 18,6% y de pie diabético de 14,8% (5). En Ecuador, la prevalencia de pie diabético es del 8% al 13% repercutiendo a la población con DM entre 45 y 65 años aumentando el riesgo de presentar úlceras a ese nivel (6). Asimismo, las tasas de incidencia de la recurrencia de úlcera en pie diabético representan el 40% dentro del año posterior a la cicatrización de la úlcera y el 65% dentro de los cinco años (7).

La diabetes se caracteriza por un estado hiperglucémico pudiendo ser por una disminución total o parcial en la secreción de la insulina donde una de las complicaciones frecuentes es del desarrollo de úlceras en el pie (8), las elevadas concentraciones de glucosa dificultan el proceso de cicatrización, ya que impide que los nutrientes lleguen al sitio de la heridas, desarrollando aterosclerosis y disfunción de las células endoteliales, provocando alteración en las barreras físicas y contribuyendo a un proceso infeccioso con un elevado estrés oxidativo, compromiso microvascular con disfunción por parte de la respuesta inflamatoria (9). Entre los factores de riesgo asociados al desarrollo de úlceras en el pie diabético se encuentra la neuropatía diabética representando el 50% y la enfermedad vascular periférica el 15%

(10) junto con el estrés oxidativo y la inflamación que se ha implicado con los niveles séricos de vitamina D o 25-hidroxivitamina D (25(OH)D) (11), para la cicatrización de las úlceras de pie diabético.

A nivel global, la disminución de los niveles séricos de vitamina D es una problemática en la salud pública, sobre todo en los pacientes con úlceras de pie diabético está relacionada con la incapacidad de los pacientes para realizar actividades de la vida diaria y por ende de exponerse al sol, los pacientes adultos mayores se ven mayormente afectados ya que cuentan con una alteración en la síntesis de vitamina D. Además, también influye su deficiencia en el retraso de la cicatrización de heridas, ya que se ha asociado en el proceso de homeostasis del hueso, cumpliendo un rol importante en la función inmunitaria del individuo, y ayudando en los procesos de regeneración vascular (12).

La deficiencia de micronutrientes especialmente la vitamina D es común en la población normal y pacientes con diabetes (13), no obstante, tiene una prevalencia elevada encontrándose niveles bajos en el 55,7% de los pacientes con úlceras en pie diabético lo que provoca un retraso en la cicatrización aumentando el riesgo de recurrencia (12), siendo una de las primeras causas de hospitalización de las personas con DM debido a que estos micronutrientes tienen un rol importante en el sistema inmunológico y la cicatrización de las heridas. Adicionalmente, aumenta el riesgo de deficiencia grave de vitamina D en estos pacientes (14), pudiendo ser así un factor que contribuye a la sobreinfección, aumentando concentraciones de células proinflamatorias.

Las úlceras del pie diabético representan un problema no solo de salud sino también alteraciones psicológicas, sociales, deteriorando la productividad y la sostenibilidad económica de la familia; no obstante, afecta el desarrollo psicosocial del paciente, además implica un mayor gasto hospitalario

generando una problemática en los centros de salud, incluso en países en vías de desarrollo, por lo que, es necesario generar conciencia en el manejo oportuno e individualizado para cada paciente (14).

En el presente estudio se identificará la deficiencia de vitamina D en pacientes con úlceras de pie diabético, debido que actualmente no se ha prestado importancia en determinar los niveles de la vitamina D en aquellos pacientes, siendo esta vitamina una de las cuales está sumergida dentro del adecuado proceso de cicatrización, por lo tanto, es de gran utilidad metodológica, para exponer esta problemática, desarrollando nuevas investigaciones mediante el uso de información actualizada y esquematizada en la evidencia científica.

La presente revisión tiene como objetivo relacionar la deficiencia de vitamina D en pacientes adultos con úlceras en pie diabético.

## MATERIALES Y MÉTODOS

Se elaboró una revisión sistemática para determinar la relación de la deficiencia de vitamina D en pacientes con úlceras de pie diabético. Para la realización del proceso de búsqueda, las bases de datos utilizadas fueron: PubMed y SCOPUS, mediante un proceso de búsqueda exhaustivo e imparcial. La primera búsqueda se realizó el 23 de octubre del 2022, incluyendo estudios en idioma español e inglés donde los plazos de búsqueda y selección se basaron en los años desde el 2009 hasta el 2022, a partir de palabras claves útiles para la identificación de artículos relevantes. La búsqueda se construyó a partir de operadores booleanos. Los términos de búsqueda utilizados en los descriptores en ciencias de la salud (DeCS) (15) fueron: “vitamina D”, “pie diabético”, “diabetes mellitus”; mientras que los utilizados en el Medical Subject Headings (MeSH) (16) fueron: “amputation”, “foot ulcer”, “vitamin D”.

Los operadores booleanos usados fueron AND, OR. La estrategia de búsqueda para Scopus fue: “deficiency” AND “vitamin D” OR “hydroxyvitamin D” OR “calcitriol” AND “patient” AND “diabetic foot”. Mientras que para Pubmed fue “vitamin D deficiency in patients with diabetic foot ulcer”.

**Pregunta de investigación:** ¿Cuál es la relación de la deficiencia de vitamina D en pacientes con pie diabético?

**Pacientes:** Pacientes con úlceras de pie diabético.

**Intervención:** Deficiencia de vitamina D.

**Comparación:** Pacientes con deficiencia de vitamina D y sin deficiencia de vitamina D.

**Resultados:** Evaluar la relación de la deficiencia de vitamina D en pacientes con pie diabético.

Los artículos de los cuales se escogió la información fueron artículos originales, casos y controles, revisión retrospectiva, ensayo clínico aleatorizado paralelo doble ciego, estudio prospectivo, no experimental para la elaboración de los resultados. El diseño de investigación fue descriptivo y no experimental. Se utilizó el protocolo Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses (PRISMA) (17) que presenta 27 ítems que indican los requerimientos para la documentación, filtración y selección de los artículos representados en el diagrama de flujo en el que se detalla el proceso de artículos seleccionados (Fig. 1).

Los criterios de inclusión presentes en esta revisión fueron: Estudios realizados en pacientes con diagnóstico de diabetes con o sin pie diabético y estudios con presencia de analito de vitamina D. Los criterios de exclusión: Estudios con pacientes embarazadas y niños, estudios que incluyeron pacientes con úlceras de otra afección médica y estudios realizados en modelos animales. Los artículos seleccionados para la revisión fueron aquellos que han sido publicados en la base de datos y revistas de alto índice de impacto según los cuartiles de acuerdo Scientific Journal Rankings (18) (Tabla I).

La calidad metodológica y el riesgo de sesgo en los artículos incluidos fue evaluada mediante la herramienta ROBINS-1 aplicada en los estudios observacionales que consta de 7 dominios (factores de confusión, selección de pacientes, clasificación de las intervenciones, desviación de las intervenciones, datos perdidos, medición de los desenlaces, selección de los desenlaces) con el fin de determinar en cada estudio el riesgo ya sea bajo, moderado y alto (Figs. 2 y 3).

La estrategia de búsqueda se realizó de manera independiente por las autoras de la investigación, luego participo un tercer re-

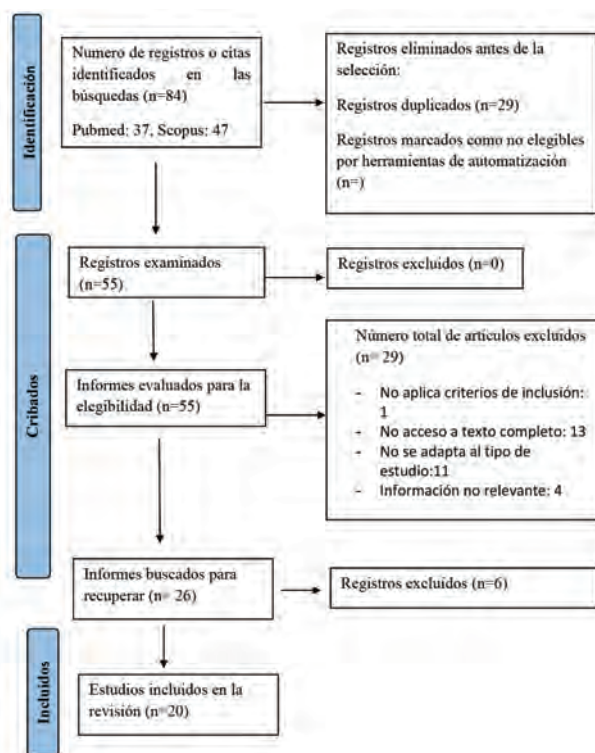


Fig. 1. Diagrama de flujo del proceso de búsqueda siguiendo la metodología PRISMA 2020.

**Tabla I**  
Índices de impacto JCR de los 20 artículos escogidos para la revisión.

Autores	Año	Revista	Cuartil
Tiwari S <i>et al.</i>	2012	British Journal of Nutrition	Q2
Tiwari S <i>et al.</i>	2014	British Journal of Nutrition	Q2
Dai J <i>et al.</i>	2020	Dai J Frontiers in Nutrition	Q1
Xiao Y <i>et al.</i>	2020	Frontiers in Endocrinology	Q1
Feld Kamp J <i>et al.</i>	2018	Hormone and Metabolic Research	Q2
Todorova A <i>et al.</i>	2020	International Journal of Lower Extremity Wounds	Q3
Tang W <i>et al.</i>	2020	Journal of Diabetes Investigation	Q1
Wang F <i>et al.</i>	2022	Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity: Targets and Therapy	Q2
Maggi S <i>et al.</i>	2013	Acta Diabetologica	Q1
Greenhagen R <i>et al.</i>	2019	Green Diabetic Foot and Ankle	Q2
Tang, W <i>et al.</i>	2022	Journal of Diabetes Investigation	Q1
Carbin J <i>et al.</i>	2019	Carbin Iranian Journal of Medical Sciences	Q2
Halschou P <i>et al.</i>	2021	International Journal of Lower Extremity Wounds	Q3
Ponirakis G <i>et al.</i>	2022	Journal of Diabetes Investigation	Q1
Smart H <i>et al.</i>	2019	Advances in Skin and Wound Care	Q2
Rui E <i>et al.</i>	2017	Diabetes/Metabolism Research and Reviews	Q1
Deakin J <i>et al.</i>	2019	Brookes JDL International Journal of Lower Extremity Wounds	Q3
Tsitsou S <i>et al.</i>	2021	International Journal of Lower Extremity Wounds	Q3
Mohammad H <i>et al.</i>	2021	Egyptian Journal of Neurology, Psychiatry and Neurosurgery	Q3
Mohammad Z <i>et al.</i>	2013	Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity: Targets and Therapy	Q2

visor para verificar y seleccionar los artículos que incluidos dentro de la investigación mediante el programa de Microsoft Excel 2021. La selección inicial de los artículos se basó en la aplicación de los siguientes parámetros: Fecha de búsqueda, título, resumen, tipo de estudio y año de publicación. Una vez identificando los artículos potencialmente elegidos se comparó los resultados obtenidos en ambas bases de datos para realizar el segundo filtro excluyendo los artículos duplicados en ambas bases de datos, artículos que no se encuentran disponibles y que no estén ni en inglés ni español. Una vez definidos, se analizaron en su totalidad

y por completo los artículos seleccionados y se realizó una selección final a través de criterios de inclusión y exclusión propuestos en nuestra investigación que permitan analizar críticamente los artículos utilizando revisores por separado para así obtener los que respondan claramente la pregunta clínica planteada anteriormente.

## RESULTADOS

Se obtuvieron un total de 84 artículos, de los cuales 29 se encuentran duplicados, de estos solo 55 resultaron completos para el análisis, de los cuales 29 fueron excluidos: 1

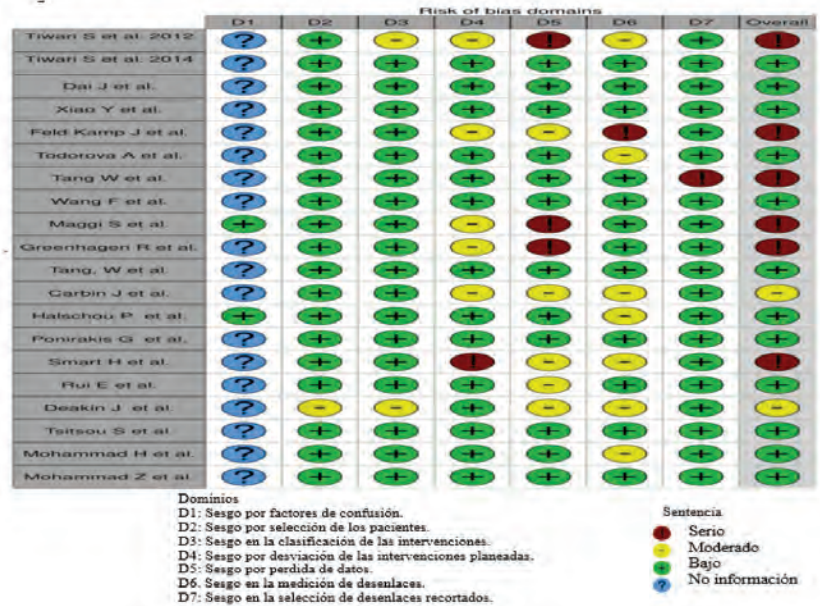


Fig. 2. Resumen gráfico del riesgo de sesgo por estudios mediante la herramienta ROBINS-1.

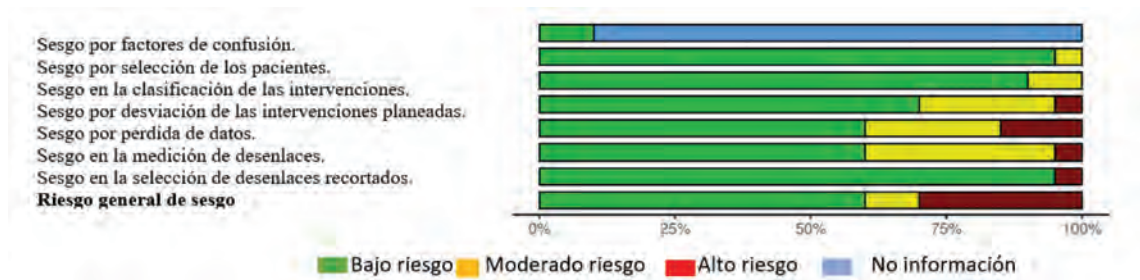


Fig. 3. Resumen gráfico general del riesgo de sesgo y problemas de aplicabilidad de los estudios incluidos mediante la herramienta ROBINS-1.

no cumple con el criterio de inclusión, 13 no tienen acceso completo al texto, 11 no se adaptan al tipo de estudio y 4 no presenta información relevante. El restante de artículos serían 26 de los cuales se excluyeron 6 según los objetivos de búsqueda. El total de los artículos incluidos en la revisión fueron 20.

En el análisis de sesgo se encontró que dos estudios clínicos aleatorizados presentaron un riesgo bajo en los factores de confusión (26,30). Por otro lado, en un estudio se obtuvo riesgo de sesgo moderado en el apartado de selección de los pacientes, debido a que no se determinó correctamente la selección de los participantes en el es-

tudio (34). En el dominio de clasificación de intervenciones dos estudios presentaron un riesgo de sesgo moderado por una incorrecta diferenciación en los estados de intervención (19,34). Mientras que, en el dominio de sesgos debido a desviaciones de las intervenciones propuestas, cinco estudios presentaron un riesgo de sesgo moderado (19,22,26,27,29) así mismo un estudio presento preocupación por su alto riesgo de sesgo (32). En el dominio de sesgo debido a datos perdidos, cinco estudios presentaron un riesgo moderado (22,29,32,33,34) y tres estudios de riesgo alto (19,26,27). En el sexto dominio (sesgo en la medición de los des-

enlaces) siete estudios tuvieron riesgo moderado (19,23,29,30,32,34,36) y uno riesgo alto (22). Por último, en el dominio de sesgo en la selección de los resultados reportados, solo un estudio presentó un riesgo alto (24).

Se elaboró una tabla de contingencia en donde se detallan cada uno de los artículos relacionados con los objetivos (Tabla II).

### Niveles de vitamina D

Tiwari S y cols. (19), indican que el riesgo de deficiencia severa de vitamina D en pacientes diabéticos con infección del pie fue significativamente mayor que en los pacientes diabéticos sin infección ( $p < 0,0001$ ), así mismo la prevalencia de deficiencia grave fue de 46,4% en el mismo grupo de pacientes que en los diabéticos sin infección que representó un 17,6%. Del mismo modo, Tiwari S y cols. (12) en otro estudio determinó que la deficiencia de vitamina D fue de 71,4% en pacientes diabéticos con infección del pie, mientras que en los pacientes diabéticos sin infección fue de 61,6%.

Dai J y cols. (20) indica que de los 51 pacientes que participaron en el estudio: 21 con úlceras en pie diabético (UPD) presentaban deficiencia de vitamina D (VDD), mientras que de este grupo 9 pacientes presentaron deficiencia grave. En el grupo de los 30 pacientes sin UPD, 23 (76,67%) presentaron VDD y 7 pacientes no presentaron deficiencia. Xio Y y cols. (21) menciona que la prevalencia de VDD en pacientes con DM2 es de 71,7% (IC 95% 70.3-73.0). Asimismo, Feldkamp J y cols. (22), en su estudio de casos y controles determinó que de los 104 pacientes con UPD, 88 participantes se les realizó la medición de vitamina D dando como resultado que 30 pacientes presentaron VDD y 58 pacientes presentaron deficiencia grave de vitamina D. Encontrándose así que los niveles de vitamina D fueron menores ( $11,8 \pm 11,3$  ng/mL,  $p < 0,001$ ) en

pacientes con UPD que en controles sanos ( $27,2 \pm 12,2$  ng/mL).

Todorova A y cols. (23) señala que, de los 242 pacientes, 73 pacientes con UPD presentaron un nivel de 25(OH) D significativamente más bajo en comparación con los 169 pacientes sin UPD: 11,6 ng/mL (IQR 8,5-15,8 ng/mL) versus 13,5 ng/mL (IQR 9,6-18,6 ng/mL),  $p = 0,001$ . Tang W y cols. (24) indicó que 547 pacientes con pie diabético presentaron niveles de suficiencia e insuficiencia respectivamente de vitamina D (77,51% versus 59,2%,  $p < 0,001$ ) a diferencia de los 1.174 pacientes sin pie diabético.

Wang F y cols. (25) mencionan que de los 242 pacientes con UPD de los cuales 210 (86,78%) presentaron VDD, 24 (9,91%) insuficiencia de vitamina D y 8 (3,31%) suficiencia de vitamina D, mientras que de los 187 pacientes sin UPD 139 (74,33%) tuvieron VDD, 41 (21,93%) insuficiencia de vitamina D y 7 (3,74%) suficiencia de vitamina D. Por otro lado, Maggi S y cols. (26) al inicio del estudio se reportó un total de 30 pacientes que se dividieron en 16 pacientes a quienes se les administró placebo y 14 pacientes a los que se les administró vitamina D efectuándose los siguientes resultados: la insuficiencia de vitamina D en los pacientes con placebo fue de 14,48 ng/mL y de los pacientes tratados con vitamina D fue de 11,9 ng/mL. A las 24 semanas se reportaron 24 pacientes donde 11 formaron parte del grupo placebo y 13 de vitamina D encontrando que a las 24 semanas los del grupo placebo fue de 11,9 ng/mL, mientras que en los que recibieron suplementación de vitamina D fue de 16,67 ng/mL. Una sola administración oral de 300.000 UI de vitamina D fue insuficiente para elevar las concentraciones séricas de 25(OH)D en la mayoría de los pacientes tratados, a pesar de un aumento estadísticamente significativo ( $p = 0,0015$ ) en particular a las 12 semanas.

**Tabla II**  
Relación de la deficiencia de vitamina D en pacientes con úlceras de pie diabético.

TÍTULO	AUTOR (AÑO)	DISEÑO	OBJETIVO	MUESTRA	VALORES REFERENCIALES VITAMINA D	VALORES MEDIOS VITAMINA D	VALORES VITAMINA D REPORTADOS	COMPLICACIONES POR DEFICIENCIA DE VITAMINA D	METABOLISMO
Prevalencia y severidad de la deficiencia de vitamina D en pacientes con infección del pie diabético	Tiwari S y cols. (2012) (19)	Casos y controles Transversal	Estudiar la prevalencia y la gravedad de la deficiencia de vitamina D en pacientes con infección del pie diabético	289 pacientes que acudieron al Hospital Universitario que se dividieron en: pacientes diabéticos con infección del pie (n 125) como casos y pacientes diabéticos sin infección como controles (n 164)	Deficiencia grave: < 10 ng/mL Deficiencia: < 20 ng/mL y < Insuficiente: 30,05 ng/mL	No disponible	Deficiencia severa (25 (OH)D < 10 ng/mL) fue significativamente mayor en los casos que en los controles (OR 4-0, 95% IC 2-4, 6-9; p < 0-0001) Deficiencia grave (< 10,02ng/mL) fue notablemente mayor en los casos (46,4 %) que en los controles (17,6 %). Insuficiencia de vitamina D (25(OH)D < 30,05 ng/mL) fue igualmente común en casos y controles (OR 1,45, IC del 95 % 0,8, 3,0; p = 0,32), pero los casos tenían un mayor riesgo de deficiencia de vitamina D (25(OH)D < 20 ng/mL) que los controles (OR 1,8, IC 95 % 1,1, 3,0; p = 0,02).	La vitamina D es una hormona pleiotrópica conocida por desempeñar un papel inmunomodulador, además del Ca y el metabolismo óseo. Se han identificado receptores para su forma activada en células β pancreáticas y células inmunitarias. La vitamina D 3 activa estimula la fagocitosis y la destrucción de bacterias por los macrófagos y es un potente supresor de la activación de macrófagos mediada por interferón-γ.	

Tabla II  
CONTINUACIÓN

TÍTULO	AUTOR (AÑO)	DISEÑO	OBJETIVO	MUESTRA	VALORES REFERENCIALES VITAMINA D	VALORES MEDIOS VITAMINA D	VALORES VITAMINA D REPORTADOS	COMPLICACIONES POR DEFICIENCIA DE VITAMINA D	METABOLISMO
La deficiencia de vitamina D se asocia con concentraciones de citocinas inflamatorias en pacientes con infección del pie diabético	Tiwari S y cols. (2014) (12)	Diseño transversal	Evaluar las concentraciones de IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$ e IL-6 en pacientes con infección del pie diabético y evaluar la influencia de la deficiencia de vitamina D en las citocinas mencionadas anteriormente	Participaron 219 individuos que acudieron a la consulta externa de pie diabético y endocrino del hospital Universitario (112 pacientes diabéticos con infección del pie (casos) y 107 pacientes diabéticos sin infección (controles))	Deficiencia grave: < 10 ng/mL Deficiencia: < 20 ng/mL y < 20 ng/mL. Insuficiente: 30,05 ng/mL	No disponible	Deficiencia de vitamina D < 20 ng/ml se encontró en el 71,4 % de los casos de infección del pie diabético, el 61,6 % de los controles diabéticos y el 48,6 % de los voluntarios sanos, pero la deficiencia grave < 10 ng/mL fue más común en los casos de infección del pie diabético que en los controles diabéticos y voluntarios sanos	La infección del pie diabético refleja la alteración del estado inmunitario. Las citocinas son los principales mediadores de la respuesta del huésped a la infección y, por lo tanto, desempeñan un papel importante en la diferenciación de los macrófagos, la erradicación de la infección y la progresión del proceso de cicatrización de heridas. Una infección desencadena respuestas inflamatorias a través de la liberación de citoquinas inflamatorias como IL-1 $\beta$ , IL-6, interferón- $\gamma$ (IFN- $\gamma$ ) y TNF- $\alpha$ o quimiocinas.	

**Tabla II**  
**CONTINUACIÓN**

TÍTULO	AUTOR (AÑO)	DISEÑO	OBJETIVO	MUESTRA	VALORES REFERENCIALES VITAMINA D	VALORES MEDIOS VITAMINA D	VALORES VITAMINA D REPORTADOS	COMPLICACIONES POR DEFICIENCIA DE VITAMINA D	METABOLISMO
Asociación entre la 25-OH-vitamina D sérica y la úlcera del pie diabético en pacientes con diabetes tipo 2	Dai J y cols. (2020)	Estudio prospectivo Casos y controles	Evaluar la asociación entre la vitamina D y la úlcera del pie diabético (DFU) en pacientes con diabetes tipo 2	Participaron 51 pacientes, incluidos 21 pacientes con UPD y 30 pacientes con diabetes tipo 2 recién admitidos sin UPD (grupo de control), entre enero de 2019 y octubre de 2019 en el Sexto Hospital Popular afiliado a la Universidad Jiao Tong de Shanghai	Deficiencia: menos de 20 ng/mL Deficiencia grave: menos de 10 ng/mL	No disponible	Los niveles de 25-OH-vitamina D fueron más bajos en pacientes con UPD que en el grupo DM ( $p < 0,0001$ ). En 21 pacientes con UPD, todos los pacientes tenían deficiencia de 25-OH-vitamina D con valores inferiores a 20 ng/mL, y nueve pacientes tenían deficiencia grave de 25-OH-vitamina D con valores inferiores a 10ng/mL. De 30 pacientes con DM, 23 tenían déficit de 25-OH-vitamina D con valores inferiores a 20 ng/mL, y ninguno de los pacientes tenía déficit grave de 25-OH-vitamina D con valores inferiores a 10 ng/mL.	No disponible	La vitamina D es una hormona esteroide pleiotrópica que tiene múltiples efectos biológicos. Participa en la regulación de la homeostasis del calcio y el recambio óseo y se sabe que es un modulador inmunitario importante ya que tiene efecto sobre la inmunidad mediada por células T, la secreción y la acción de la insulina pancreática, así como el crecimiento y la curación de las células.

Tabla II  
CONTINUACIÓN

TÍTULO	AUTOR (AÑO)	DISEÑO	OBJETIVO	MUESTRA	VALORES REFERENCIALES VITAMINA D	VALORES MEDIOS VITAMINA D	VALORES VITAMINA D REPORTADOS	COMPLICACIONES POR DEFICIENCIA DE VITAMINA D	METABOLISMO
Asociación entre el estado de la vitamina D y las complicaciones diabéticas en pacientes con diabetes mellitus tipo 2: un estudio transversal en Hunan, China	Xiao Y y cols. (2020) (21)	Estudio transversal	Investigar la asociación entre la deficiencia de vitamina D (VDD) y las complicaciones vasculares diabéticas, incluida la retinopatía diabética (RD), la enfermedad renal diabética (NRD) y las úlceras del pie diabético (DFU)	Un total de 4.284 pacientes chinos con diabetes mellitus tipo 2 admitidos en el Departamento de Metabolismo y Endocrinología y Centro de Diabetes del Segundo Hospital Xiangya de la Universidad Central del Sur desde enero de 2014 hasta julio de 2018. Se dividieron en dos grupos: pacientes con deficiencia de vitamina D (3071) y pacientes sin deficiencia de vitamina D (1213)	La VDD se definió como 25(OH)D sérica (20 ng/mL)	No disponible	La prevalencia de VDD representó el 71,7% [IC] del 95%: 70,3–73,0%), que se definió como niveles de 25 (OH)D <20 ng/mL, en pacientes con diabetes mellitus tipo 2.	Los pacientes con VDD eran más propensos a tener un control glucémico deficiente (83,4 frente a 78,6%, $p < 0,001$ ) y un nivel más alto de ácido úrico sérico (11,9 frente a 9,4 %, $p = 0,02$ ). Además, los participantes con VDD fueron más vulnerables a DR (29,6 frente a 25,9 %, $P = 0,016$ ), DKD (29,4 frente a 25,0 %, $p = 0,003$ ), DFU (6,3 frente a 4,1 %, $p = 0,005$ ), hipertensión (55,4 frente a 50,6 %, $p = 0,005$ ), dislipidemia (67,0 frente a 58,7 %, $p < 0,001$ ) y cardiopatía coronaria (20,1 frente a 17,0 %, $p = 0,02$ ), en relación con aquellos sin VDD.	La vitamina D, hormona esteroide pleiotrópica, participa en el metabolismo óseo mediante la regulación de la homeostasis del calcio y el fósforo, modula la proliferación celular, dife-renciación, apoptosis, función inmunitaria, respuesta inflamatoria, y la propiedades vasculares y metabólicas. Suprime la proliferación de células T e inhibe la secreción de citocinas T auxiliares tipo 1. Además, puede mejorar la cicatrización de heridas al suprimir el estrés del retículo endoplásmico, el estrés oxidativo.

Tabla II  
CONTINUACIÓN

TÍTULO	AUTOR (AÑO)	DISEÑO	OBJETIVO	MUESTRA	VALORES REFERENCIALES VITAMINA D	VALORES MEDIOS VITAMINA D	VALORES VITAMINA D REPORTADOS	COMPLICACIONES POR DEFICIENCIA DE VITAMINA D	METABOLISMO
Deficiencia severa de vitamina D3 en la mayoría de los pacientes con úlceras del pie diabético	Feld Kamp J y cols. (2018) (22)	Casos y controles	Evaluar la deficiencia severa de vitamina D en pacientes con úlceras de pie diabético y sin úlceras de pie diabético con pacientes sano	306 pacientes participaron en el estudio 104 pacientes (63 pacientes hospitalizados, 41 ambulatorios) con úlceras del pie diabético y las comparamos con 99 humanos sanos (control) y 103 pacientes con diabetes mellitus tipo 2 sin úlceras del pie diabético, fueron reclutados durante el verano (entre abril y octubre)	Deficiencia se considera menos de 20 ng/mL Deficiencia grave niveles inferiores de 10 ng/mL	Los valores de vitamina D en casos fueron (11,8 ± 11,3 ng/mL, p < 0,001) en pacientes con úlceras de pie diabético y en controles (27,2 ± 12,2 ng/mL).	Niveles de 25-hidroxitamina D3 fueron menores (11,8 ± 11,3 ng/mL, p < 0,001) en pacientes con úlceras de pie diabético que en controles sanos (27,2 ± 12,2 ng/mL). 25-hidroxitamina D3 Los valores (19,0 ± 14,5 ng/mL fueron mayores (p < 0,01) en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 que, en pacientes con úlceras de pie diabético, pero menores (p < 0,01) que en controles sanos.	Los pacientes con VDD eran más propensos a tener un control glucémico deficiente (83,4 frente a 78,6 %, p < 0,001) y un nivel más alto de ácido úrico sérico (11,9 frente a 9,4 %, p = 0,02). Además, los participantes con VDD fueron más vulnerables a DR (29,6 frente a 25,9 %, P = 0,016), DKD (29,4 frente a 25,0 %, p = 0,003), DFU (6,3 frente a 4,1 %, p = 0,005), hipertensión (55,4 frente a 50,6 %, p = 0,005), dislipidemia (67,0 frente a 58,7 %, p < 0,001) y afectada en cardiopatía coronaria (20,1 frente a 17,0 %, p = 0,02), en relación con aquellos sin VDD.	Por lo tanto, la vitamina D puede jugar un papel importante para la curación de pacientes con síndrome de pie diabético. Los niveles bajos de vitamina D se asocian con la resistencia a la insulina, la disfunción de las células β y la diabetes mellitus. La cicatrización de heridas se ve afectada en pacientes diabéticos, mientras que la vitamina D es esencial para el funcionamiento normal del sistema inmunitario. Las células T CD8 positivas y las células asesinas naturales son objetivos de la vitamina D.
							En 88 pacientes (84,6 %) con úlceras de pie diabético, la 25-hidroxitamina D3 los niveles estaban por debajo de 20 ng/mL. Cincuenta y ocho de los pacientes (55,8 %) con úlceras de pie diabético tenían 25-hidroxitamina D grave deficiencia con valores por debajo de 10 ng/mL.		

Tabla II  
CONTINUACIÓN

TÍTULO	AUTOR (AÑO)	DISEÑO	OBJETIVO	MUESTRA	VALORES REFERENCIALES VITAMINA D	VALORES MEDIOS VITAMINA D	VALORES REPORTADOS VITAMINA D	COMPLICACIONES POR DEFICIENCIA DE VITAMINA D	METABOLISMO
Estado de la vitamina D en una población búlgara con diabetes tipo 2 y úlceras del pie diabético	Todorova A y cols. (2020) (23)	Estudio transversal	Evaluar los niveles séricos de vitamina D en pacientes con DT2 y UPD y pacientes diabéticos con neuropatía periférica y sin complicaciones diabéticas	242 pacientes con DM2, entre julio 2018 y marzo 2020 hospitalizados en el Departamento de Endocrinología, Universidad Médica de Sofía. Se dividieron en 2 grupos: 73 pacientes con UPD y 169 sin UPD. El grupo UPD se subdividió en 2 subgrupos: 35 pacientes con infección y 38 sin infección. El grupo sin UPD se subdividió en: 106 pacientes con DT2 y DPN y 63 pacientes con DT2 sin complicaciones diabéticas.	La deficiencia de vitamina D se definió 20 ng/mL. Insuficiencia de vitamina D como 25(OH)D = 21,8-29 ng/mL.	Se encontró que el nivel medio de 25(OH)D en toda la cohorte era de 12,6 (IQR 9,3-17,6) ng/mL.	El 2,9% de los participantes inscritos en el estudio presentaron nivel suficiente de 25(OH)D, y el 14,5% con insuficiencia de 25(OH)D, el 82,6% con 25(OH)D deficiente. Un total de 37,2% de los participantes tenían niveles de 25(OH)D menos de 10 ng/mL. Los pacientes con DFU presentaron un nivel de 25(OH)D significativamente más bajo en comparación con los pacientes sin DFU; 11,6 ng/mL (IQR 8,5-15,8 ng/mL) versus 13,5 ng/mL (IQR 9,6-18,6 ng/mL), p=.001. 25(OH)D fue significativamente menor en la DFU grupo en comparación con el subgrupo Sin complicaciones (p=.001) y entre el subgrupo NPD y el subgrupo Sin complicaciones (p=.031)	No disponible	La vitamina D estimula directamente la expresión de los receptores de insulina y afecta la secreción de insulina. Participa en la cicatrización de heridas por varios mecanismos. 1,25-(OH)2D3 Se ha informado que afecta la proliferación y supervivencia de los queratinocitos. Además, aumenta la producción de péptidos antimicrobianos en cultivos de queratinocitos de pacientes con DFU e indirectamente estimula la migración y proliferación de queratinocitos, mejora el control glucémico.

Tabla II  
CONTINUACIÓN

TÍTULO	AUTOR (AÑO)	DISEÑO	OBJETIVO	MUESTRA	VALORES REFERENCIALES VITAMINA D	VALORES MEDIOS VITAMINA D	VALORES VITAMINA D REPORTADOS	COMPLICACIONES POR DEFICIENCIA DE VITAMINA D	METABOLISMO
Asociación entre el estado de vitamina D y el pie diabético en pacientes con diabetes mellitus tipo 2	Tang W y cols. (2020) (24)	Estudio retrospectivo Casos y controles	Explorar la prevalencia de la deficiencia de vitamina D y abordar la asociación entre los niveles séricos de 25-OH-vitamina D y DF en una población china hospitalizada con diabetes mellitus tipo 2, con el fin de resumir la evidencia clínica en la prevención y el tratamiento de DF	1721 pacientes hospitalizados consecutivos, incluidos 547 pacientes con DF (grupo DF) y 1174 pacientes sin DF (grupo sin DF), desde enero de 2012 hasta diciembre de 2019 en el Departamento de Endocrinología y Metabolismo, Hospital de China Occidental, Universidad de Sichuan	Niveles de vitamina D en todo el mundo en 2020 en este estudio, un nivel sérico de 25-OH- vitamina D $\geq 20$ ng/mL se definió como normal, $< 20$ -12,02 ng/mL se considera insuficiente y menor a 12,02 ng/mL como deficiencia de vitamina D	La mediana del nivel de vitamina D en la población total fue de 16,84 (IQR 12,34-22,28) ng/mL	Las tasas de insuficiencia y deficiencia de vitamina D en el grupo DF fueron más altas que en el grupo sin DF (77,51 % versus 59,2 %, $p < 0,001$ ) El nivel de 25- OH- vitamina D fue más bajo en el grupo DF que en el grupo sin DF: 14,34 (IQR 10,49 – 19,27) frente a 18,22 (IQR 13,4 – 23,74) ng/mL, $p < 0,001$ ] -25- OH- vitamina D se relacionó de forma independiente con el pie diabético y fue un factor protector para el DF ( $p < 0,001$ , OR = 0,986, IC del 95 %: 0,979–0,993)	El grupo de DF presentó como complicaciones las siguientes: la nefropatía diabética (ND) en un 71,7% con Retinopatía diabética (RD) en un 53,4%, neuropatía periférica diabética (NPD) 97,1% -Grupo sin DF: DN 28,1%, RD 20,2%, NPD 51,8% . Todos con un $p < 0,001$	No disponible

Tabla II  
CONTINUACIÓN

TÍTULO	AUTOR (AÑO)	DISEÑO	OBJETIVO	MUESTRA	VALORES REFERENCIALES VITAMINA D	VALORES MEDIOS VITAMINA D	VALORES VITAMINA D REPORTADOS	COMPLICACIONES POR DEFICIENCIA DE VITAMINA D	METABOLISMO
Un análisis retrospectivo de la relación entre la 25-OH-vitamina D y la úlcera del pie diabético	Wang F y cols. (2022) (25)	Análisis retrospectivo casos y controles	Investigar la relación entre el nivel de 25-OH-vitamina D y la DFU en pacientes con diabetes mellitus (DM), y proporcionar una base teórica para la prevención y el tratamiento tempranos de la DFU	429 pacientes hospitalizados con DM, incluidos 242 pacientes con UPD (grupo UPD) y 187 pacientes sin UPD (grupo sin UPD), desde enero de 2019 hasta octubre de 2021 en el departamento de endocrinología del Air Force Medical Center, PLA	Deficiencia menos de 20 ng/mL, mientras que la insuficiencia relativa de vitamina D se define como un nivel de 25-OH-vitamina D que varía de 20-30 ng/mL suficiencia más de 30 ng/mL	No disponible	En el grupo sin DFU, 139 casos (74,33%) fueron deficiencia de vitamina D, 41 casos (21,93%) insuficiencia de vitamina D y 7 casos (3,74%) suficiencia de vitamina D. Sin embargo, en el grupo de DFU, 210 casos (86,78%) fueron deficiencia de vitamina D, 24 casos (9,91%) insuficiencia de vitamina D y 8 casos (3,31%) suficiencia de vitamina D. La distribución del estado nutricional de vitamina D fue significativamente diferente entre el grupo sin DFU y el grupo con DFU (p < 0,05)	No disponible	Participa en la homeostasis del calcio/fósforo, el metabolismo óseo y la estimulación de la secreción de insulina 1 y el aumento de la sensibilidad a la insulina. 2, mejora la expresión de péptidos antimicrobianos que ayudan a eliminar los microbios, además de suprimir las respuestas proinflamatorias al tiempo que mejora las respuestas antiinflamatorias.

Tabla II  
CONTINUACIÓN

TÍTULO	AUTOR (AÑO)	DESEÑO	OBJETIVO	MUESTRA	VALORES REFERENCIALES VITAMINA D	VALORES MEDIOS VITAMINA D	VALORES VITAMINA D REPORTADOS	COMPLICACIONES POR DEFICIENCIA DE VITAMINA D	METABOLISMO
Deficiencia de vitamina D, niveles séricos de leptina y osteoprotégerinas en pacientes diabéticos mayores: un aporte para nuevas vías de investigación	Maggi S y cols. (2013) (26)	Ensayo clínico, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo	Investigar, en pacientes diabéticos mayores, el efecto de un gran bolo de vitamina D3 en marcadores de recambio óseo seleccionados y otros parámetros metabólicos que se ha informado previamente que están asociados con los niveles de vitamina D	Se incluyeron 30 pacientes ambulatorios de la Unidad de Pie Diabético del Policlínico Abano Terme (PD) de 60 años o más con diabetes mellitus tipo 2 y complicaciones del pie diabético fueron reclutados y monitoreados mediante 24 semanas. Se dividieron en 14 que fueron tratados con vitamina D3 y 16 con placebo	Deficiencia: menos de 9,62 ng/mL Insuficiencia: 10-30,05 ng/mL Suficiencia 30,45-100,16 ng/mL	La mediana fue de 9,21 ng/mL en el placebo y de 16,67 ng/mL en el grupo de vitamina D3	Insuficiencia de vitamina D en los pacientes con placebo fue de 14,48 ng/mL y de los pacientes tratados con vitamina D fue de 11,9 ng/mL. A las 24 semanas: 24 pacientes donde 11 formaron parte del grupo placebo y 13 de vitamina D3 24 semanas los del grupo placebo fue de 11,9 ng/mL, mientras que en los que recibieron suplementación de vitamina D3 fue de 16,67 ng/mL. Una sola administración oral de 300.000 UI de vitamina D3 fue insuficiente para elevar las concentraciones séricas de 25(OH)D en la mayoría de los pacientes tratados, a pesar de un aumento estadísticamente significativo (p =0,0015) en particular a las 12 semanas	No disponible	Las concentraciones más bajas de vitamina D están asociadas con una menor sensibilidad a la insulina, y existe evidencia de que la vitamina D estimula la secreción de insulina actuando directamente sobre las células beta de los islotes pancreáticos. En adultos mayores sanos con alteración de la glucosa en ayunas, la suplementación con calcio y vitamina D puede atenuar el aumento de la glucemia y la resistencia a la insulina

**Tabla II**  
**CONTINUACIÓN**

TÍTULO	AUTOR (AÑO)	DISEÑO	OBJETIVO	MUESTRA	VALORES REFERENCIALES VITAMINA D	VALORES MEDIOS VITAMINA D	VALORES VITAMINA D REPORTADOS	COMPLICACIONES POR DEFICIENCIA DE VITAMINA D	METABOLISMO
Vitamina D sérica y Complicaciones del pie diabético	Greenhag en R y cols. (2019) (27)	Revisión retrospectiva y controles	Comparar los niveles de vitamina D en suero en pacientes diabéticos con y sin neuropatía de Charcot (NC), enfermedad arterial periférica (PAD), infección (DFI), (DFU), (DFU) y neuropatía periférica (DPN)	100 pacientes diabéticos, divididos en 50 pacientes diabéticos con antecedentes de Neuropatía de Charcot (NC) fueron identificados y comparados con 50 pacientes diabéticos sin NC	Deficiencia: menos 20 ng/mL, insuficiencia: 21 a 29 ng/mL.	El nivel medio de vitamina D3 en suero fue de 20,96 ng/mL en pacientes con CN y de 21,6 ng/mL en pacientes sin CN, no fue significativamente diferente (p = 0,55).	El 55% de los pacientes tenían deficiencia de vitamina D, el 24% tenían insuficiencia de vitamina D y 21% niveles séricos adecuados	Se encontró una fuerte tendencia hacia niveles más bajos de vitamina D3 (p = 0,05) en pacientes con neuropatía en comparación con pacientes sin neuropatía (p = 0,05)	En las células endoteliales, la vitamina D se asocia con cambios vasculares estructurales y funcionales, modulados por la NADPH oxidasa, el óxido nítrico y los componentes de la matriz extra-celular. La vitamina D modifica la función de las células β a través de varias vías. Estos incluyen la estimulación directa de la secreción de insulina a través de la presencia de receptores de vitamina D (VDR) en las células β y su expresión de la enzima 1-α-hidroxilasa. Está claro que la vitamina D es más que una simple vitamina

Tabla II  
CONTINUACIÓN

TÍTULO	AUTOR (ANO)	DISEÑO	OBJETIVO	MUESTRA	VALORES REFERENCIALES VITAMINA D	VALORES MEDIOS VITAMINA D	VALORES VITAMINA D REPORTADOS	COMPLICACIONES POR DEFICIENCIA DE VITAMINA D	METABOLISMO
Asociación del estado de la vitamina D con la mortalidad por todas las causas y los resultados entre los individuos chinos con úlceras del pie diabético	Tang, W y cols. (2022) (28)	Revisión retrospectiva	Examinar la correlación entre las concentraciones séricas de vitamina D y el pronóstico entre los individuos chinos con úlceras del pie diabético (UPD)	275 pacientes en el West China Hospital desde el 1 de enero de 2012 hasta el 31 de diciembre de 2019. Se dividieron a los pacientes en 3 grupos: 72 pacientes en el grupo de suficiencia, 116 en el grupo de insuficiencia y 87 en deficiencia	Suficiencia: $\geq 20,03$ ng/mL Deficiencia: $< 12,2$ ng/mL Insuficiencia: 12,2 - 20,03 ng/mL	La mediana de la concentración sérica de vitamina D fue de 15,14 ng/mL (IQR 27,91-50,66 nmol/L); el 31,6% tenía deficiencia de vitamina D; el 42,2% tenía vitamina D insuficiente; y el 26,2% tenía vitamina D	31,6% con deficiencia de vitamina D y 42,2% con insuficiencia de vitamina D. El 26,2% tenía suficiente vitamina D	65 muertes y amputación 16,02% asociado niveles deficientes de vitamina D, así también en pacientes que fallecieron que entre los que estaban vivos (13,39 frente a 15,62 ng/mL, $p = 0,006$ ). Mayor tiempo de cicatrización en los pacientes con deficiencia de vitamina D. Pacientes con deficiencia de vitamina D asociados a heridas de grado Wagner $\geq 3$ ( $p = 0,017$ ). La vitamina D en pacientes con úlceras sin cicatrizar fue inferior a la de los pacientes con úlceras cicatrizadas, pero la diferencia no fue significativa (13,7 [RIC 10,74-20,26] vs 15,61 [RIC 11,32-20,89] ng/mL, $p = 0,19$ ). Tiempo de curación del grupo con deficiencia de vitamina D (51 días) fue más largo que el del grupo sin deficiencia de vitamina D (41 días), pero la diferencia no fue estadísticamente significativa. significativo ( $p = 0,382$ ).	La vitamina D, una hormona esteroide pleiotrópica que regula principalmente el metabolismo del calcio y el fosfato, así como el recambio óseo, se ha relacionado con el control glucémico y las complicaciones relacionadas con la diabetes entre los pacientes con diabetes. Además, la vitamina D se ha relacionado con la neuropatía periférica diabética y la enfermedad arterial periférica, que suelen ser los factores más críticos para la aparición de UPD

Tabla II  
CONTINUACIÓN

TÍTULO	AUTOR (AÑO)	DISEÑO	OBJETIVO	MUESTRA	VALORES REFERENCIALES VITAMINA D	VALORES MEDIOS VITAMINA D	VALORES VITAMINA D REPORTADOS	COMPLICACIONES POR DEFICIENCIA DE VITAMINA D	METABOLISMO
Evaluación de los niveles séricos de vitamina D en infecciones del pie diabético: un estudio transversal en un centro de atención terciaria en el sur de la India	Carbin J y cols. (2019) (29)	Estudio transversal	Comparar el nivel sérico de vitamina D entre diabéticos con infecciones de los pies y aquellos sin infecciones de los pies y el objetivo secundario fue evaluar la asociación entre el nivel de vitamina D y la gravedad de las infecciones de los pies y los resultados	176 pacientes divididos 2 grupos de 88 pacientes cada uno. El grupo 1 conformado por pacientes diabéticos con evidencia clínica de infecciones en el pie, el grupo 2 por pacientes diabéticos sin evidencia de infección. El seguimiento fue durante 6 meses para la evaluación y pronóstico	Normal: igual o superior a 30 ng/mL. Deficiencia: <10 ng/mL, insuficiencia 10-30 ng/mL	El 97% tenía niveles de vitamina D por debajo de lo normal con un nivel medio de vitamina D de 17,03 ± 5,1 ng/mL, que fue estadísticamente significativo (p = 0,001)	No hubo diferencia estadísticamente significativa en el nivel de vitamina D entre los diabéticos con y sin infecciones del pie en el presente estudio. Sin embargo, entre los pacientes con pie diabético con mal resultado (amputación o muerte), el 97% tenía niveles de vitamina D por debajo de lo normal con un nivel medio de vitamina D de 17,03 ± 5,1 ng/mL, que fue estadísticamente significativo (p = 0,001)	Se requirieron amputaciones mayores en el 28,57% de los pacientes del Grupo 1 con neuropatía, lo que fue estadísticamente significativo (p = 0,005), en comparación con solo el 5,12% de los pacientes del Grupo 2 sin neuropatía que se sometieron a una amputación mayor. Sin embargo, el nivel de vitamina D no se relacionó significativamente con la neuropatía diabética en los pacientes con pie diabético en el estudio (P = 0,06). Entre los pacientes con pie diabético con mal resultado (amputación o muerte), el 97% tenía niveles de vitamina D por debajo de lo normal con un nivel medio de vitamina D de 17,03 ± 5,1 ng/mL, que fue estadísticamente significativo (p = 0,001)	No disponible

Tabla II  
CONTINUACIÓN

TÍTULO	AUTOR (AÑO)	DISEÑO	OBJETIVO	MUESTRA	VALORES REFERENCIALES VITAMINA D	VALORES MEDIOS VITAMINA D	VALORES VITAMINA D REPORTADOS	COMPLICACIONES POR DEFICIENCIA DE VITAMINA D	METABOLISMO
Curación mejorada de las úlceras del pie diabético después de una dosis alta de vitamina D: un ensayo clínico aleatorizado doble ciego	Halschou P y cols. (2021) (30)	Ensayo clínico aleatorizado, paralelo, doble ciego	Evaluar la eficacia de la vitamina D3 de colecalciferol en dosis altas en comparación con las dosis bajas en la cicatrización de las úlceras crónicas del pie diabético	Se incluyeron 48 pacientes. Se dividieron a los pacientes en grupo de dosis alta (24 pacientes) que recibieron 170 µg (6800 UI/día) de vitamina D VO durante 48 semanas o hasta la cicatrización de la herida. El grupo de dosis baja (24 pacientes) que recibieron 20 µg/día de vitamina D VO	Deficiencia: <20 ng/mL	Los niveles séricos de 25(OH)D al inicio del estudio fueron 21.96±9.54 en el grupo de dosis alta y 22.12±11.38 en el grupo de dosis baja	23 pacientes (48%) mostraron deficiencia de vitaminas al inicio del estudio (<20 ng/mL). Además, las dosis altas aumentaron significativamente las probabilidades de curación (OR ajustado = 4.11, IC del 95 % = 1,11-17,29)	14 pacientes (20 úlceras) fueron tratados quirúrgicamente durante el período de estudio. El tratamiento quirúrgico incluyó amputación de la parte inferior de la pierna: 0 pacientes en el grupo de dosis alta y 2 en el grupo de dosis baja, amputación del metatarsiano: 2 pacientes en el grupo de dosis alta y 5 en el grupo de dosis baja, amputación del dedo del pie: 2 pacientes en el grupo de dosis alta y 0 en el grupo de dosis baja y desbridamiento extenso pero preservador del hueso: 1 pacientes en el grupo de dosis alta y 5 en el grupo de dosis baja	Aumenta la capacidad de los queratinocitos para reconocer y controlar los microbios, ayudando así a proteger las heridas de posibles infecciones. La vitamina D regula las funciones del músculo mediadas por el calcio, a saber, la contracción, la plasticidad, la función mitocondrial y la señalización de la insulina
Prevalencia y factores de riesgo de neuropatía periférica diabética, dolor neuropático y ulceración del pie en la región del Golfo Árabe	Ponirakis G y cols. (2022) (31)	Estudio transversal multicéntrico	Determinar la prevalencia y los factores de riesgo de neuropatía diabética periférica (DPN), DPN dolorosa y ulceración del pie diabético (DFU) en pacientes con diabetes tipo 2 en atención secundaria de salud en Qatar, Kuwait y el Reino de Arabia Saudita	3.021 pacientes con diabetes tipo 2 de cuatro centros SHC en Qatar (n = 1093), Kuwait (n = 1168) y KSA (n = 760)	Normal: igual o superior a 30 ng/mL Deficiencia leve (20-29 ng/mL), deficiencia moderada (10-19 ng/mL) y deficiencia grave (<10 ng/mL)	No disponible	Los estudios realizados en estados árabes del golfo mostraron deficiencia moderada (12,3 ng/mL), en Catar 11,2ng/mL, en Kuwait 12,8 ng/mL y en KSA 12,0 ng/mL	La UPD fue 2,4 veces mayor en aquellos con deficiencia moderada de vitamina D	No disponible

Tabla II  
CONTINUACIÓN

TÍTULO	AUTOR (AÑO)	DISEÑO	OBJETIVO	MUESTRA	VALORES REFERENCIALES VITAMINA D	VALORES MEDIOS VITAMINA D	VALORES VITAMINA D REPORTADOS	COMPLICACIONES POR DEFICIENCIA DE VITAMINA D	METABOLISMO
Deficiencia de 25-hidroxitamina D: impacto en la infección de heridas profundas y resultados de curación de pacientes con diabetes	Smart H y cols. (2019) (32)	Estudio piloto prospectivo, analítico, no experimental y transversal	Investigar si la deficiencia de 25 (OH)D podría estar asociada con los indicadores negativos del estado del lecho de la herida y los malos resultados de cicatrización de heridas observados en personas con heridas y diabetes mellitus	80 pacientes de la unidad de cuidado de heridas	Normal $\geq 50$ ng/mL Deficiencia de vitamina D $< 20$ ng/mL, Insuficiencia $< 50$ ng/mL	El nivel medio de 25(OH)D alcanzado fue de 12,4 (DE, 7,8) ng/mL (rango, 4,2–49,02 ng/mL), lo que indica una deficiencia grave de 25(OH)D	La deficiencia de 25(OH)D estaba presente en el 91,3% de las mujeres y en el 82,4% de hombres	En 33 personas (41,3%) con deficiencia de 25(OH)D existió la presencia de un hueso expuesto en el lecho de la herida además de un retardo de la cicatrización. Además, la prueba de dos colas de Spearman con un nivel de significación del 1% correlacionó los malos resultados de cicatrización de heridas con la edad avanzada y con niveles más bajos de 25(OH)D	No disponible

Tabla II  
CONTINUACIÓN

TÍTULO	AUTOR (AÑO)	DISEÑO	OBJETIVO	MUESTRA	VALORES REFERENCIALES VITAMINA D	VALORES MEDIOS VITAMINA D	VALORES VITAMINA D REPORTADOS	COMPLICACIONES POR DEFICIENCIA DE VITAMINA D	METABOLISMO
La deficiencia de vitamina D aumenta el riesgo de neuropatía periférica en pacientes chinos con diabetes tipo 2	Rui E y cols. (2017) (33)	Estudio Transversal	Aclarar la posible conexión entre VDD con DPN y evaluar el valor de detección de VDD para DPN en pacientes chinos con diabetes tipo 2	861 pacientes del centro médico clínico de diabéticos de Shanghai (Enero 2014 – noviembre 2014). Se dividieron en 3 grupos, pacientes con neuropatía diabética periférica, pacientes sin neuropatía diabética periférica y pacientes con signos de neuropatía diabética periférica	Deficiencia de vitamina D <17 ng/mL	No disponible	Los pacientes con signos de neuropatía diabética periférica 64,5%, pacientes sin DPN 61,7% (todos $p < 0,01$ ). El análisis de correlación de Spearman mostró que el nivel sérico de 25(OH)D circulante estaba estrechamente relacionado con DPN ( $r = 0,121$ ) y signos de DPN ( $r = 0,111$ ) (ambos $p < 0,01$ ). Después de ajustar por todos los posibles factores de confusión, VDD todavía estaba relacionado con un mayor riesgo de DPN [odds ratio 2,59 (1,48–4,53)] ( $p < 0,01$ ). Los pacientes del grupo DPN tenían un nivel sérico de 25-hidroxitiamina D significativamente más bajo y una mayor prevalencia de VDD que los de los grupos No DPN y signos de DPN (ambos $p < 0,01$ )	La deficiencia de vitamina D aumenta el riesgo de presentar neuropatía diabética periférica. La prueba de chi-cuadrado indicó que el valor de OR para 25(OH)D < 17,22 ng/ml fue de 1,95 (IC del 95 %: 1,59–2,40; $p < 0,01$ ) para insinuar la presencia de signos de DPN. Para DPN, el valor de punto de corte óptimo fue 16,01 ng/mL (índice de Youden 0,22; sensibilidad 66,73%, especificidad 55,72%). El valor de OR de 25(OH)D < 16,01 ng/ml fue de 2,51 (IC del 95 %: 1,59–3,99; $p < 0,01$ ) para detectar NPD.	En los pacientes con neuropatía diabética periférica se encontraron niveles de vitamina D 15,59 ± 7,68 ng/mL, pacientes sin neuropatía diabética periférica 18,35 ± 6,60 ng/mL. Y en pacientes con signos de neuropatía diabética periférica 17,66 ± 7,50 ng/mL.
Las deficiencias nutricionales de alto nivel de amputación en las úlceras del pie diabético	Deakin J y cols. (2019) (34)	Estudio de cohorte retrospectiva	Informar mejor los niveles de referencia de la deficiencia nutricional en este complejo grupo de pacientes y evaluar los efectos de los niveles nutricionales en la amputación	48 pacientes del centro de referencia terciarios más grandes de Australia. Durante octubre y noviembre de 2017	Considera niveles normales 20,03 a 100,16 ng/mL	El 57,9% (n = 22) tenían vitamina D baja, con una media de 18,55 ± 3,33 ng/mL	Los pacientes del grupo DPN tenían un nivel sérico de 25-hidroxitiamina D significativamente más bajo y una mayor prevalencia de VDD que los de los grupos No DPN y signos de DPN (ambos $p < 0,01$ )	El nivel promedio de vitamina D en pacientes que se sometieron a amputación fue de 18,63 ng/mL (IC 14,14–23,12) en comparación con 15,58 ng/mL (25,1–52,7) para los que no se sometieron a amputación	No disponible

Tabla II  
CONTINUACIÓN

TÍTULO	AUTOR (AÑO)	DISEÑO	OBJETIVO	MUESTRA	VALORES REFERENCIALES VITAMINA D	VALORES MEDIOS VITAMINA D	VALORES VITAMINA D REPORTADOS	COMPLICACIONES POR DEFICIENCIA DE VITAMINA D	METABOLISMO
Evaluación de los niveles de vitamina D en Pacientes con úlceras de pie diabético	Tsitsou S y cols. (2021) (35)	Estudio Transversal	Evaluar y comparar los niveles séricos totales de 25-hidroxitamini na D [25 (OH)D] en 3 grupos de individuos: UPD, pacientes con DM, pero sin UPD y personas sanas sin DM en un Medite-rráneo	96 pacientes (33 UPD, 35 pacientes sin UPD y 28 controles sanos). Consulta Externa de Pie Diabético del hospital al sur de Europa	Superior a 20 ng/mL, niveles normales, <10 ng/mL deficiencia de vitamina D, 10 – 20 ng/mL como insuficiencia	15 pacientes (55,6%) tenían úlceras crónicas que no cicatrizaron y 12 pacientes con úlceras crónicas que no cicatrizaron y 12 pacientes sanos fueron controlados. Consulta Externa de Pie Diabético del hospital al sur de Europa	15 pacientes (55,6%) tenían úlceras crónicas que no cicatrizaron y 12 pacientes con úlceras crónicas que no cicatrizaron y 12 pacientes sanos fueron controlados. Consulta Externa de Pie Diabético del hospital al sur de Europa	Vitamina D juega un importante en la regulación del calcio y el fósforo. Se ha demostrado que el receptor de vitamina D (VDR) se encuentra en casi todos los tejidos del cuerpo humano. Deficiencia de vitamina D afectan la diferenciación y proliferación de queratinocitos y fibroblastos de la piel y retrasan la curación de la UPD. Deficiencia de vitamina D afectan la quimiotaxis y la actividad fagocítica de los monocitos y macrófagos y disminuyen la actividad antimicrobiana de los neutrófilos, lo que aumenta la susceptibilidad a las infecciones.	

Tabla II  
CONTINUACIÓN

TÍTULO	AUTOR (AÑO)	DISEÑO	OBJETIVO	MUESTRA	VALORES REFERENCIALES VITAMINA D	VALORES MEDIOS VITAMINA D	VALORES VITAMINA D REPORTADOS	COMPLICACIONES POR DEFICIENCIA DE VITAMINA D	METABOLISMO
Impacto del nivel de vitamina D en diabéticos con neuropatía periférica	Mohammad H y cols. (2021) (36)	Estudio de casos y controles Transversal	Evaluar la asociación entre el nivel de vitamina D y el desarrollo de neuropatía diabética, y evaluar si existe una relación con ciertos subtipos de neuropatía diabética	80 pacientes diabéticos tipo 2 divididos: Grupo A: 20 pacientes diabéticos que ya desarrollaron DPN dolorosa. Grupo B: 20 pacientes diabéticos que desarrollaron DPN indolora sin úlceras en la pierna. Grupo C: 20 pacientes diabéticos con DPN indolora, pero con úlcera neuropática. Grupo D: 20 pacientes diabéticos sin neuropatía. De unidad de Endocrinología y consulta externa del Departamento de Medicina Interna de julio 2019- febrero de 2020	Suficiencia ( $\geq 30$ ng/mL), vitamina D insuficiente (20–29 ng/mL) y vitamina D deficiente ( $< 20$ ng/mL)	El grupo de neuropatía diabética dolorosa osciló entre 5,3 y 40,5 ng/mL, 70 % de ellos tenían niveles deficientes de vitamina D. Grupo de neuropatía diabética indolora (grupo B), el nivel de vitamina D varió de 6,5 a 35,5 ng/mL, 60% de ellos tenían deficiencia de vitamina D, mientras que solo el 5% de los pacientes diabéticos sin neuropatía tenían niveles deficientes de vitamina D. Grupo de pacientes diabéticos con neuropatía indolora, pero con úlcera neuropática (grupo C): 17,9 (5,3-36,5). En el grupo de control: 31,2 (16,3-53)	Los pacientes con mayor puntuación de neuropatías eran 1,3 veces más posibilidad de tener deficiencia de vitamina D. Existe una correlación negativa significativa entre el nivel de vitamina D y la puntuación de neuropatía donde el nivel más bajo de vitamina D, la puntuación más alta de neuropatía ( $r=-0.325$ , $p<0.05$ )	Vitamina D está asociada con la regulación del metabolismo óseo y otros procesos metabólicos, mientras que recientemente se descubrió que la vitamina D tiene una fuerte asociación con algunas enfermedades medidas como la autoinmune. La deficiencia de vitamina D contribuye a la etiología y progresión de la diabetes tipo 2 y al desarrollo de complicaciones diabéticas, especialmente complicaciones microvasculares	

Tabla II  
CONTINUACIÓN

TÍTULO	AUTOR (AÑO)	DISEÑO	OBJETIVO	MUESTRA	VALORES REFERENCIALES VITAMINA D	VALORES MEDIOS VITAMINA D	VALORES VITAMINA D REPORTADOS	COMPLICACIONES POR DEFICIENCIA DE VITAMINA D	METABOLISMO
Niveles de 25-hidroxivitamina D [25(OH)D] y úlcera de pie diabético: ¿existe alguna relación?	Mohamm ad, Z y cols. (2013) (37)	Estudio de cohorte prospectivo	Evaluar los niveles plasmáticos de 25(OH)D en sujetos con pie diabético en comparación con sujetos sin complicaciones en el pie	324 pacientes, 162 pacientes con úlcera (Grupo A) y 162 pacientes sin úlcera (Grupo B) (admitidos en el Rajiv Gandhi Center for Diabetes and Endocrinology	No disponible	Los sujetos del grupo A mostraron un nivel sérico bajo 25(OH)D [(6.3(4,2-11,1) ng/mL frente a 28,0(21,4-37,0)] ng/mL.	Los pacientes del grupo A con úlcera presentaron Niveles de 25(OH)D en suero (ng/mL) 8.4(7.1-9.2), los pacientes del grupo B sin úlceras presentaron valores de 29,8 (15,6-44,2), ambos con p<0,005	No disponible	Vitamina D3 activa estimula la fagocitosis y la destrucción de bacterias por parte de los macrófagos y potente supresor de la activación de macrófagos mediada por interferón. Suprime la proliferación de células T y disminuye la producción de citoquinas T auxiliares tipo 1, promueve la producción de citoquinas T auxiliares tipo 2. Inhibición de GLUT1 y GLUT-2 en las células pancreáticas y la atenuación de la acción de unión posterior al receptor de la insulina y la desactivación de GLUT-4.

Greenhågen R y cols. (27), determinaron que de los 100 pacientes que participaron, el 55% de los pacientes tenían deficiencia de vitamina D, el 24% insuficiencia de vitamina D y 21% niveles séricos adecuados. Tang W y cols. (28) en su estudio realizado en 275 pacientes se determinó que el 31,6% presentó deficiencia de vitamina D, 42,2% insuficiencia de vitamina D, mientras que el 26,2% tenía niveles suficientes de vitamina D. Carbin J y cols. (29) demostró que entre los dos grupos de estudio no hubo diferencia estadísticamente significativa en el nivel de vitamina D entre los diabéticos con y sin infecciones del pie ( $p = 0,306$ ).

Halschou P y cols. (30) en su estudio clínico aleatorizado doble ciego aplicado en 48 pacientes divididos en 2 grupos, el grupo de dosis altas (24 pacientes) y grupo de dosis bajas (24 pacientes) al inicio del estudio de los 40 pacientes, 23 pacientes (48%) mostraron VDD, así mismo el grupo de dosis alta aumentaron significativamente las probabilidades de curación durante las 48 semanas (OR ajustado = 4,11, IC del 95% = 1,11-17,29). Del mismo modo Ponirakis G y cols. (31) en su estudio se encontró que los pacientes con DM2 presentaron niveles de deficiencia moderada de vitamina D, siendo así en: Catar 11,2 ng/mL, en Kuwait 12,8 ng/mL y en KSA 12,0 ng/mL.

Smart H y cols. (32) señaló en su estudio que de 80 participantes el nivel medio de 25(OH)D alcanzado fue de 12,4 ng/mL (rango, 4,2– 49,02 ng/mL), lo que indica una deficiencia grave de 25(OH)D. La deficiencia de 25(OH)D estaba presente en el 91,3% de las mujeres y en el 82,4% de hombres. Del mismo modo Rui E y cols. (33) en su estudio transversal indicó que los pacientes del grupo Neuropatía Diabética Periférica (DPN) tenían un nivel sérico de 25(OH)D significativamente más bajo y una mayor prevalencia de VDD que los de los grupos no DPN y signos de DPN (ambos  $p < 0,01$ ).

Deakin J y cols. (34) determinó que los pacientes con DPN presentaron un nivel de vitamina D significativamente más bajo y una mayor prevalencia de VDD que los de los grupos No DPN y signos de DPN (ambos  $p < 0,01$ ). Asimismo Tsitsou S y cols. (35) dentro de su estudio indica que de los 96 pacientes, en 35 pacientes sin UPD y 28 controles sanos, se demostró que la prevalencia de suficiencia, insuficiencia y deficiencia de vitamina D entre pacientes con DM pero sin UPD fue de 48,6%, 42,9% y 8,6%, respectivamente; y entre pacientes con UPD fue de 42,4%, 45,5% y 12,1%, respectivamente ( $p = 0,019$ ), determinando de tal manera que los niveles de vitamina D difirieron significativamente entre los 3 grupos de participantes ( $p < 0,001$ ).

En el estudio realizado por Mohammad H y cols. (36) se encontró que de los participantes del grupo A el 70% presentó VDD (5,3 y 40,5 ng/mL). Los pacientes del grupo B presentaron variaciones entre el nivel de vitamina D (6,5 a 35,5 ng/mL) donde el 60% de ellos tenían deficiencia de vitamina D, mientras que solo el 5% de los pacientes diabéticos sin neuropatía tenían niveles deficientes de vitamina D. En el grupo C, se observaron niveles de 5, 3 a 36.5 ng/mL que representa 75% de deficiencia de vitamina D. Finalmente en el grupo D niveles de 16,3–53 ng/mL representando el 5% de VDD. Del mismo modo, Mohammad Z y cols. (37) determinó que la deficiencia de vitamina D en pacientes con úlceras en el pie fue de 8.4 ng/mL e insuficiencia de vitamina D en pacientes sin úlceras en el pie fue de 29.8 ng/mL, ambos con  $p < 0,005$ .

### Complicaciones

Tiwari S y cols. (12) (19) en ambos artículos considero que una de las complicaciones por VDD es la infección por pie diabético, así mismo Xiao Y y cols. (21) indica que la deficiencia de vitamina D puede causar alguna de las complicaciones siguientes: un control glucémico deficiente ( $p <$

0,001), nivel más alto de ácido úrico sérico ( $p = 0,02$ ), retinopatía diabética (DR) ( $p = 0,016$ ), nefropatía diabética (DKD) ( $p = 0,003$ ), úlceras de pie diabético (DFU) ( $p = 0,005$ ), hipertensión ( $p = 0,005$ ), dislipidemia ( $p < 0,001$ ) y cardiopatía coronaria ( $p = 0,02$ ). De igual manera Tang W y cols. (24), en su estudio determinó que entre las complicaciones de deficiencia de vitamina D se encuentran: DKD en un 71,7%, DR en un 53,4%, DPN en un 97,1%, todos con  $p < 0,001$ .

Por otro lado, en los estudios realizados por Dai J y cols. (20), Feldkamp J y cols. (22), Todorova A y cols. (23), Wang F y cols. (25), Maggi S y cols. (26) no se encontró ninguna complicación asociada a la deficiencia de vitamina D.

Greenhagen R y cols. (27) en su estudio indica que una de las complicaciones por niveles bajos de vitamina D es la DPN mientras que Tang W y cols. (28) relacionan la mortalidad con niveles deficientes de vitamina D, además de retrasar el tiempo de la cicatrización, así como de sufrir heridas de Wagner  $\geq 3$  ( $p = 0,017$ ). Del mismo modo, Smart H y cols. (32) refieren que los pacientes con VDD presentaron a nivel de la herida una exposición del hueso, así como también un retraso en la cicatrización.

Por otro lado, otra de las complicaciones según Halschou P y cols. (30) son las altas tasas de amputación, sobre todo con el metatarsiano. Así mismo, Calvin J y cols. (29) en su estudio demostró que el 28,57% de pacientes con DPN requirieron amputación, lo que fue estadísticamente significativo ( $p = 0,005$ ). Del mismo, se observó la relación con niveles por debajo de lo normal con un nivel medio de vitamina D de  $17,03 \pm 5,1$  ng/mL, que fue estadísticamente significativo ( $p = 0,001$ ) en el 97% de los pacientes del estudio asociadas a amputación.

En un estudio transversal realizado por Ponirakis G y cols. (31) determinó que las UPD son 2,4 veces mayor en pacientes con

VDD. De igual forma Ruiz E y cols. (33) indica que la VDD aumenta el riesgo de presentar DPN. No obstante, Deakin J y cols. (34) resalta que los pacientes intervenidos mediante amputación presentaron VDD en comparación con los pacientes que no se sometieron a amputación.

Con respecto al estudio realizado por Tsitsou S y cols. (35), donde se comparó la relación entre VDD en pacientes con UPD y sin UPD, se demostró que los pacientes con úlceras crónicas presentaron un retardo en la cicatrización, sin embargo no fue relativamente significativo con los pacientes que tenían úlceras no crónicas ( $p = 0,620$ ).

Mohammad H y cols. (36) expresan que los pacientes presentaron 1,3 veces mayor riesgo de DKD al presentar niveles deficientes de vitamina D (Fig. 4).

## Metabolismo

El precursor de la vitamina D es el 7 dehidrocolesterol y se sintetiza mediante la conversión inducida por la luz ultravioleta a vitamina D<sub>3</sub> o también llamada colecalciferol, que es una hormona pleiotrópica (12,19,28,30), sin embargo no presentan actividad biológica significativa, para ello debe metabolizarse a nivel del hígado, donde ocurre la hidroxilación del colecalciferol a 25- hidroxicalciferol por la presencia de la enzima 25- hidroxilasa, así mismo, participan enzimas como cyp2R1, cyp27A1 y P450 (22). En el riñón por medio de la enzima 1 $\alpha$  hidroxilasa se transforma el 25- hidroxicalciferol en 1,25(OH)<sub>2</sub>D esta se une a los receptores (VDR) (26) que se encuentran en las membranas plasmáticas de las células, donde actúa en varios órganos y tejidos como el páncreas al unirse al receptor que se encuentra en las células beta regulando de esta manera la entrada/salida de calcio (21,25,27,35). Los niveles deficientes de vitamina D provocarán alteraciones a nivel de las células beta pancreáticas disminuyendo la secreción de insulina (37), aumentando

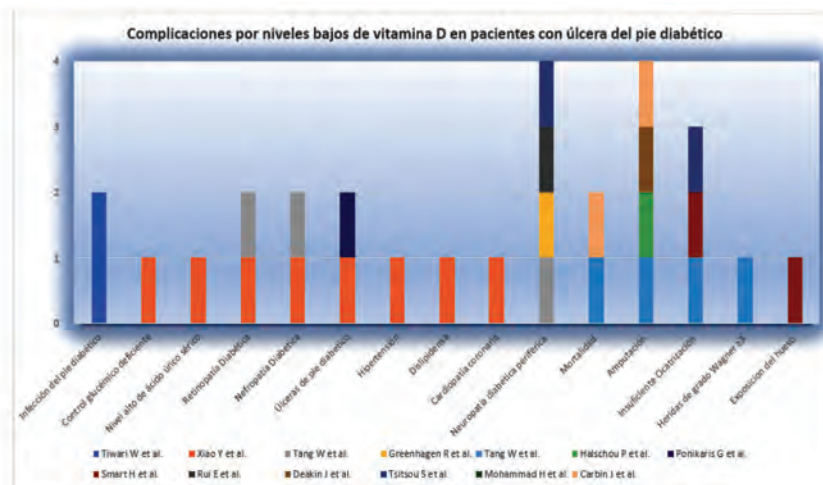


Fig. 4. Complicaciones por niveles bajos de vitamina D en pacientes con úlcera del pie diabético.

la concentración de glucosa en la sangre con efectos negativos a nivel del endotelio vascular dando lugar a la obstrucción y un disminución de la vascularidad, asimismo la hiperglucemia provoca daño a nivel de los nervios periféricos alterando la sensibilidad (27) por último la deficiencia de vitamina D tiene un rol importante a nivel del sistema inmunológico provocando una liberación de citocinas, quimiocinas, queratinocitos y fibroblastos, estos últimos están implicados en la modulación de los factores de crecimiento presentes en el proceso de cicatrización (20,23).

## DISCUSIÓN

Los niveles de corte al realizar los estudios dependen de cada autor, siendo así, Greenhagen R y cols. (27), Halschou P y cols. (30), Smart H y cols. (32), Mohammad H y cols. (36), Tiwari S y cols. (19), Dai J y cols. (20), Xiao Y y cols. (21), Feldkamp J y cols. (22), Wang F y cols. (25), Todorova A y cols. (23), consideran como deficiencia de vitamina D menos de 20 ng/mL, a diferencia de Tang W y cols. (24), que considera niveles menores de 12,2 ng/mL al igual que Carbin J y cols. (29), Tsitsou S y cols. (35), que consideran deficiencia niveles inferiores a 10 ng/mL.

Así mismo Ponirakis G y cols. (31), considera deficiencia leve valores de 20-29 ng/mL. Del mismo modo Rui E y cols. (33), considera deficiencia niveles menores de 17 ng/mL. Deakin J y cols. (34), en su estudio considera niveles normales de 20,03 a 100,16 ng/mL como punto de cohorte sin mencionar niveles deficientes. Tang W y cols. (24), considera como deficiencia de vitamina D menos de 12,02 ng/mL, mientras que Maggi S y cols. (26), indica como deficiente a menos de 9,62 ng/mL. En el estudio realizado por Mohammad H y cols. (38), en el 2013 no evidencia niveles de cohorte de vitamina D.

En los estudios analizados se ha encontrado la relación entre los niveles deficientes de vitamina D y su efecto en los pacientes con úlceras en pie diabético, demostrando el rol principal del efecto de la vitamina D ya sea en la regulación del sistema inmunológico, metabolismo del calcio y de la glucosa (30).

La vitamina D se obtiene de forma exógena a través de la alimentación y de forma endógena a través de los rayos UV-B siendo útil tomar el sol en horas recomendadas para la producción de vitamina D en la piel de los pacientes, sin embargo, en los pacientes con úlceras de pie diabético se tiene una limitada capacidad de movilidad o incluso algunos pacientes están comple-

tamente encamados dificultando la exposición solar (38), y por ende la generación de vitamina D siendo esta importante ya que se ha determinado que tiene efectos positivos facilitando la producción de colágeno siendo este necesario para la cicatrización de las úlceras (39).

Del mismo modo Feldkamp J y cols. (22), mencionan la implicación de la vitamina D en el crecimiento y diferenciación de células como queratinocitos, fibroblastos, factores de crecimiento y la acción inmunitaria junto con la participación de interleucinas como IL-6, IL-8 e IL-1 $\alpha$  implicadas en el proceso de cicatrización a nivel de las úlceras del pie diabético.

El proceso inflamatorio sistémico que se desarrolla como parte de la patogénesis de la DMT2 contribuye a que el paciente desarrolle las úlceras del pie diabético por lo tanto se ha determinado que la vitamina D disminuye y suprime la activaciones de citoquinas inflamatorias (40) como las células T auxiliares tipo 1, que se ha visto que se asocian con la resistencia de la insulina, lo que promueve al aumento de la glucosa y como consecuencia el riesgo de infecciones en las úlceras del pie diabético disminuyendo más la respuesta inmunológica del paciente por lo tanto la vitamina D promueve la liberación de citoquina T tipo 2 la misma que protege a la úlceras de sobreinfecciones ya que genera una respuesta ante bacterias extracelulares, además que participa en el proceso de reparación mediante la aceleración en la cicatrización de heridas(19,37), también facilita la expresión de la calbindina, que participa en la protección contra los agentes patógenos y en la cicatrización de heridas (21), por último actúa en el transporte de calcio que genera protección contra la apoptosis.

La vitamina D además en el sistema inmunitario contribuye a la erradicación bacteriana mediante los macrófagos por el efecto de la fagocitosis (19). Del mismo modo,

Tiwari S y cols. (12) afirma la participación de la vitamina D como inmunomodulador de la respuesta inflamatoria, siendo así que durante el proceso infeccioso las células mediadoras de la respuesta inmunitaria en primera instancia son las citocinas mismas que generan la diferenciación del macrófago para que se realice la eliminación del proceso inflamatorio continuando con la reparación tisular, de igual manera durante este proceso se presentan la quimioatracción celular con la activación de la cascada inflamatoria, entre ellas las IL-1 $\beta$ , IL-6, interferón- $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ) y TNF- $\alpha$ , así como también la IL-8.

Existe una fuerte relación entre la vitamina D y el metabolismo óseo, ya que interviene en la regulación del homeostasis del calcio y del fósforo (21). La vitamina D está inmersa en el sustento de los niveles séricos del calcio y fosfato, todo se da porque aumenta la absorción de este a nivel del intestino delgado, estimulando de este modo la reabsorción ósea osteoclástica (28,41). Por lo consiguiente, niveles deficientes de vitamina D incrementan niveles de la hormona paratiroidea misma que aumenta las concentraciones a nivel intracelular del calcio que en consecuencia al mantener concentraciones elevadas inhiben la secreción de la insulina como la detección de los flujos rápidos de calcio que son indispensables para que la insulina actúa a nivel de la célula diana, esto genera una inhibición del GLUT 1 y GLUT 2 a nivel de las células pancreáticas, así como también, la desactivación de GLUT-4 que es uno de los principales transportadores de glucosa a nivel del tejido adiposo y muscular (37).

La deficiencia de vitamina D se asocia con la DMT2, enfermedad que al no ser tratada adecuadamente da como complicación la generación de úlceras de pie diabético por daño tanto neurogénico como vascular. El receptor de la vitamina D se expresa en algunas células, entre ellas, las células beta del páncreas que normalmente son las que secretan insulina, por lo tanto uno de los

efectos de los niveles adecuados de la vitamina D es que esta vitamina actúa en tales receptores estimulado a las células beta y por ende al aumento en la secreción de insulina siendo esta necesaria para el correcto transporte de la glucosa, además que la vitamina D actúa en la transcripción del promotor del gen de los receptores de insulina mejorando su funcionalidad y su adecuada respuesta al paso de la glucosa (40).

La secreción de insulina también está mediada por el efecto de la vitamina D ya que al entrar en contacto con los receptores (VDR) que se encuentran en la membrana plasmática de las células permite la apertura y cierre de los canales de calcio de tal forma que al ingresar el calcio a las células beta estimula a la producción de insulina (40). Algo semejante ocurre con Yousefi E y cols. (42) que indica que la vitamina D al poseer su receptor (VDR) en las células betas del páncreas facilita la secreción de insulina disminuyendo los niveles elevados de glucosa y de la hemoglobina glicosilada (HbA1c) generando efectos positivos sobre las úlceras del pie diabético.

Entre las principales complicaciones de la diabetes mellitus es la úlcera de pie diabético que en la actualidad representa un mayor riesgo a presentar otras complicaciones asociadas como amputación y muerte en comparación con los pacientes con DM que no hayan desarrollado úlceras, así mismo la tasa de mortalidad es el doble en estos pacientes con mayores comorbilidades (43). Del mismo modo, los niveles deficientes de vitamina D se han vinculado con mayor riesgo cardiovascular que posteriormente lleva a una alta tasa de mortalidad, todo esto debido a la deficiencia de vitamina D aumentan las especies reactivas de oxígeno (ROS) generando una inhibición de las vías implicadas en el transporte de glucosa intracelular, por lo consiguiente, se genera resistencia a la insulina y síndrome metabólico (44).

Seham E y cols. (45) en su estudio de casos y controles aplicados a 60 pacientes, donde el grupo 1 (40 DPN, dividiéndose en dolorosa e indolora) y grupo 2 (20 sin DPN) comparados con 30 pacientes sanos indica que la deficiencia de vitamina D tiene efectos negativos en los pacientes con DPN indolora en comparación con los pacientes de DPN dolorosa siendo estadísticamente significativo ( $18,14 \pm 3,85$ ), ( $p < 0,05$ ). A diferencia de Lina A, y col. (38) en su estudio de casos y controles realizado en 496 pacientes donde 274 con DM2 y 222 sin DM2 se determinó que los pacientes del grupo de DM2 presentaron deficiencia de vitamina D y entre las complicaciones se asoció retinopatía ( $p < 0,014$ ) y dislipidemia ( $p < 0,061$ ) pero no DPN ( $p < 0,74$ ). Resultados similares se observaron en el metaanálisis realizado por Bang A y cols. (46), aplicado en 15 estudios observacionales donde se demostró que la deficiencia de vitamina D está muy asociada al desarrollo de Retinopatía diabética (OR = 2,03, IC del 95%: 1,07, 3,86), enfermedad que se produce por la afectación vascular y que unos de los efectos de vitamina D es inhibir el proceso inflamatorio.

De modo similar Xiao y cols. (21), en su estudio indica que los pacientes con deficiencia de vitamina D presentaron mayor riesgo de alteraciones en los niveles de glucosa siendo un factor determinante para el desarrollo de complicaciones micro y macrovasculares como la DR (29,6 frente a 25,9%,  $P = 0,016$ ), DKD (29,4 frente a 25,0%,  $P = 0,003$ ), DFU (6,3 frente a 4,1%,  $p = 0,005$ ), hipertensión (55,4 frente a 50,6%,  $P = 0,005$ ), dislipidemia (67,0 frente a 58,7%,  $p < 0,001$ ) y cardiopatía coronaria (20,1 frente a 17,0%,  $p = 0,02$ ), en relación con aquellos sin VDD.

Por otro lado, Ramírez S, y cols. (47), en su estudio de casos y controles en el cual se evaluaron 108 pacientes con DM2 (casos) y 89 pacientes sin DM (controles). El grupo DM2 presentó mayor proporción de

pacientes con VDD (<20 ng/ml) respecto del grupo de control (50,9% vs. 28,1%, OR 2,7, IC95%: 1,5-4,8;  $\chi^2$  p=0,0013). Paralelamente, se encontró una asociación entre el IMC en los pacientes con DM2 que fue alto, generando complicaciones cardiometabólicas a un futuro, además se encontró que el incremento de adipocitos se relaciona con los niveles disminuidos de vitamina D ya que los pacientes con sobrepeso presentan alta solubilidad de lípidos y generan una disminución en la biodisponibilidad de la vitamina D generando como una complicación una mayor resistencia a la insulina y el retraso en la cicatrización de las úlceras del pie diabético. Algo similar ocurre con el estudio realizado por Tang W. y cols. (28), donde se encontró que los pacientes con úlceras sin cicatrizar tuvieron niveles deficientes de vitamina D que en los pacientes con úlceras cicatrizadas (13,7 vs 15,61 ng/mL, P = 0,19), donde también se evidenció que los pacientes tenían más riesgo de presentar efectos negativos en el desarrollo de la cicatrización y llegar a heridas grado Wagner  $\geq 3$  (p = 0,017).

Según Waldhoer T y cols. (48) en su estudio prospectivo aplicado a 78.581 pacientes por un periodo de 20 años desde 1991 a 2011 donde se comparó la deficiencia de vitamina D como factor de riesgo para mortalidad, durante el estudio se reportaron 11.877 pacientes fallecidos con un nivel de 25(OH)D <4,01 ng/mL, presentándose mayor probabilidad de mortalidad en este grupo en comparación con los pacientes con niveles normales de vitamina D. Así mismo, los adultos con VDD tenían más probabilidades de morir por complicaciones de la diabetes durante el seguimiento de 10 años en comparación con los pacientes con vitamina D suficiente. Asimismo, Christel J y cols. (49) en su estudio observacional longitudinal aplicado a 289 pacientes con DM2 en un periodo de 15 años se encontró VDD y una asociación con la mortalidad cardiovascular (1,95 [1,11–3,44]). Además, durante el

tiempo de estudio se reportaron 196 pacientes fallecidos que representa el 68% donde 25 de los pacientes presentaron niveles de vitamina D <5,57 ng/mL y 171 pacientes  $\geq 5,57$  ng/mL (PAG<0,01) (IC del 95%) fue 1,96 (1,29–2,98).

Resultados similares se evidenciaron en el estudio realizado por Tang W. y cols. (28) donde en 65 pacientes fallecidos se encontró deficiencia de vitamina D 13,39 ng/ml frente a 15,62 ng/mL, que fueron los pacientes vivos (p = 0,006).

Shillo P y cols. (50) en el estudio realizado en 45 europeos con DM2 a los cuales se les dividió en 3 grupos: 17 con NPD dolorosa, 14 con NPD indolora y 14 sin NPD, comparado con 14 pacientes sanos. Se determinó que había niveles deficientes de vitamina D 13,98 ng/mL en pacientes con DPN dolorosa, mientras que en voluntarios sanos fue de 24,86 ng/mL (P =0,002). En cuanto a los pacientes sin DPN fue de 19,87 ng/mL y en pacientes con DPN indolora 21,27 ng/mL (PAG =0,02).

De igual forma Greenhagen R y cols. (27) en su estudio demostró que los pacientes con DPN presentaron deficiencia de vitamina D (menos 20 ng/mL) (p = 0,05) en comparación con los pacientes sin DPN (p = 0,05).

Deakin J y cols. (34) en el estudio de cohorte retrospectivo realizado en 48 pacientes se analizaron las deficiencias nutricionales de algunas vitaminas entre ellas la vitamina D a los pacientes se les realizó un seguimiento por 2 meses y se los dividió a los pacientes según el tipo de úlceras y el aspecto de las mismas, donde 27 pacientes presentaron úlceras neuropáticas, 9 úlceras isquémicas, 12 úlceras mixtas (neuro isquémicas), mientras que 30 pacientes presentaron úlceras húmedas y 18 úlceras secas. En los 48 pacientes se evidenció una amplia deficiencia nutricional donde 22 pacientes presentaron niveles deficientes de vitamina D  $18,55 \pm 3,3$  ng/mL, y disminuciones de

otras vitaminas como la vitamina C quienes fueron sometidos a amputaciones evidenciándose que de los 48 pacientes hubieron alrededor de 27 amputaciones donde 17 se les realizó amputación de los dedos de los pies, a nivel de la rodilla 6 se les realizó por debajo mientras que a 3 fue por encima, por último a 1 paciente se realizó amputación del antepié.

En cuanto a los pacientes con úlceras húmedas tuvieron más probabilidad de que se les realice una amputación ( $p = 0,04$ ). Resultados similares se evidenciaron en el estudio realizado por Halschou P y cols. (30) en el estudio aleatorizado, paralelo, doble ciego aplicado en 48 pacientes que se les administró a 24 pacientes dosis alta de vitamina D 6800 UI/día y a 24 pacientes dosis baja 20  $\mu\text{g}$ /día, de los cuales 12 pacientes con úlceras en el pie, a 2 pacientes se les realizó amputación a nivel del metatarsiano, 5 del dedo del pie mientras que a 5 pacientes se les realizó limpieza quirúrgica del tejido muerto con preservación del hueso.

Cabe considerar, que además de las complicaciones mencionadas Jing y cols. (51) en su estudio transversal aplicado en 1.018 pacientes con DM2 de los cuales 78 pacientes presentaron Enfermedad Arterial Periférica (EAP) aumentado de forma gradual según los valores de vitamina D donde se evidencio que los pacientes con  $\geq 20$  ng/mL fue de 2,8%, en pacientes con 10 a  $<20$  ng/mL fue de 7,5% y por último pacientes con niveles más bajos de vitamina D  $< 10$  ng/mL tenían el 10,7% de riesgo de EAP ( $P > 0,05$ ). Los niveles de vitamina D sérico fue más bajo en pacientes con EAP que en pacientes sin EAP ( $14,81 \pm 8,43$  frente a  $11,55 \pm 5,65$  ng/mL,  $p < 0,001$ ).

### CONCLUSIÓN

En definitiva, la vitamina D es un micronutriente que cumple un rol importan-

te en el metabolismo de los pacientes con DM2, ya que estudios demuestran que niveles deficientes de vitamina D se asocia con niveles elevados de glucosa debido a la falta de secreción de la insulina. La hiperglucemia genera efectos dañinos en el ser humano como la afectación del sistema nervioso periférico y vascular dando como resultado la aparición de úlceras en pacientes diabéticos. La deficiencia de vitamina D está implicada en el retraso de la diferenciación y proliferación de las células encargadas de la reparación tisular lo que conduce a un estado inflamatorio con dificultad para controlar la infección y la cicatrización de las heridas en las úlceras del pie diabético. Por consiguiente, los autores coinciden que entre las complicaciones más frecuentes por deficiencia de vitamina D son la amputación y neuropatía periférica. La evidencia actual sugiere realizar como parte de los exámenes de control de los pacientes diabéticos la medición de los niveles séricos de vitamina D que nos permitirán evitar las complicaciones de úlceras de pie diabético, además de darles a conocer a los pacientes la importante de este metabolito con el fin de que dentro de su dieta existen alimentos ricos en vitamina D y realización de actividad física al aire en horas recomendadas. Por último, se recomienda realizar nuevos estudios para confirmar este hallazgo.

### Número ORCID de autores

- Dayana N Rivera-Tello  
0000-0003-4260-3902
- Dayana P Valarezo-Ibañez  
0000-0002-7021-9353
- Carem F Prieto-Fuenmayor  
0000-0002-7752-932X
- Andrea Catalina Ochoa-Bravo  
0000-0002-3890-5097

## REFERENCIAS

1. **García-Parodi L, Soldevilla-Agreda J, García-Fernández FP.** Calidad de vida y cicatrización en los pacientes con úlceras de pie diabético en el ámbito latinoamericano. *Gerokomos.* 2021;32(4):251-256.
2. **Blanchette V, Brousseau-Foley M.** Prise en charge multidisciplinaire de l'infection de l'ulcération plantaire diabétique. *Rev Médecine Interne.* 2021;42(3):193-201. <https://doi.org/10.1016/j.revmed.2020.09.004>.
3. **Brocco E, Ninkovic S, Marin M, Whisstock C, Bruseghin M, Boschetti G, Viti R, Forlini W, Volpe A.** Diabetic foot management: multidisciplinary approach for advanced lesion rescue. *J Cardiovasc Surg (Torino).* 2018;59(5):670-684. <https://doi.org/10.23736/S0021-9509.18.10606-9>.
4. **Zhang P, Lu J, Jing Y, Tang S, Zhu D, Bi Y.** Global epidemiology of diabetic foot ulceration: a systematic review and meta-analysis. *Ann Med.* 2017;49(2):106-116. <https://doi.org/10.1080/07853890.2016.1231932>.
5. **Carro GV, Saurral R, Salvador-Sagüez F, Witman EL.** Pie diabético en pacientes internados en hospitales de Latinoamérica. *Med B Aires.* agosto de 2018;78(4):243-251.
6. **Sociedad Ecuatoriana Píe Diabético (SEPID).** Guia de practica clinica de pie-diabetico-2016-2017 [Internet]. 2017:55 UTC [citado 15 de diciembre de 2022]. Disponible en: <https://es.slideshare.net/SociedadEcuatorianaP/gpe-piediabetico20162017>.
7. **Armstrong DG, Boulton AJM, Bus SA.** Diabetic Foot Ulcers and Their Recurrence. *N Engl J Med.* 2017;376(24):2367-2375. <https://doi.org/10.1056/NEJMra1615439>.
8. **Ghotaslou R, Memar MY, Alizadeh N.** Classification, microbiology and treatment of diabetic foot infections. *J Wound Care.* 2018;27(7):434-441. <https://doi.org/10.12968/jowc.2018.27.7.434>.
9. **Burgess JL, Wyant WA, Abdo Abujamra B, Kirsner RS, Jozic I.** Diabetic Wound-Healing Science. *Medicina (Kaunas).* 2021;57(10):1072. <https://doi.org/10.3390/medicina57101072>.
10. **Volmer-Thole M, Lobmann R.** Neuropathy and Diabetic Foot Syndrome. *Int J Mol Sci.* 2016;17(6):917. <https://doi.org/10.3390/ijms17060917>.
11. **Macido A.** Diabetic Foot Ulcers and Vitamin D Status: A Literature Review. *SAGE Open Nurs.* 2018; 4:2377960818789027. <https://doi.org/10.1177/2377960818789027>.
12. **Tiwari S, Pratyush DD, Gupta SK, Singh SK.** Vitamin D deficiency is associated with inflammatory cytokine concentrations in patients with diabetic foot infection. *Br J Nutr.* 2014;112(12):1938-43. <https://doi.org/10.1017/S0007114514003018>.
13. **Pena G, Kuang B, Cowled P, Howell S, Dawson J, Philpot R, Fittridge R.** Micronutrient Status in Diabetic Patients with Foot Ulcers. *Adv Wound Care (New Rochelle).* 2020;9(1):9-15. <https://doi.org/10.1089/wound.2019.0973>.
14. **Yamine K, Hayek F, Assi C.** Is there an association between vitamin D and diabetic foot disease? A meta-analysis. *Wound Repair Regen.* 2020;28(1):90-96. <https://doi.org/10.1111/wrr.12762>.
15. **DeCS - Descriptores en Ciencias de la Salud [Internet].** [citado 15 de diciembre de 2022]. Disponible en: <https://decs.bvsalud.org/E/homepagee.htm>
16. **MeSH - NCBI [Internet].** [citado 15 de diciembre de 2022]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/mesh/>
17. **Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, Shamseer L, Tetzlaff JM, Akl EA, Brennan SE, Chou R, Glanville J, Grimshaw JM, Hróbjartsson A, Lalu MM, Li T, Loder EW, Mayo-Wilson E, McDonald S, McGuinness LA, Stewart LA, Thomas J, Tricco AC, Welch VA, Whiting P, Moher D.** The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed).* 2021;74(9):790-799. English, Spanish. <https://doi.org/10.1016/j.rec.2021.07.010>.
18. **SJC.** Scimago Journal & Country Rank [Internet]. [citado 15 de diciembre de 2022]. Disponible en: <https://www.scimagojr.com/>
19. **Tiwari S, Pratyush DD, Gupta B, Dwivedi A, Chaudhary S, Rayicherla RK, Gupta SK, Singh SK.** Prevalence and severity of vitamin D deficiency in patients with diabetic foot infection. *Br J Nutr.*

- 2013;109(1):99-102. <https://doi.org/10.1017/S0007114512000578>.
20. **Dai J, Yu M, Chen H, Chai Y.** Association Between Serum 25-OH-Vitamin D and Diabetic Foot Ulcer in Patients With Type 2 Diabetes. *Front Nutr.* 2020;7:109. <https://doi.org/10.3389/fnut.2020.00109>.
  21. **Xiao Y, Wei L, Xiong X, Yang M, Sun L.** Association Between Vitamin D Status and Diabetic Complications in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus: A Cross-Sectional Study in Hunan China. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2020;11:564738. <https://doi.org/10.3389/fendo.2020.564738>.
  22. **Feldkamp J, Jungheim K, Schott M, Jacobs B, Roden M.** Severe Vitamin D3 Deficiency in the Majority of Patients with Diabetic Foot Ulcers. *Horm Metab Res.* 2018;50(8):615-619. <https://doi.org/10.1055/a-0648-8178>.
  23. **Todorova AS, Jude EB, Dimova RB, Chakarova NY, Serdarova MS, Grozeva GG, Tsarkova PV, Tankova TI.** Vitamin D Status in a Bulgarian Population With Type 2 Diabetes and Diabetic Foot Ulcers. *Int J Low Extrem Wounds.* 2022;21(4):506-512. <https://doi.org/10.1177/1534734620965820>.
  24. **Tang W, Chen L, Ma W, Chen D, Wang C, Gao Y, Ran X.** Association between vitamin D status and diabetic foot in patients with type 2 diabetes mellitus. *J Diabetes Investig.* 2022;13(7):1213-1221. <https://doi.org/10.1111/jdi.13776>.
  25. **Wang F, Zhou L, Zhu D, Yang C.** A Retrospective Analysis of the Relationship Between 25-OH-Vitamin D and Diabetic Foot Ulcer. *Diabetes Metab Syndr Obes.* 2022;15:1347-1355. <https://doi.org/10.2147/DMSO.S358170>.
  26. **Maggi S, Siviero P, Brocco E, Albertin M, Romanato G, Crepaldi G.** Vitamin D deficiency, serum leptin and osteoprotegerin levels in older diabetic patients: an input to new research avenues. *Acta Diabetol.* 2014;51(3):461-9. <https://doi.org/10.1007/s00592-013-0540-4>.
  27. **Greenhagen RM, Frykberg RG, Wukich DK.** Serum vitamin D and diabetic foot complications. *Diabet Foot Ankle.* 2019;10(1):1579631. <https://doi.org/10.1080/2000625X.2019.1579631>.
  28. **Tang W, Chen L, Ma W, Liu G, Chen D, Wang C, Gao Y, Ran X.** Association of vitamin D status with all-cause mortality and outcomes among Chinese individuals with diabetic foot ulcers. *J Diabetes Investig.* 2023;14(1):122-131. <https://doi.org/10.1111/jdi.13917>.
  29. **Danny Darlington CJ, Suresh Kumar S, Jagdish S, Sridhar MG.** Evaluation of Serum Vitamin D Levels in Diabetic Foot Infections: A Cross-Sectional Study in a Tertiary Care Center in South India. *Iran J Med Sci.* 2019;44(6):474-482. <https://doi.org/10.30476/ijms.2018.44951>.
  30. **Halschou-Jensen PM, Sauer J, Bouche-louche P, Fabrin J, Brorson S, Ohrt-Nissen S.** Improved Healing of Diabetic Foot Ulcers After High-dose Vitamin D: A Randomized Double-blinded Clinical Trial. *Int J Low Extrem Wounds.* 2021:15347346211020268. <https://doi.org/10.1177/15347346211020268>.
  31. **Ponirakis G, Elhadd T, Al Ozairi E, Brema I, Chinnaiyan S, Taghadom E, Al Kandari J, Al Wotayan R, Al Ozairi A, Aljohani N, AlMistehi W, Al Qahtani N, Khan S, Dabbous Z, Siddique MA, Petropoulos IN, Khan A, Almuhammad H, Ashawesh KA, Dukhan KM, Mahfoud ZR, Zirie MA, Jayyousi A, Malik RA.** Prevalence and risk factors for diabetic peripheral neuropathy, neuropathic pain and foot ulceration in the Arabian Gulf region. *J Diabetes Investig.* 2022;13(9):1551-1559. <https://doi.org/10.1111/jdi.13815>.
  32. **Smart H, AlGhareeb AM, Smart SA.** 25-Hydroxyvitamin D Deficiency: Impacting Deep-Wound Infection and Poor Healing Outcomes in Patients With Diabetes. *Adv Skin Wound Care.* 2019;32(7):321-328. <https://doi.org/10.1097/01.ASW.0000559614.90819.45>.
  33. **He R, Hu Y, Zeng H, Zhao J, Zhao J, Chai Y, Lu F, Liu F, Jia W.** Vitamin D deficiency increases the risk of peripheral neuropathy in Chinese patients with type 2 diabetes. *Diabetes Metab Res Rev.* 2017;33(2). <https://doi.org/10.1002/dmrr.2820>.
  34. **Brookes JDL, Jaya JS, Tran H, Vaska A, Werner-Gibblings K, D'Mello AC, Wong J, Lemoh CN, Saunder AC, Yii MK.** Broad-Ranging Nutritional Deficiencies Predict Amputation in Diabetic Foot Ulcers. *Int J Low Extrem Wounds.* 2020;19(1):27-33. <https://doi.org/10.1177/1534734619876779>.

35. **Tsitsou S, Dimosthenopoulos C, Eleftheriadou I, Andrianesis V, Tentolouris N.** Evaluation of Vitamin D Levels in Patients with Diabetic Foot Ulcers. *Int J Low Extrem Wounds.* 2021;1534734620984584. <https://doi.org/10.1177/1534734620984584>.
36. **Assy MH, Draz NA, Fathy SE, Hamed MG.** Impact of vitamin D level in diabetic people with peripheral neuropathy. *Egypt J Neurol Psychiatry Neurosurg.* 2021;57(1):117. <https://doi.org/10.1186/s41983-021-00370-9>
37. **Zubair M, Malik A, Meerza D, Ahmad J.** 25-Hydroxyvitamin D [25(OH)D] levels and diabetic foot ulcer: is there any relationship? *Diabetes Metab Syndr.* 2013;7(3):148-53. <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2013.06.008>.
38. **Ahmed LHM, Butler AE, Dargham SR, Latif A, Robay A, Chidiac OM, Jayyousi A, Al Suwaidi J, Crystal RG, Atkin SL, Abi Khalil C.** Association of vitamin D2 and D3 with type 2 diabetes complications. *BMC Endocr Disord.* 2020;20(1):65. <https://doi.org/10.1186/s12902-020-00549-z>.
39. **Putz Z, Tordai D, Hajdú N, Vági OE, Kempler M, Békeffy M, Körei AE, Istenes I, Horváth V, Stoian AP, Rizzo M, Papanas N, Kempler P.** Vitamin D in the Prevention and Treatment of Diabetic Neuropathy. *Clin Ther.* 2022;44(5):813-823. <https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2022.03.012>.
40. **Maddaloni E, Cavallari I, Napoli N, Conte C.** Vitamin D and Diabetes Mellitus. *Front Horm Res.* 2018; 50:161-176. <https://doi.org/10.1159/000486083>.
41. **Reid IR, Bolland MJ.** Calcium and/or Vitamin D Supplementation for the Prevention of Fragility Fractures: Who Needs It? *Nutrients.* 2020;12(4):1011. <https://doi.org/10.3390/nu12041011>.
42. **Yousefi Rad E, Djalali M, Koohdani F, Saboor-Yaraghi AA, Eshraghian MR, Javanbakht MH, Saboori S, Zarei M, Hosseinzadeh-Attar MJ.** The Effects of Vitamin D Supplementation on Glucose Control and Insulin Resistance in Patients with Diabetes Type 2: A Randomized Clinical Trial Study. *Iran J Public Health.* 2014;43(12):1651-1656.
43. **Razzaghi R, Pourbagheri H, Momen-Heravi M, Bahmani F, Shadi J, Soleimani Z, Asemi Z.** The effects of vitamin D supplementation on wound healing and metabolic status in patients with diabetic foot ulcer: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Diabetes Complications.* 2017;31(4):766-772. <https://doi.org/10.1016/j.jdiacomp.2016.06.017>.
44. **Kheiri B, Abdalla A, Osman M, Ahmed S, Hassan M, Bachuwa G.** Vitamin D deficiency and risk of cardiovascular diseases: a narrative review. *Clin Hypertens.* 2018;24:9. <https://doi.org/10.1186/s40885-018-0094-4>.
45. **Abdelsadek SE, El Saghier EO, Abdel Raheem SI.** Serum 25(OH) vitamin D level and its relation to diabetic peripheral neuropathy in Egyptian patients with type 2 diabetes mellitus. *Egypt J Neurol Psychiatr Neurosurg.* 2018;54(1):36. <https://doi.org/10.1186/s41983-018-0036-9>.
46. **Luo BA, Gao F, Qin LL.** The Association between Vitamin D Deficiency and Diabetic Retinopathy in Type 2 Diabetes: A Meta-Analysis of Observational Studies. *Nutrients.* 2017;9(3):307. <https://doi.org/10.3390/nu9030307>.
47. **Ramírez-Stieben LA, Brance ML, Dobry R, Anca L, González A, López MI, Bayo S, Pustilnik E, Sánchez A, Brun LRM.** Niveles de 25(oh)-vitamina D en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 con y sin síndrome metabólico. *Actual Osteol.* 2017;13(3): 214-222.
48. **Waldhoer T, Endler G, Yang L, Haidinger G, Wagner O, Marculescu R.** Vitamin D deficiency, overall and cause-specific mortality: the impact of age. *Rev DÉpidémiologie Santé Publique.* 2018;66(S5):S271. <https://doi.org/10.1016/j.respe.2018.05.092>
49. **Joergensen C, Gall MA, Schmedes A, Tarnow L, Parving HH, Rossing P.** Vitamin D levels and mortality in type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2010;33(10):2238-43. <https://doi.org/10.2337/dc10-0582>.
50. **Shillo P, Selvarajah D, Greig M, Gandhi R, Rao G, Wilkinson ID, Anand P, Tesfaye S.** Reduced vitamin D levels in painful diabetic peripheral neuropathy. *Diabet Med.* 2019;36(1):44-51. <https://doi.org/10.1111/dme.13798>.
51. **Yuan J, Jia P, Hua L, Xin Z, Yang JK.** Vitamin D deficiency is associated with risk of developing peripheral arterial disease in type 2 diabetic patients. *BMC Cardiovasc Disord.* 2019;19(1):145. <https://doi.org/10.1186/s12872-019-1125-0>.