

<https://doi.org/10.48061/SAN.2022.24.3.205>

# VITAMINA D EN LA PREVENCIÓN Y EVOLUCIÓN DE LA DIABETES MELLITUS

## VITAMIN D IN THE PREVENTION AND EVOLUTION OF DIABETES MELLITUS

Liliana Zago<sup>1,2</sup>, Begoña Zugasti<sup>1</sup>, Jorgelina Fernández<sup>1,3</sup>, Angela Zuleta<sup>1,4</sup>, Marcela de la Plaza<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Grupo de Trabajo "Terapéutica Nutricional en Diabetes Mellitus" de la Sociedad Argentina de Nutrición.

<sup>2</sup> Universidad de Buenos Aires. Facultad de Farmacia y Bioquímica. Cátedra de Nutrición.

<sup>3</sup> Hospital Churrucá Visca. Servicio de Nutrición y Diabetes.

<sup>4</sup> Universidad de Buenos Aires. Facultad de Farmacia y Bioquímica. Cátedra de Bromatología.

Correspondencia: Liliana Zago

E-mail: lzago@ffyb.uba.ar

Presentado: 23/03/23. Aceptado: 02/06/23

### RESUMEN

**Introducción:** El déficit de vitamina D y la diabetes son dos situaciones prevalentes en todas las edades, regiones geográficas y niveles socioeconómicos. La presencia de receptores para 1,25(OH)<sub>2</sub>D y la existencia de la enzima 1- $\alpha$ -hidroxilasa en la célula beta –que permite la síntesis del metabolito activo– sugieren que la vitamina D juega un papel importante en dichas células y que su deficiencia podría ser un factor capaz de acelerar el inicio y la evolución de la enfermedad.

**Objetivos:** Se realizó una revisión del tema vitamina D y Diabetes. A su vez, se analizó el rol de la vitamina D en la insulinoresistencia y en la DM2, así como en la autoinmunidad y la DM1. También se indagó en el estado actual sobre los efectos de la suplementación con vitamina D en la prevención, el control glucémico y la evolución de las complicaciones asociadas a esta enfermedad.

**Materiales y Métodos:** Se realizó una búsqueda bibliográfica utilizando los buscadores PubMed, MEDLINE, Cochrane, Research Gate. Los criterios de búsqueda fueron "vitamin D", "vitamin D and diabetes", "vitamin D and supplementation".

**Conclusiones:** Existe suficiente evidencia acerca de que los niveles séricos de 25(OH)D deberían alcanzar valores entre 30 y 50 ng/ml para influir en las funciones metabólicas. Se enfatiza en la importancia de incluir el dosaje de 25(OH)D en el control clínico de rutina. Teniendo en cuenta la escasa distribución de la vitamina D en los alimentos naturales, el bajo consumo de los alimentos fuente en la población argentina y las recomendaciones actuales de limitar la exposición al sol por el cáncer de piel, emerge como necesario contar con alimentos fortificados de consumo masivo, además de la leche.

**Palabras clave:** vitamina D; diabetes mellitus; deficiencia de vitamina D; suplementación y vitamina D.

### ABSTRACT

**Introduction:** Vitamin D deficiency and diabetes are two prevalent situations in all ages, geographic regions and socioeconomic levels. The presence of receptors for 1,25(OH)<sub>2</sub>D and the existence of the enzyme 1- $\alpha$ -hydroxylase in the beta cell –which allows the synthesis of the active metabolite– suggest that vitamin D plays an important role in these cells and that vitamin deficiency could be a factor that can accelerate the onset and progression of the disease.

**Objectives:** The subject vitamin D and Diabetes was reviewed. The role of vitamin D in insulin resistance and DM2, as well as autoimmunity and DM1, were analyzed. We also evaluated the effects of vitamin D supplementation on prevention, glycemic control and evolution of associated complications.

**Materials and methods:** A bibliographic search was carried out using the search engines PubMed, MEDLINE, Cochrane, Research Gate. The search criteria were "vitamin D", "vitamin D and diabetes", "vitamin D and supplementation".

**Conclusions:** There is sufficient evidence that blood levels of 25(OH)D should reach values between 30 and 50 ng/ml to influence metabolic functions. The importance of including 25(OH)D dosage in routine clinical control is emphasized. Taking into account the scarce distribution of vitamin D in natural foods, the low consumption of source foods in the Argentine population and the current recommendations to limit sun exposure due to skin cancer, it emerges as necessary to have fortified foods for mass consumption, in addition to milk.

**Key words:** vitamin D; diabetes mellitus; vitamin D deficiency; supplementation and vitamin D.

## VITAMINA D Y DIABETES

El déficit de vitamina D (VD) y la diabetes son dos situaciones prevalentes en todas las edades, regiones geográficas y niveles socioeconómicos. Existe evidencia de que la prevalencia de diabetes cambia con la latitud, en forma paralela a como lo hace la deficiencia de VD<sup>1, 2, 3</sup>.

Los estudios observacionales muestran, en general, que la deficiencia de VD es más común en pacientes con diabetes, lo que sugiere que la VD puede estar involucrada en la homeostasis de la glucosa<sup>4,5</sup>. Muchos de ellos han mostrado asociación entre niveles de 25(OH)D y la presencia o aparición de diabetes. Sin embargo, los estudios de intervención han arrojado resultados diversos.

La disminución de la secreción de insulina, por disfunción y muerte de las células  $\beta$  que da origen a la diabetes, se debe a mecanismos inflamatorios autoinmunes en la Diabetes Mellitus 1 (DM1) y a la hiperactividad para vencer la insulinoresistencia en la Diabetes Mellitus 2 (DM2) que termina generando una hipersensibilidad al  $\text{Ca}^{2+}$  y a las especies reactivas de oxígeno (ROS)<sup>6</sup>.

La presencia de receptores para  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  y la existencia de la enzima 1- $\alpha$ -hidroxilasa en la célula beta sugiere que la VD juega un papel en dichas células y que su deficiencia podría ser un factor capaz de acelerar el inicio y la evolución de la enfermedad<sup>7,8</sup>.

### DIABETES TIPO 2

La enfermedad se presenta inicialmente con un estado de insulinoresistencia a nivel muscular, que el páncreas debe compensar con mayor secreción de insulina, situación que la célula beta no puede sostener en el tiempo, provocando intolerancia a la glucosa (prediabetes) y, finalmente, desencadenando DM2<sup>9,10</sup>.

Una vez establecida la enfermedad, las células beta se exponen a niveles crónicamente elevados de glucosa y ácidos grasos, glucotoxicidad y lipotoxicidad respectivamente, que desencadenan deterioro funcional y muerte celular a través de la generación de ROS y de disfunción mitocondrial<sup>6</sup>.

En la última década el estado subóptimo de VD se ha convertido en un probable factor de riesgo para DM2. Existen receptores para  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  en todos los tejidos involucrados en la patogenia de la DM2: páncreas, hígado, tejido adiposo y muscular, y los dos primeros, además, expresan la enzima necesaria para su síntesis<sup>1</sup>.

La VD está considerada un potente factor nuclear que regula la transcripción de diferentes genes, muchos de ellos involucrados en la síntesis, secreción y sensibilidad a la insulina<sup>8</sup>. Asimismo, participa en el control de la inflamación y en el estrés oxidativo, procesos con gran participación en la patogenia de la diabetes.

A continuación, se discuten estos aspectos:

#### Vitamina D y Célula Beta

Es necesaria una masa sana y funcional de células beta pancreáticas para mantener la homeostasis y el metabolismo normal de la glucosa; por eso, en los pacientes con diabetes mejorar la función de los islotes es uno de los principales objetivos terapéuticos<sup>8</sup>.

Existen evidencias que indican que la  $1,25(\text{OH})_2\text{-D}$  preserva la masa de células beta y mejora la función de los islotes a través de diferentes vías:

- **A través de su participación en la síntesis de insulina**

La VD facilita la síntesis de insulina por activación de la transcripción genética. Se han hallado elementos de respuesta a VD (VDRE) en la región promotora del gen de insulina<sup>2,7</sup>.

- **Por la regulación del flujo de calcio necesario para la secreción de la insulina**

La normalización del flujo de calcio transmembrana, necesario para la secreción de insulina, constituye uno de los mecanismos sugeridos sobre la participación de la VD en el control glucémico<sup>2</sup>. Por una parte, la VD, a través de la unión a receptores de membrana, desencadena mecanismos de transducción de señales – no genómicos– responsables del aumento del  $\text{Ca}^{2+}$  citoplasmático, que activa la exocitosis de insulina en la célula  $\beta$ <sup>11</sup>.

Por otra parte, el exceso de  $\text{Ca}^{2+}$  libre intracelular también es perjudicial para la célula  $\beta$  y la vitamina D que mantiene bajos niveles de  $\text{Ca}^{2+}$  durante el reposo de la célula mediante varios mecanismos. Estos involucran el aumento de la expresión de calbindinas que mantienen el  $\text{Ca}^{2+}$  unido y dejan una baja concentración de  $\text{Ca}^{2+}$  libre, y de las bombas que sacan  $\text{Ca}^{2+}$  hacia el exterior de la célula. En la deficiencia de VD, la señalización excesiva de  $\text{Ca}^{2+}$  puede inducir la apoptosis y posterior muerte de la célula  $\beta$ <sup>6, 12, 13</sup>.

La VD participa en la funcionalidad de la célula  $\beta$ : promoviendo la síntesis de insulina mediante mecanismos

genómicos y estimula su secreción mediante el aumento de los niveles de calcio intracelular. A su vez, mantiene bajos los niveles de  $\text{Ca}^{2+}$  en la célula  $\beta$  durante el reposo, y evita una excesiva señalización de  $\text{Ca}^{2+}$  que podría resultar en menor secreción de insulina e incluso en una apoptosis.

### **Vitamina D y Sensibilidad a la Insulina**

El receptor VDR se expresa en los tejidos insulino-dependientes. Se ha demostrado que la VD activa la transcripción del gen del receptor de insulina y da como resultado el aumento del número total de receptores de insulina en dos órganos fundamentales: el músculo esquelético y el tejido adiposo<sup>7,8,14</sup>.

La transducción de la señal de insulina (IST, Insulin Signal Transduction) es un proceso complejo que involucra eventos secuenciales de señalización celular que conducen a los múltiples efectos que tiene la hormona. En lo que tiene que ver con el control glucémico, la unión de la insulina a la cadena  $\alpha$  de su receptor promueve cambios en la estructura de la cadena  $\beta$ , lo que origina una secuencia de reacciones que permiten la migración del transportador Glut 4 desde sus vesículas de almacenamiento a la membrana plasmática, su sitio de acción, y promueve la entrada de glucosa a la célula. La VD estimula la expresión de  $\text{IRS}^{-1}$  y de Akt, que participan en la señalización, y, en consecuencia, mejora la sensibilidad a la insulina<sup>7,8</sup>.

Otro de los factores que contribuyen a la resistencia insulínica es la infiltración grasa en el músculo esquelético, cuya acumulación parece independiente de la masa corporal<sup>7,8</sup>. La VD puede estimular al receptor delta activado por el proliferador de peroxisomas (PPAR- $\delta$ ), factor de transcripción que regula el metabolismo de los ácidos grasos en músculo esquelético y tejido adiposo.

La VD también puede proteger de la resistencia insulínica indirectamente interfiriendo en el sistema renina-angiotensina-aldosterona (RAAS), ya que cuando hay niveles aumentados de angiotensina II, la insulina adquiere una acción proinflamatoria, aterogénica y vasoconstrictora<sup>15,16</sup>.

La VD mejora la sensibilidad a la insulina por varias vías:

Aumento de la expresión del receptor de insulina.

Aumento de la expresión de GLUT-4.

Regulación a la alta de elementos que participan en la transducción de señales.

Activación del PPAR- $\delta$ , implicado en la regulación del metabolismo de los ácidos grasos en el músculo esquelético y el tejido adiposo.

Disminución de la expresión del Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona.

Vitamina D e Inflamación Sistémica

Si bien la inflamación es crucial para la defensa del huésped contra infecciones e injurias, la inflamación sistémica prolongada contribuye a la fisiopatología de muchas enfermedades crónicas. Está ampliamente aceptado que un estado inflamatorio sistémico de bajo grado no solo coexiste, sino que también precede al desarrollo de diabetes<sup>17</sup>.

La inflamación modula negativamente las vías de señalización de insulina en los tejidos periféricos, contribuyendo al inicio de la insulinoresistencia<sup>8</sup>. Los macrófagos del tejido adiposo estimulan la formación de citoquinas, como IL-6 y factor de TNF- $\alpha$ , que estimulan quinasas que fosforilan inhibitoriamente al sustrato del receptor de insulina  $\text{IRS}^{-1}$ , al reducir la señalización<sup>6</sup>. Además, la respuesta inflamatoria en el tejido pancreático disminuye su capacidad de secreción postprandial<sup>8,18</sup>.

En 2018 se publicó un metaanálisis que aportó evidencia de nivel 1 sobre el efecto beneficioso de la suplementación con VD sobre los marcadores inflamatorios en pacientes con DM2<sup>19</sup>. Se recuerda que la vitamina D reduce la expresión del factor nuclear  $\text{kB}$ , al disminuir la expresión de citoquinas proinflamatorias<sup>1</sup>.

La inflamación sistémica, aunque sea de bajo grado, contribuye a la aparición de diabetes por alterar la función de la célula beta y por modular negativamente las vías de señalización de la insulina en los tejidos periféricos. La vitamina D reduce la expresión de citoquinas proinflamatorias y tiene efectos antiapoptóticos e inmunomoduladores.

### **Vitamina D y Especies Reactivas del Oxígeno (ROS)**

El estrés oxidativo induce la resistencia insulínica mediante la disfunción de la célula  $\beta$ , la disfunción mitocondrial, la respuesta inflamatoria y la regulación a la baja de elementos del IST<sup>8</sup>.

El aumento en la formación de ROS puede obedecer a la hiperglucemia crónica y al aumento sostenido de los AGL, que producen disfunción mitocondrial, con disminución de la formación de ATP y sobreproducción de ROS. Estos efectos pueden conducir a la toxicidad del calcio en la célula  $\beta$ , desencadenando una secreción excesiva de insulina que conduce al agotamiento de las células<sup>20</sup>.

En este contexto, la VD disminuye la expresión de la NADPH oxidasa, responsable de la producción de ROS. Además, aumenta la expresión de las enzimas antioxidantes superóxido dismutasa, glutatión peroxidasa

y glutatión reductasa, y mantiene la producción de glutatión reducido. Como ya se mencionó, controla los niveles de calcio en la célula  $\beta$  y modula el metabolismo de la glucosa y los lípidos hepáticos, en parte responsables de la disfunción mitocondrial<sup>6,21</sup>.

La hiperglucemia crónica y el aumento sostenido de los ácidos grasos libres pueden producir sobreproducción de ROS, capaces de activar vías involucradas en el daño celular, la disfunción de las células  $\beta$ , la resistencia a la insulina y las complicaciones de la diabetes. Se reconoce que la vitamina D contribuye a mantener niveles menores de ROS.

En el Cuadro 1 se describe la participación de la VD en eventos relacionados con el control glucémico.

## SUPLEMENTACION Y DIABETES TIPO 2

### En la prevención

En 2019 se publicaron los resultados de un trabajo multicéntrico randomizado realizado sobre 2400 individuos con prediabetes y seguimiento de dos años y medio<sup>5</sup>. El grupo que recibió suplementos de 4000 UI/día de VD3 no dio como resultado menor riesgo de aparición de diabetes que el grupo placebo. Posteriormente, el mismo grupo reanalizó los niveles séricos de 25(OH)D que cada individuo mantuvo intraestudio; tomando al grupo de 20 a 30 ng/ml como control, se observó que los grupos que mantuvieron niveles 40-50 y >50 ng/ml presentaron menor riesgo de diabetes (0.48 y 0.29, respectivamente)<sup>22</sup>.

El estudio D2d<sup>5</sup>, que generó gran expectativa en la comunidad científica, no pudo demostrar la relación entre VD y prevención de DM2 al dividir a la población según recibieran o no suplemento. Sin embargo, la revisión posterior de la información obtenida en el mismo trabajo (post-D2d)<sup>22</sup> sí demostró dicha relación al tener en cuenta los niveles de 25(OH)D alcanzados por los individuos intraestudio.

La suplementación con VD para alcanzar y sostener niveles de 40 a 50 ng/ml otorga menos riesgo de progresión a diabetes en adultos con pre diabetes<sup>22</sup>.

### En el control metabólico

Un metaanálisis sobre 24 estudios controlados aleatorizados para determinar la eficacia de la suplementación con VD sobre el control glucémico y la sensibilidad a la insulina en pacientes con DM2 incluyó trabajos clínicos bien diseñados con períodos de seguimiento extendidos (promedio 7 meses), altas dosis (promedio 4200 UI/día) con más probabilidades de llegar a niveles de 25(OH)D entre 40 y 50 ng/ml. Concluyó en que la suplementación para lograr niveles cercanos a 50 ng/ml disminuyó significativamente la HbA1c, la glucemia y el HOMA, es decir que mejoró el control metabólico y la insulinoresistencia<sup>23</sup>.

Otro metaanálisis llegó a similares conclusiones: la suplementación durante 6 meses mejoró la HbA1c y la glucemia, pero el beneficio se dio en individuos con insuficiencia previa de VD<sup>24, 25</sup>.

Lemieux y cols. (2019) realizaron un estudio aleatorizado doble ciego controlado con placebo en pacientes con prediabetes y diabetes con valores de 25(OH)D <30 ng/ml, a los que se les administró 5000 UI diarias de VD durante 6 meses. Se midió la sensibilidad a la insulina mediante la técnica del clamp hiperinsulinémico euglucémico, considerado el estándar de oro. La suplementación aumentó significativamente la sensibilidad a la insulina en tejidos periféricos y la función de la célula beta, lo que sugiere que puede ralentizar el deterioro metabólico<sup>26</sup>.

Otros metaanálisis y revisiones si bien demostraron una disminución de la insulinoresistencia no pudieron establecer claramente un beneficio sobre los marcadores de control glucémico<sup>27-29</sup>. Esto podría atribuirse en parte a que muchos trabajos son de muy corto periodo de seguimiento, o bien se utilizaron suplementos diarios o mensuales, dosis variables, lo que dificulta la interpretación de los resultados. En general, la respuesta fue mayor en pacientes con DM2 no obesos; seguramente, debido a que la masa grasa aumenta la necesidad de suplemento para lograr iguales niveles de 25(OH)D<sup>23</sup>. Así, Krul-Poel y cols. (2017) encontraron beneficios en pacientes con pobre control glucémico, en los que se ven buenos efectos con dosis menores y periodos cortos de suplementación<sup>29</sup>.

### En la evolución de las complicaciones crónicas

La vitamina D también interactúa con vías metabólicas implicadas en el desarrollo y progresión de las complicaciones propias de la diabetes, en particular la nefropatía. Entre las relaciones más destacables se encuentran las que afectan al sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA), el proceso inflamatorio y la albuminuria.

La disminución de la formación renal de 1,25(OH)2-D y la expresión reducida del receptor VDR son caracte-

terísticas de los pacientes con complicaciones renales. Por lo tanto, en estos casos parece fundamentada la suplementación con VD. Además, existen evidencias de que la suplementación con VD podría reducir la pérdida urinaria de proteínas<sup>4,15,30</sup>.

Existe controversia sobre el papel de la suplementación porque los metaanálisis disponibles incluyen estudios muy heterogéneos, en los que se desconocen los niveles basales de VD y son tratados con suplementos y dosis variables. Lo que puede afirmarse con evidencia es hay mejor respuesta cuando se suplementa a un individuo con déficit de VD.

## DIABETES TIPO 1

La diabetes mellitus tipo 1 (DM1) es una enfermedad autoinmune asociada con la degeneración de las células  $\beta$  pancreáticas que resulta en una incapacidad para producir insulina y la necesidad de administración exógena. Las causas aún son poco conocidas, aunque ciertamente tiene orígenes genéticos y ambientales. La VD exhibe un efecto inmunomodulador que puede disminuir los mecanismos relacionados con la inmunidad adaptativa, inducir tolerancia inmunológica y disminuir la inflamación relacionada con la autoagresión. Estas propiedades proporcionan la base para un papel preventivo y terapéutico de la VD<sup>31</sup>.

Se ha observado que las áreas geográficas que presentan altas tasas de incidencia de DM1 se encuentran en regiones de baja exposición a los rayos ultravioletas, lo cual se correlaciona con una menor síntesis cutánea de vitamina D2 (Figura 1).

### Niveles de 25(OH)D en DM1

Se ha observado que la deficiencia de VD es común en el momento del diagnóstico de la DM1. Un metaanálisis examinó la asociación entre la VD sérica y el riesgo de DM1 en niños, adolescentes y adultos. Mostró que los pacientes con DM1 tienen un menor nivel de 25(OH)D en suero que los pacientes sanos controles<sup>32</sup>. Por su parte, Al-Zubeidi (2016) observó que un 60% tenía niveles insuficientes de VD, y entre los que debutaron con cetoacidosis aumentaba al 77%, reforzando la relación con diabetes 1 y su agresividad inicial<sup>33</sup>.

### Niveles maternos de 25(OH)D e incidencia de DM1 en los hijos

Un estudio retrospectivo sobre una cohorte de una maternidad finlandesa comparó los niveles séricos de 25(OH)D durante el embarazo temprano en madres de niños que posteriormente desarrollaron DM1 (madres de casos), con madres de niños sanos no diabéticos (madres de controles) de la misma edad. La 25(OH)D se midió en muestras de suero recogidas durante el primer trimestre del embarazo. No se encontraron diferencias entre las concentraciones de madres cuyos hijos desarrollaron DM1 y las madres de niños sanos de la misma edad. Los resultados indican que es poco probable que una deficiencia relativa de vitamina D en mujeres durante el embarazo temprano contribuya al desarrollo de DM1 en el niño<sup>34</sup>.

### Niveles de 25(OH)D en la primera infancia y desarrollo de DM1

En un histórico estudio de cohorte de nacimientos que comprende a más de 10000 niños seguidos durante 31 años, se pudo asociar la suplementación dietética de VD con un menor riesgo de DM1. Asimismo, a partir de esa investigación se sugirió que asegurar una suplementación adecuada con VD para los bebés podría ayudar a revertir la predisposición creciente en la incidencia de la DM1<sup>35</sup>.

Miettinen y cols. (2012) estudiaron la asociación entre la concentración sérica de 25(OH)D y la autoinmunidad del islote y riesgo genético de DM1. En niños con autoinmunidad de islotes (dos de los cuatro anticuerpos positivos), la concentración sérica media de 25(OH)D fue menor 18 meses antes de la edad de la primera seroconversión, en comparación con los niños control (57.7 vs 64.8 nmoles/L,  $p=0.007$ )<sup>36</sup>. Los resultados sugieren que la VD postnatal temprana puede conferir protección contra el desarrollo de DM1.

### Efectos de la suplementación en DM1 diagnosticada

Gabbay y cols. (2012) en un estudio controlado aleatorizado investigó si la suplementación con VD en la DM1 de reciente inicio puede proteger la función de las células beta evaluadas por el péptido C, mejorar el control glucémico evaluado por HbA1C y disminuir el requerimiento de insulina. Para ello, se asignaron 38 pacientes al azar para recibir diariamente terapia oral de colecalciferol (2000 UI) o placebo. En este estudio se concluyó que, en dicha dosis, el colecalciferol utilizado como terapia complementaria con insulina es seguro y está asociado con un efecto inmunológico protector y una disminución más lenta de la función de las células residuales<sup>37</sup>.

Rak (2019) hizo una detallada descripción de los resultados obtenidos en estudios de intervención y en ensayos controlados aleatorizados, realizados en pacientes con DM1<sup>31</sup>. De los 8 estudios de intervención analizados que utilizaron suplementos en dosis y esquemas variables durante 3 a 24 meses, 7 arrojaron resultados positivos en el control glucémico, la variabilidad glucémica o la autoagresión. Por el contrario, el estudio de Perchard (2017), en el que se aplicó una dosis única de 100.000 UI en niños de 2 a 10 años, –o de 160.000 UI en niños mayores de 10 años–, todos con deficiencia de VD, no arrojó efectos sobre la HbA1c medida 3 meses o 1 año después del tratamiento<sup>38</sup>. En cuanto a los ensayos controlados aleatorizados, realizados durante 12 a 24 meses, se observaron resultados positivos en 4 de 7 estudios, negativos en dos<sup>39,40</sup> y en el restante resultados moderados y temporarios<sup>41</sup>. Al respecto, en estos 3 últimos estudios la suplementación se había realizado con calcitriol mientras que en los anteriores se había utilizado calcidiol o colecalciferol.

Otro metaanálisis publicado recientemente concluyó en que todavía no hay evidencia consistente sobre el efecto de la suplementación con VD en el control glucémico como adyuvante en el tratamiento de niños y adolescentes con DM1. Si bien la suplementación con VD mejoró el control glucémico (HbA1c) en 5 de los 10 estudios incluidos, considera que la baja calidad metodológica de algunos de ellos no permite ser más concluyente<sup>42</sup>.

En los últimos años en varios estudios de intervención con suplementos de VD en DM1 se evaluó no solo el efecto sobre el control metabólico, sino también los resultados sobre la evolución de complicaciones crónicas, midiendo la función endotelial y los marcadores de inflamación renal. Algo similar se observa en el trabajo de Deda (2018), el que realizó en adolescentes con DM1, los que, partiendo de un estado subóptimo de VD, recibieron 1000 a 2000 UI/día durante 12-24 semanas y mejoraron parámetros de evolución de complicaciones microvasculares<sup>43</sup>.

## DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES

La patogénesis de la diabetes es una interacción compleja de la predisposición genética, el sistema inmunitario y los factores ambientales, lo que resulta en resistencia a la insulina (DM2) o destrucción autoinmune de la célula beta productora de insulina (DM1).

En esta revisión se abordaron los efectos y posibles mecanismos de la participación de la VD en la prevención, en el control metabólico y en la evolución de las complicaciones de la diabetes.

La numerosa evidencia acumulada involucra la estimulación de la síntesis de insulina y del receptor de insulina, el control de los niveles de calcio en la célula  $\beta$ , la regulación a la alta de citoquinas antiinflamatorias y de elementos necesarios para la transducción de la señal de insulina, así como la regulación a la baja de citoquinas proinflamatorias y de otros elementos que influyen negativamente sobre la resistencia insulínica, como es la expresión de renina, entre otros. Los receptores VDR están presentes en todos los tejidos y órganos involucrados, y la maquinaria para producir  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  localmente se encuentra en islotes, células inmunes y otros tejidos comprometidos. Los estudios epidemiológicos afirman que la deficiencia se asocia con un mayor riesgo de ambos tipos de diabetes y, finalmente, modelos animales claramente demuestran que con los suplementos de VD se mejora la secreción de insulina, se regula la función inmune y aumenta la sensibilidad a la insulina<sup>9</sup>.

La duda que persiste es sobre el nivel óptimo de  $25(\text{OH})\text{D}$  para prevenir el riesgo de desarrollar diabetes mellitus<sup>44</sup>. La suplementación con VD puede ser una terapia complementaria beneficiosa para reducir la inflamación subclínica en pacientes con DM2 y, potencialmente, para prevenir o retrasar la progresión de la enfermedad. Al respecto, los resultados del trabajo de Mousa<sup>19</sup> (2018) son promisorios, pero se necesitaría mayor evidencia mediante estudios controlados aleatorizados a gran escala. Además, los estudios de intervención realizados difieren mucho en el tiempo de seguimiento, en las dosis y esquemas de administración, e incluso en el tipo de suplemento utilizado, colecalciferol (VD3), calcidiol  $25(\text{OH})\text{D}$  o calcitriol ( $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ ), siendo que estos difieren en su vida media, lo que puede ser causa de resultados contradictorios. Cabe señalar que el índice de respuesta molecular a la VD es individual, lo que también podría explicar las discrepancias entre los trabajos<sup>45</sup>.

La otra discusión es si suplementar con VD a sujetos con niveles suficientes ayudará a prevenir la enfermedad o a modular su evolución. En la actualidad, carecemos de evidencia para apoyar tales intervenciones. En este sentido, solo estudios adecuadamente diseñados deberían guiar nuestras decisiones clínicas.

La única conclusión sólida de los datos sobre VD y diabetes es que la deficiencia de VD, sin lugar a duda, debe evitarse. Sin embargo, la duración, el régimen de dosificación de suplementos y los niveles deseables de VD permanecen sin definir a la espera de futuras investigaciones<sup>4</sup>.

Como conclusión, y de acuerdo con todas las funciones celulares de la VD, seguramente su déficit prepara el terreno para muchas enfermedades, entre ellas la diabetes. Se necesitan más estudios para establecer los niveles de VD necesarios para lograr los efectos metabólicos y, a partir de los cuales, será posible redefinir las RDA y las estrategias de suplementación individuales.

En relación con los niveles sanguíneos, de 25(OH)D, que serían suficientes a partir de los 20 ng/ml para los efectos óseos tradicionales, deberían llevarse a niveles entre 30 y 50 ng/ml para influir en las funciones metabólicas. Las dosis para lograrlo podrían ser más altas que las recomendaciones actuales. En la clínica, a pesar de no tener todavía suficiente evidencia científica, sería conveniente dosar 25(OH)D en todos los pacientes considerados población de riesgo de DM2 y durante el primer año de vida en niños con riesgo de DM1.

Teniendo en cuenta la escasa distribución de la VD en los alimentos naturales, el bajo consumo de los alimentos fuente en la población argentina y las recomendaciones actuales de limitar la exposición al sol por el cáncer de piel, emerge como necesario contar con alimentos fortificados de consumo masivo, además de la leche.

### Financiamiento

Esta investigación no recibió financiamiento.

### Conflictos de interés

Los autores declaran no tener ningún conflicto de interés.

### REFERENCIAS

1. Zago L, Zugasti B, Fernández J, Zuleta A, De la Plaza M. VITAMINA D Y DIABETES MELLITUS. PARTE 1. Actualización en Nutrición 2021; 22 (2): 53-68.
2. Zuluaga Espinosa NE, Alfaro Velásquez JM, González VB, Jiménez Blanco KE, Campuzano Maya G. Vitamina D: nuevos paradigmas. Medicina & Laboratorio 2011; 17: 211-246.
3. Wimalawansa SJ. Associations of vitamin D with insulin resistance, obesity, type 2 diabetes, and metabolic syndrome. J Steroid Biochem Mol Biol. 2018; 175: 177-189.
4. Grammatiki M. Vitamin D and diabetes mellitus: Causal or casual association? Rev Endocr Metab Disord 2017; 18 (2): 227-241.
5. Pittas AG, Dawson-Hughes B, Sheehan P, Ware JH, Knowler WC, Aroda VR, Brodsky I, Ceglia L, Chadha C, Chatterjee R et al. Vitamin D Supplementation and Prevention of Type 2 Diabetes. N Engl J Med 2019; 381: 520-530.
6. Berridge MJ. Vitamin D deficiency and diabetes. Biochem J 2017; 474 (8): 1321-1332.
7. Szymczak-Pajor I, Drzewoski J, Sliwinska A. The Molecular Mechanisms by Which Vitamin D Prevents Insulin Resistance and Associated Disorders. Int J Mol Sci 2020; 21: 6644.
8. Yaribeygi H, Maleki M, Sathyapalan T et al. The molecular mechanisms by which vitamin D improve glucose homeostasis: a mechanistic review. Life Sciences 2020; 244: 117305.
9. Mathieu Chantal. Vitamin D and diabetes: Where do we stand? Diabetes Res Clin Pract 2015; 108 (2): 201-209.
10. Grammatiki M et al. El papel de la vitamina D en la patogenia y el tratamiento de la diabetes mellitus: una revisión narrativa. Hormones 2019; 18 (1): 37-48.
11. Sergeev IN. 1, 25-Dihydroxyvitamin D3 and type 2 diabetes: Ca2+ dependent molecular mechanisms and the role of vitamin D status. Horm Mol Biol Clin Investig 2016; 26 (1): 61-65.
12. Rutter GA, Pullen TJ, Hodson DJ, Martinez-Sanchez A. Pancreatic  $\beta$ -cell identity, glucose sensing and the control of insulin secretion. Biochem J. 2015 466 (2): 203-218.
13. Yaribeygi H, Farrokhi FR, Butler AE. Insulin resistance: Review of the underlying molecular mechanisms. J Cell Physiol 2019; 234: 8152-8161.
14. Calle C; Maestro B; García-Arencibia M. Genomic actions of 1,25-dihydroxyvitamin D3 on insulin receptor gene expression, insulin receptor number and insulin activity in the kidney, liver and adipose tissue of streptozotocin-induced diabetic rats. BMC molecular biology 2008; 9: 1-12.
15. de Borst MH, Vervloet MG, ter Wee PM, Navis G. Cross talk between the renin-angiotensin-aldosterone system and vitamin D-FGF-23-klotho in chronic kidney disease. Journal of the American Society of Nephrology 2011; 22(9): 1603-1609.
16. Rubio-Guerra AF, Durán-Salgado MB. Insulina, sistema renina-angiotensina-aldosterona y disfunción endotelial. Rev Med Inst Mex Seguro Soc 2011; 49 (6): 581-584.
17. Tsalamandris S, Antonopoulos AS, Oikonomou E, Papamikroulis GA, Vogiatzi G, Papaioannou S, Deftereos S, and Tousoulis D. The Role of Inflammation in Diabetes: Current Concepts and Future Perspectives. Eur Cardiol 2019; 14 (1): 50-59.
18. Greco E, Lenzi A, Migliaccio S. Role of Hypovitaminosis D in the Pathogenesis of Obesity-Induced Insulin Resistance. Nutrients 2019; 11: 1506.
19. Mousa Aya et al. Vitamin D supplementation for improvement of chronic low-grade inflammation in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Nutrition Reviews 2018; 76 (5): 380-394.
20. Hurrle S, Hsu WH. The etiology of oxidative stress in insulin resistance. Biomedical Journal 2017; 40 (5): 257-262.
21. Wimalawansa SJ. Vitamin D Deficiency: Effects on Oxidative Stress, Epigenetics, Gene Regulation, and Aging. Biology (Basel) 2019

- 11; 8(2): 30.
22. Dawson-Hughes B, Staten MA, Knowler WC, Nelson J, Vickery EM, LeBlanc ES, Neff LM, Park J and Pittas AG, for the D2d Research Group. Intratrial exposure to Vitamin D and new-onset diabetes among adults with prediabetes: a secondary analysis from the Vitamin D and Type 2 Diabetes (D2d) Study. *Diabetes Care* 2020; 43: 2916–2922.
  23. Mirhosseini N et al. The effect of improved serum 25-Hydroxyvitamin D status on glycemic control in diabetic patients: A meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2017; 102(9): 3097-3110.
  24. Wu C. et al. Vitamin D supplementation and glycemic control in Type 2 Diabetes patients: A systematic review and meta-analysis. *Metabolism* 2017; 73: 67-76.
  25. Gröber Uwe and Holick Michael F. Diabetes Prevention: Vitamin D supplementation may not provide any protection if there is no evidence of deficiency! *Nutrients* 2019; 11: 2651.
  26. Lemieux P, Weisnagel SJ, Caron AZ et al. Effects of 6-month vitamin D supplementation on insulin sensitivity and secretion: a randomised, placebo-controlled trial. *European Journal of Endocrinology* 2019; 181: 287–299.
  27. Zuk A, Fitzpatrick T, Rosella L. Effect of Vitamin D3 supplementation on inflammatory markers and glycemic measures among overweight or obese adults: a systematic review of randomized controlled trials. *PLoS One* 2016; 11(4): 23.
  28. Xinyi Li et al. The effect of vitamin D supplementation on glycemic control in Type 2 Diabetes patients: A systematic review and meta-analysis. *Nutrients* 2018; 10: 375.
  29. Krul-Poel YH, Ter Wee MM, Lips P, Simsek S. The effect of vitamin D supplementation on glycaemic control in patients with type 2 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *European Journal of Endocrinology* 2017; 176: R1–R14.
  30. Liyanage P, Lekamwasam S, Weerathna TP, Liyanage C. Effect of Vitamin D therapy on urinary albumin excretion, renal functions, and plasma renin among patients with diabetic nephropathy: A randomized, double-blind clinical trial. *J Postgrad Med* 2018 64 (1): 10-15.
  31. Rak K & Bronkowska M. Immunomodulatory effect of vitamin D and its potential role in the prevention and treatment of type 1 diabetes mellitus—a narrative review. *Molecules* 2019; 24 (1): 53.
  32. Feng R, Li Y, Li G, Li Z, Zhang Y, Li Q, & Sun C. Lower serum 25 (OH) D concentrations in type 1 diabetes: a meta-analysis. *Diabetes research and clinical practice* 2015; 108 (3): e71-e75.
  33. Al-Zubeidi H, Leon-Chi L, Newfield RS. Low vitamin D level in pediatric patients with new onset type 1 diabetes is common, especially if in ketoacidosis. *Pediatric Diabetes* 2016; 17: 592-598.
  34. Miettinen ME, Reinert L, Kinnunen L, et al. Serum 25-hydroxyvitamin D level during early pregnancy and type 1 diabetes risk in the offspring. *Diabetologia* 2012; 55(5): 1291-1294.
  35. Hyppönen E, Läärä E, Reunanen A, Järvelin MR, Virtanen SM. Intake of vitamin D and risk of type 1 diabetes: A birth-cohort study. *Lancet* 2001; 358: 1500-1503.
  36. Miettinen ME, Niinistö S, Erlund I, et al. Serum 25-hydroxyvitamin D concentration in childhood and risk of islet autoimmunity and type 1 diabetes: the TRIGR nested case–control ancillary study. *Diabetologia* 2020; 63(4): 780-787.
  37. Gabbay MA, et al. Effect of cholecalciferol as adjunctive therapy with insulin on protective immunologic profile and decline of residual  $\beta$ -cell function in new-onset type 1 diabetes mellitus. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2012; 166 (7): 601-607.
  38. Perchard R, Megee L, Whatmore A, Ivison F, Murray P, Stevens A, Maghal MZ, Ehtisham S, Campbell J, Ainworth S, Marshall M, Bone M, Doughty I, Clayton PE. A pilot interventional study to evaluate the impact of cholecalciferol treatment on HbA1C in type 1 diabetes. *Endocr Connect* 2017; 6: 225–231.
  39. Bizzarri, C.; Pitocco, D.; Napoli, N.; Di Stasio, E.; Maggi, D.; Manfrini, S.; Suraci, C.; Cavallo, M.G.; Cappa, M.; Ghirlanda, G.; et al. No protective effect of calcitriol on beta-cell function in recent-onset type 1 diabetes: The IMDIAB XIII trial. *Diabetes Care* 2010; 33: 1962–1963.
  40. Walter M, Kaupper T, Adler K, Foersch J, Bonifacio E, Ziegler AG. No effect of the 1 $\alpha$ ,25-dihydroxyvitamin D3 on beta-cell residual function and insulin requirement in adults with new-onset type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2010; 33, 1443–1448.
  41. Pitocco D, Crinò A, Di Stasio E, Manfrini S, Guglielmi C, Spera S, Anguissola GB, Visalli N, Suraci C, Matteoli MC, Patera IP, Cavallo MG, Bizzarri C, Pozzilli P; IMDIAB Group. The effects of calcitriol and nicotinamide on residual pancreatic beta-cell function in patients with recent-onset Type 1 diabetes (IMDIAB XI). *Diabetes Med* 2006; 23: 920–923.
  42. Nascimento BF, Moreira CFF, da Fonseca ER, Fedeszen PMK, de Paula TP, de Sena ASS, de Almeida NFA, Bandeira Filho OCS, Curval DR, Padilha PC. Effects of vitamin D supplementation on glycemic control of children and adolescents with type 1 diabetes mellitus: a systematic review. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2022; 35(8): 973-988.
  43. Deda L, Yeshayahu Y, Sud S, Cuerden M, Cherney DZ, Sochett EB, & Mahmud FH. Improvements in peripheral vascular function with vitamin D treatment in deficient adolescents with type 1 diabetes. *Pediatric Diabetes* 2018; 19(3): 457-463.
  44. Rejnmark L, Bislev LS, Cashman KD, et al. Non-skeletal health effects of vitamin D supplementation: A systematic review on findings from meta-analyses summarizing trial data. *PLoS One* 2017; 12 (7): e0180512.
  45. Gallego-González D, Mejía-Mesa S, Martínez-Sánchez LM, Rendón-Díez M. Hipovitaminosis D: una visión desde la clínica y la biología molecular. *MÉD.UIS.* 2017; 30(1): 45-56.

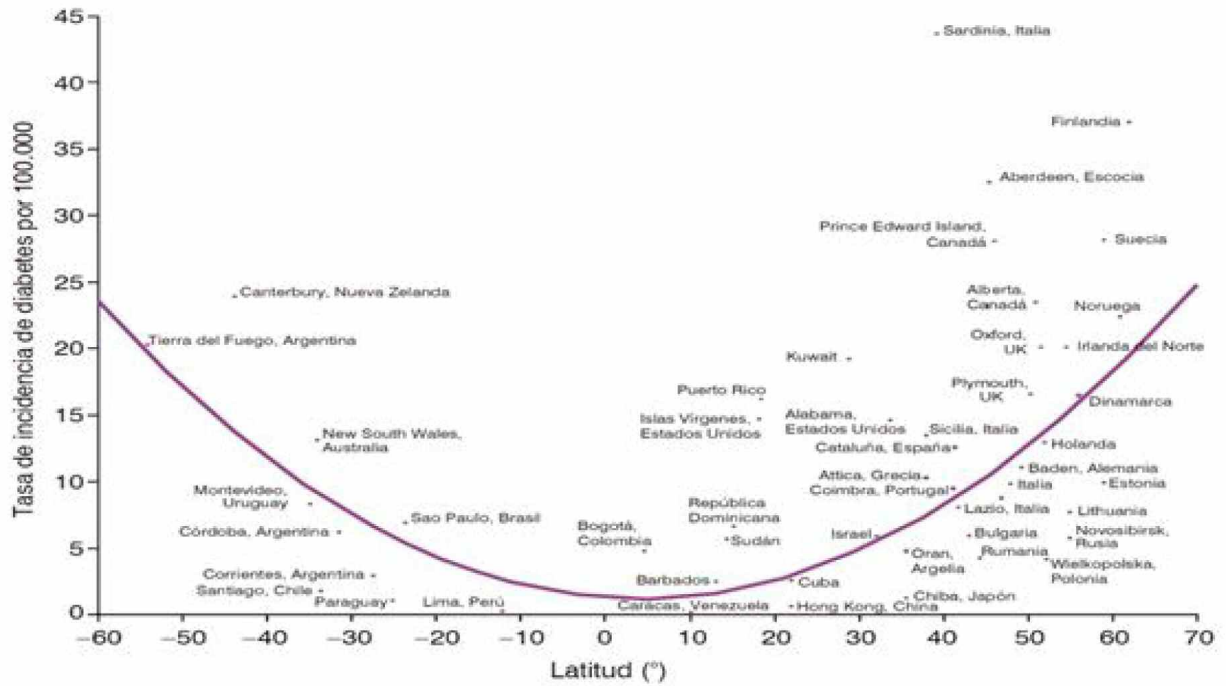


**Cuadro 1.** Evidencias y efectos de la Vitamina D en la DM2

<p>Célula <math>\beta</math> y secreción de insulina</p>	<p>Presencia de VDR en células <math>\beta</math> pancreáticas.</p> <p>Expresión de <math>1\alpha</math>-hidroxilasa en células <math>\beta</math> pancreáticas.</p> <p>Presencia de elementos de respuesta a vitamina D (VDRE) en la región promotora del gen de la insulina.</p> <p>Activación transcripcional del gen de la insulina por <math>1,25(\text{OH})_2\text{-D}</math>.</p> <p>Deterioro de la secreción de insulina en ratones <i>knockout</i> para el VDR.</p> <p>Deterioro de la respuesta de secreción de insulina inducida por glucosa en la deficiencia de vitamina D.</p> <p>Restauración de la secreción de insulina luego de la suplementación con vitamina D en animales.</p> <p>Normalización del calcio extracelular, que asegura el flujo de calcio a través de la membrana celular y una adecuada concentración de calcio intracelular.</p> <p>Regulación de la concentración intracelular de calcio en la célula <math>\beta</math> mediante la regulación de las calbindinas y las bombas de calcio.</p>
<p>Sensibilidad a la insulina en tejidos periféricos</p>	<p>Presencia del receptor VDR en el músculo esquelético y en tejido adiposo.</p> <p>Aumento el número de receptores de insulina.</p> <p>Regulación a la alta de elementos que participan en la transducción de las señales, como las vías de la PI3K/Akt e IRS-1, y de la expresión de GLUT-4.</p> <p>Activación del PPAR-<math>\delta</math> implicado en la regulación del metabolismo de los ácidos grasos en el músculo esquelético y el tejido adiposo.</p>
<p>Inflamación</p>	<p>Regulación a la baja del factor nuclear-<math>\kappa\text{B}</math>, que es un importante modulador de genes que codifican para citoquinas proinflamatorias implicadas en la resistencia a la insulina.</p> <p>Interfiere en la expresión de citoquinas proinflamatorias.</p> <p>Protección contra la apoptosis inducida por citoquinas mediante la regulación a la alta de la expresión de calbindinas que evitan el aumento del calcio libre citosólico.</p>
<p>Generación de ROS</p>	<p>Disminución de la generación de ROS, protegiendo a las células <math>\beta</math>, las vías de señalización de insulina y la localización del GLUT-4 del estrés oxidativo.</p> <p>Disminución de la expresión de NADPH oxidasa y aumento de la expresión de enzimas con actividad antioxidante.</p>

Adaptado de Zuluaga y cols. (2011), Berridge (2017) y Yaribeygi y cols. (2020).

**Figura 1.** Tasa de incidencia de Diabetes Mellitus 1 por latitud en 51 países (tasa/100.000 niños menores de 14 años).



Tomado de Zuluaga y cols. (2011).