



Lilian C. Mendoza Mathison.

Adjunta de Endocrinología y Nutrición en el Hospital de la Santa Creu i Sant Pau
Profesora asociada de la Universitat Autònoma de Barcelona



Importancia de la vitamina D3 en la diabetes

La vitamina D es una hormona derivada del colesterol que se obtiene de fuentes dietéticas (D3 y D2) o mediante síntesis cutánea bajo la influencia de la luz ultravioleta (D3). Las fuentes dietéticas de vitamina D2 (ergocalciferol) son plantas u hongos y alimentos enriquecidos con vitamina D2 añadida. La vitamina D3 (colecalfiferol), puede obtenerse de diferentes fuentes dietéticas, principalmente el pescado azul, los huevos y los lácteos.

Los compuestos de vitamina D, obtenidos a través de la dieta o mediante síntesis cutánea, son precursores inactivos. Una vez absorbidos viajan en la circulación, unidos a proteínas transportadoras, hasta llegar al hígado donde se metabolizan a 25-OH-vitamina D, la principal forma circulante. Posteriormente la 25-OH-vitamina D es transportada hasta los riñones donde se transforman en su forma activa 1,25-OH₂-vitamina D.

La vitamina D₃ es la forma predominante de vitamina D. Es la más efectiva para aumentar las concentraciones séricas y la más frecuentemente utilizada en los ensayos de suplementación.

La principal función de la vitamina D es la regulación del metabolismo del calcio y el fósforo. Esta aumenta la absorción intestinal de ambos iones, estimula la reabsorción ósea y aumenta la reabsorción de calcio en los túbulos renales. El déficit de vitamina D en la infancia puede conducir al desarrollo de raquitismo, mientras que en la edad adulta puede favorecer la osteoporosis y en los casos más graves, la aparición de osteomalacia.

DÉFICIT DE VITAMINA D

Habitualmente, cuando medimos niveles de vitamina D en sangre, estamos midiendo concentraciones de 25-OH-vitamina D, la principal forma de vitamina D encontrada en la circulación. Existe un debate sobre lo que se debe considerar como concentraciones óptimas de vitamina D. El Instituto de Medicina (IOM) y el Grupo de Trabajo de la Endocrine Society han propuesto puntos de corte de vitamina D (25-OH-vitamina D) en sangre basados principalmente en resultados de salud ósea (ver tabla 1).

Independientemente del punto de corte empleado, el déficit de vitamina D es un problema común, con una prevalencia estimada de aproximadamente 1.000 millones de perso-

nas a nivel mundial. En España, se ha estimado que dos tercios de la población presentan deficiencia (<12 ng/ml) o insuficiencia (12-20 ng/ml), y solo el 32,8% de los pacientes presentan concentraciones de vitamina D en rango de suficiencia (>20 ng/ml).

A pesar de su elevada prevalencia, actualmente no hay evidencia que apoye el cribado de déficit de vitamina D en la población general. Se han identificado algunos grupos de mayor riesgo, incluidos los ancianos, los niños pequeños, las personas de piel oscura y las mujeres embarazadas y las que estén lactando. Sin embargo, no está claro si se debe recomendar realizar cribado de vitamina D en estos grupos. La Sociedad Americana de Endocrinología únicamente recomienda el cribado en pacientes con riesgo de presentar alteraciones de metabolismo mineral-óseo (ej. osteomalacia, osteoporosis, fracturas patológicas, elevación de la paratohormona, síndromes malabsortivos, insuficiencia renal, cirugía bariátrica)

Para el tratamiento del déficit de vitamina D existen suplementos tanto de vitamina D₂ como D₃, siendo la segunda la forma más utilizada. En adultos, la dosis de suplementación recomendada varía, generalmente en función de la magnitud del déficit, tomando en cuenta que no se recomienda exceder dosis de 4000 unidades por día.

VITAMINA D Y DIABETES TIPO 2

Además de la función clásica de la vitamina D, se han descrito varios efectos que van más allá de la regulación del metabolismo del calcio. Entre ellos destacan la modulación del sistema inmunológico, la regulación de genes que controlan la proliferación, diferenciación y muerte celular y la regulación del metabolismo de la glucosa.

En relación al metabolismo de la glucosa, la vitamina D se ha asociado tanto con la secreción como con la resistencia a la insulina. »

LA PRINCIPAL FUNCIÓN DE LA VITAMINA D ES LA REGULACIÓN DEL METABOLISMO DEL CALCIO Y EL FÓSFORO. ESTA AUMENTA LA ABSORCIÓN INTESTINAL DE AMBOS IONES, ESTIMULA LA REABSORCIÓN ÓSEA Y AUMENTA LA REABSORCIÓN DE CALCIO EN LOS TÚBULOS RENALES

TABLA 1. Criterios de suficiencia de vitamina D según las diferentes sociedades científicas

Instituto de Medicina IOM 2011	Deficiencia	<30 nmol/L (<12 ng/ml)
	Insuficiencia	<50 nmol/L (<20 ng/ml)
	Suficiencia	≥50 nmol/L (≥20 ng/ml)
Endocrine Society Task Force 2011	Deficiencia	<50 nmol/L (<20 ng/ml)
	Insuficiencia	50-74 nmol/L (20-30 ng/ml)
	Suficiencia	≥75 nmol/L (≥30 ng/ml)

LA EVIDENCIA EPIDEMIOLÓGICA SUGIERE QUE MANTENER NIVELES ADECUADOS DE VITAMINA D DURANTE LA GESTACIÓN Y LOS PRIMEROS AÑOS DE INFANCIA, PODRÍA ASOCIARSE CON UN MENOR RIESGO DE DESARROLLAR DIABETES TIPO 1



» Los estudios observacionales han mostrado la existencia de una asociación inversa entre los niveles de vitamina D y la glucosa plasmática en ayunas y la hemoglobina glicosilada (HbA1c). Un metaanálisis que incluyó 21 estudios analizó los pacientes en función de las concentraciones de vitamina D y los dividió en tres grupos, observando que el riesgo de desarrollar diabetes tipo 2 era un 38% menor en los pacientes en el tercil superior (concentraciones más elevadas de vitamina D) con respecto al inferior.

MECANISMOS MEDIANTE LOS CUALES LA VITAMINA D PUEDE INFLUIR EN EL CONTROL DE LA DIABETES

Desde un punto de vista fisiológico, la vitamina D se ha asociado con la sensi-

bilidad y secreción de la insulina, así como con la inflamación crónica. Estudios *in vitro* han demostrado que la vitamina D es capaz de aumentar la expresión de los receptores de insulina y modular la actividad de los mediadores inflamatorios, mejorando así la sensibilidad a la insulina. Por otra parte, estudios en modelos animales han demostrado que el déficit de vitamina D afecta la secreción de insulina medida por glucosa, y que ésta se puede restablecer tras la suplementación con vitamina D.

ENSAYOS CLÍNICOS DE SUPLEMENTACIÓN CON VITAMINA D3 EN DIABETES TIPO 2

El efecto de la vitamina D sobre la glucemia y los índices de sensibilidad y se-

creción de insulina se ha investigado en varios ensayos clínicos. En personas con prediabetes se ha observado una mejoría en la sensibilidad a la insulina y en el índice de disposición (medida que refleja la función de la célula β) tras la suplementación con vitamina D3. Sin embargo, no todos los estudios realizados han mostrado resultados concordantes.

Dos metaanálisis publicados en el año 2020 evaluaron el efecto de la suplementación con vitamina D3 en la prevención de la diabetes tipo 2. El estudio publicado por Barbarawi y col., inicialmente no encontró un efecto protector de la suplementación con vitamina D. Sin embargo, al realizar un análisis de sensibilidad eliminando los ensayos en los que se utilizaron dosis de vitamina D <1000 UI/día, se evidenció una reducción de riesgo »

» de aparición de diabetes tipo 2 del 12%. El segundo metaanálisis publicado por Zhang y col., en el que se incluyeron 8 ensayos clínicos, mostró una reducción del riesgo de aparición de diabetes tipo 2 tras la suplementación con vitamina D del 11%. Curiosamente, ambos metaanálisis mostraron que el efecto estaba limitado a pacientes sin obesidad.

Un tercer metaanálisis, publicado a principios de 2023, incluyó datos individuales de los participantes de 3 ensayos clínicos diseñados para evaluar el efecto de la suplementación con vitamina D3 en la progresión de prediabetes a diabetes tipo 2, con una media de 3 años de seguimiento. En este estudio, la suplementación con vitamina D3 mostró una reducción de riesgo de desarrollo de diabetes tipo 2 del 15%. Además, observó que el beneficio era aún mayor en los pacientes en los que se consiguieron concentraciones de vitamina D sérica (25-OH-vitamina D) mayores a 125 nmol/L (≥ 50 ng/mL).

Se debe destacar, que los pacientes incluidos en el estudio eran pacientes con prediabetes y que, por tanto, los beneficios no pueden extrapolarse al resto de la población.

En general, la evidencia reciente apunta a un efecto beneficioso de la suplementación con vitamina D3 en la prevención de la diabetes tipo 2, pero aún quedan interrogantes por responder. La dosis adecuada de suplementación, la concentración objetivo o el porcentaje de aumento deseado serían algunas de ellas. Por otra parte, si bien en los estudios anterior-

mente mencionados, no se describe un aumento de efectos adversos relacionados con la suplementación con vitamina D, es posible que sean necesarios estudios con un mayor número de pacientes para evaluar este resultado.

Hasta que dispongamos de mayor evidencia, no estaría indicado recomendar el cribado y suplementación con vitamina D con el objetivo de prevenir la diabetes tipo 2.

VITAMINA D Y DIABETES TIPO 1

Los estudios observacionales sugieren que el déficit de vitamina D puede estar asociado con un mayor riesgo de desarrollar diabetes tipo 1. Un estudio de cohortes realizado en Finlandia, en el que se incluyeron más de 10.000 niños, con seguimiento durante su primer año de vida, mostró que los niños que recibieron suplementación con vitamina D presentaban un menor riesgo de desarrollar diabetes tipo 1. En la misma línea, un estudio de casos y controles mostró una mayor incidencia de diabetes tipo 1 en niños de madres con niveles bajos de vitamina D durante la gestación. Sin embargo, es importante destacar que se trata de datos epidemiológicos y, por tanto, nos hablan de que existe una asociación, pero no podemos afirmar que existe una relación causal.

La diabetes tipo 1 es una enfermedad causada por la destrucción autoinmune de las células β pancreáticas (productoras de insulina). El mecanismo propuesto mediante el cual la vitamina D podría

estar relacionada con la prevención de la diabetes tipo 1 sería a través de sus efectos moduladores sobre el sistema inmunológico. A favor de esta hipótesis, estudios en modelos animales han mostrado que, en ratones NOD (variante de laboratorio de ratones no obesos con diabetes), la administración de vitamina D3 activa (1,25-OH₂-vitamina D3) protege contra la destrucción autoinmune de las células β y la aparición de hiperglucemia.

La evidencia epidemiológica sugiere que mantener niveles adecuados de vitamina D durante la gestación y los primeros años de infancia, podría asociarse con un menor riesgo de desarrollar diabetes tipo 1. Algunas sociedades científicas como la Asociación Americana de Obstetricia y Ginecología (ACOG) recomiendan el cribado de déficit de vitamina D durante el embarazo. Sin embargo, no se recomienda el cribado de déficit de vitamina D en niños, salvo que existan factores de riesgo específicos.

En cuanto al papel de la vitamina D en pacientes ya diagnosticados de diabetes tipo 1, algunos estudios han sugerido que la suplementación con vitamina D, añadida al tratamiento con insulina, podría enlentecer el deterioro de la función de las células β en pacientes recientemente diagnosticados. Por el contrario, otros estudios no han mostrado ningún beneficio tras la suplementación con vitamina D en pacientes con estas características, por lo que la suplementación como estrategia de prevención secundaria no estaría recomendada. **D**

REFERENCIAS

- Holick MF. Vitamin D Deficiency. *N Engl J Med.* 2007;357(3):266-81.
- Bouillon R, Marcocci C, Carmeliet G, Bikle D, White JH, Dawson-Hughes B, et al. Skeletal and Extraskeletal Actions of Vitamin D: Current Evidence and Outstanding Questions. *Endocr Rev.* 2019;40:1109-1151 p.
- Díaz-López A et al. Déficit de vitamina D en usuarios de atención primaria en riesgo en España. *Nutr. Hosp.* 2021;38(5):1058-1067.
- US Preventive Services Task Force; Krist AH, Davidson KW, Mangione CM, Cabana M, Caughey AB, Davis EM, et al. Screening for vitamin D deficiency in adults. US preventive task force recommendations. *JAMA.* 2021 Apr 13;325(14):1436-1442.
- Song Y, Wang L, Pittas AG, Del Gobbo LC, Zhang C, Manson JE, et al. Blood 25-hydroxy vitamin D levels and incident type 2 diabetes: A meta-analysis of prospective studies. *Diabetes Care.* 2013;36(5):1422-8.
- Seida JC, Mitri J, Colmers IN, Majumdar SR, Davidson MB, Edwards AL, et al. Effect of Vitamin D3 Supplementation on Improving Glucose Homeostasis and Preventing Diabetes: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;99(10):3551-60.
- Pittas AG, Kawahara T, Jorde R, Dawson-Hughes B, Vickery EM, Angellotti E, et al. Vitamin D and Risk for Type 2 Diabetes in People With Prediabetes: A Systematic Review and Meta-analysis of Individual Participant Data From 3 Randomized Clinical Trials. *Ann Intern Med.* 2023 Mar;176(3):355-363.
- Zipitis CS, Akobeng AK. Vitamin D supplementation in early childhood and risk of type 1 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Arch Dis Child.* 2008 Jun;93(6):512-7.
- Hyppönen E. Preventing vitamin D deficiency in pregnancy: importance for the mother and child. *Ann Nutr Metab.* 2011;59(1):28-31.
- Wu J, Atkins A, Downes M, Wei Z. Vitamin D in Diabetes: Uncovering the Sunshine Hormone's Role in Glucose Metabolism and Beyond. *Nutrients.* 2023 Apr 21;15(8):1997.