



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE  
MÉXICO**

---

---



**FACULTAD DE ODONTOLOGÍA**

**ASOCIACIÓN ENTRE EL DÉFICIT DE VITAMINA D Y  
DIABETES. REVISIÓN DE LA LITERATURA.**

**TESINA**

**QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE**

**CIRUJANA DENTISTA**

**P R E S E N T A:**

**ANA LILIA PORTILLO ALAVEZ**

**TUTORA: Esp. CLAUDIA PATRICIA MEJÍA VELÁZQUEZ**

**MÉXICO, D.F.**

**2015**



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

Gracias C.C. Alonso por todo  
tu gran apoyo.

Gracias María por tu  
paciencia.

Gracias Dra. Claudia por su  
gran dedicación y paciencia.

<b>Índice.</b>	<b>Pág.</b>
Introducción.....	1
CAPÍTULO I. Generalidades de la vitamina D.	
1.1. Estructura química.....	2
1.2. Fuentes.....	4
1.3. Metabolismo.....	6
1.4. Regulación del metabolismo.....	8
1.5. Transporte.....	10
1.6. Funciones.....	11
CAPÍTULO II. Déficit de vitamina D.....	17
2.1. Prevalencia.....	20
2.2. Efectos.....	21
CAPÍTULO III. Vitamina D y diabetes tipo 1.....	24
CAPÍTULO IV. Vitamina D y diabetes tipo 2.....	30
Conclusiones.....	36
Bibliografía.....	38

## **Introducción.**

La vitamina D es considerada una prohormona más que una vitamina verdadera, debido a sus funciones en el organismo. La vitamina D no solo es esencial para el mantenimiento de la salud ósea, sino también juega un rol bioquímico dentro de las células de todo el cuerpo humano.

Su deficiencia es más común de lo que se cree; los niveles bajos de esta vitamina pueden no tener una consecuencia clínica inmediata, pero si a largo plazo. La deficiencia de vitamina D se ha relacionado con mayor riesgo a enfermedades cardiovasculares, oncológicas, infecciosas, autoinmunes y diabetes tipo 2.

Revisaremos las publicaciones que se han hecho referente al déficit de vitamina D y su asociación con la Diabetes tipo 1 y Diabetes tipo 2. Si es posible que participe en el desarrollo de estas enfermedades y cuáles son las teorías. Actualmente puede ser difícil comprender completamente esta asociación, ya que existe poca evidencia o no es suficiente lo que se ha publicado, en los próximos años no será de extrañarse que se dé a conocer la fisiología exacta de la vitamina D en los distintos tejidos y células del organismo y definir las consecuencias de su deficiencia más allá del sistema óseo.

# CAPÍTULO I

## Generalidades de la vitamina D.

El término vitamina D engloba distintas moléculas que difieren principalmente en su grado y lugar de hidroxilación, distinguiéndose de la siguiente manera:

- Vitamina D2 o ergosterol. Se encuentra en algunos vegetales y se produce comercialmente por la irradiación de levadura.
- Vitamina D3 o colecalciferol. Se sintetiza en la epidermis a partir del 7-dehidrocolesterol. Se encuentra en algunos alimentos y suplementos comerciales.

Ambas vitaminas ya dentro de la circulación sanguínea requieren dos hidroxilaciones (la 1ª en el hígado y la 2ª en el riñón) para convertirse en su forma activa.

- 25-hidroxivitamina D o 25OHD o calcidiol. Resultado de la primera hidroxilación ya sea de vitamina D2 o D3, en el hígado.
- 1,25-dihidroxivitamina D o 1,25(OH)<sub>2</sub> D3 o calcitriol. Forma activa de la vitamina D. Resultado de la 2ª hidroxilación en el riñón. (1,2)

### 1.1 Estructura química.

El término calciferol engloba a dos esteroides, colecalciferol (D3) que es la forma de la vitamina D que se encuentra en los animales, y ergocalciferol (D2) que es la forma que aparece en las plantas. (3)

Las vitaminas D2 y D3 se producen en la piel de los animales y en las plantas por la conversión no enzimática de sus precursores. El precursor de la vitamina D3 en la piel es el 7-dehidrocolesterol. (Figura 1) Por la acción de

los rayos ultravioleta se rompe la unión en el carbono 9-10; posteriormente se produce una isomerización, y el ergosterol o 7-dehidrocolesterol se transforma en ergocalciferol (D2) o colecalciferol (D3), respectivamente. (Figura 2 y 3) (2,3)

La vitamina D2 es similar estructuralmente a la D3, con una pequeña modificación en la cadena lateral que se une al anillo D del esterol. (4) (Figura 4.)

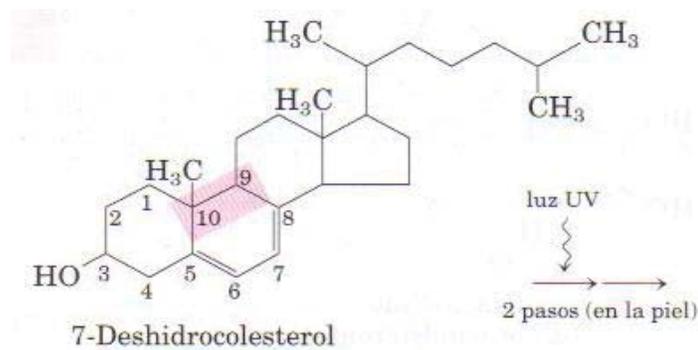


Figura 1. Estructura química del 7-deshidrocolesterol, precursor de la vitamina D. Lehninger D.M Michael. Principios de bioquímica. 5ª edición. Barcelona. Omega 2007. Pp.360

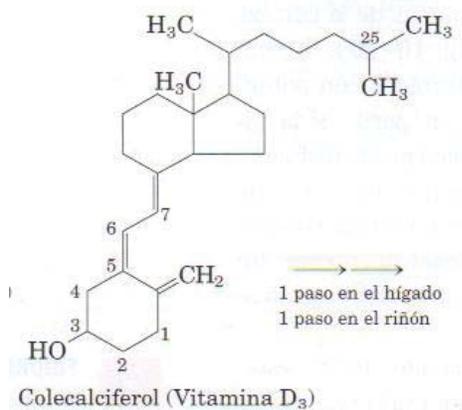


Figura 2. Estructura química del colecalciferol. Lehninger D.M Michael. Principios de bioquímica. 5ª edición. Barcelona. Omega 2007. Pp.360

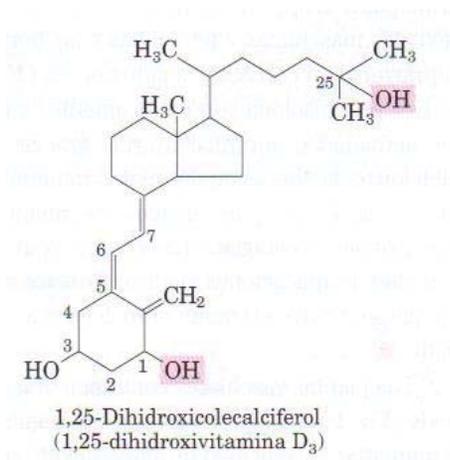


Figura 3. Estructura química de la 1,25(OH)<sub>2</sub> D<sub>3</sub>. Lehninger D.M Michael. Principios de bioquímica. 5ª edición. Barcelona. Omega 2007. Pp.360

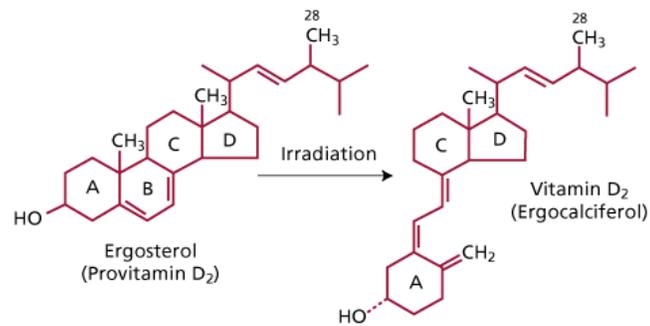


Figura 4. Estructura química del ergosterol, y después de la radiación ultravioleta su conversión a ergocalciferol (vitamina D<sub>2</sub>). Hernández M. Sastre A. Tratado de nutrición. 1999, Pp. 204

## 1.2 Fuentes de vitamina D.

La cantidad de vitamina D aportada por las fuentes alimentarias es menos significativa si se compara con la cantidad producida en la epidermis. (5) Una exposición solar de cerca del 5% de la superficie corporal (cara, cuello, manos) durante 5 minutos, de dos a tres veces por semana, hacia el medio

día, provee una síntesis cutánea de aproximadamente 430 UI diarias de vitamina D. (6)

La vitamina D puede ser obtenida también a partir de ciertos alimentos, como algunos pescados (caballa, atún, sardina), yema de huevo e hígado o suplementos nutricionales. (1,2,3,7) El método para cocinarlos puede tener efectos en el contenido de vitamina D, por ejemplo, en el pescado frito se reduce hasta el 50% mientras que en el pescado cocido se conserva la cantidad inicial de dicha vitamina. (1)

La vitamina D2 se encuentra en algunos vegetales de la dieta y se produce comercialmente por la irradiación de levadura. Tanto la vitamina D2 como la D3 son usadas para la fortificación de los alimentos y la elaboración de suplementos. (2) En la Tabla 1 se enuncian las principales fuentes de vitamina D.

Tabla1. Fuentes de vitamina D.

<b>Fuente</b>	<b>Contenido de vitamina D</b>
<b>Salmón fresco 100g</b>	600-1000 UI D3
<b>Salmon enlatado 100g</b>	300-600 UI D3
<b>Sardinias enlatadas 100g</b>	300 UI D3
<b>Aceite de hígado de bacalao 5mL</b>	400-1000 UI D3
<b>Yema de huevo</b>	20 UI D3
<b>Champiñones frescos 100 g</b>	100 UI D2
<b>Leche fortificada 240mL</b>	100 UI D3 D2
<b>Jugo de naranja fortificado 240 MI</b>	100 UI D3 D2
<b>Yogurt fortificado 240 MI</b>	100 UI D3
<b>Cereales fortificados</b>	100 UI D3

Zuluaga N. A., Alfaro J., González V., Jiménez K., Campuzano G. Vitamina D: nuevos paradigmas. Med y Lab. 2011;17 (5-6): 238

### 1.3 Metabolismo de la vitamina D.

La vitamina D3 o colecalciferol se genera en la piel por efecto de los rayos ultravioleta de la luz solar (290 nm a 315 nm), apartir del 7-deshidrocolesterol. Un proceso parecido ocurre en los vegetales, generándose vitamina D2 o ergocalciferol. (1, 2, 3, 5,6, 8)

Sea cual sea el origen de la vitamina D circulante (alimentario, cutáneo o farmacológico) (7) para ejercer sus efectos fisiológicos, la vitamina D debe convertirse a su forma activa. Para ello es transportada por la proteína de unión a vitamina D (DBP), que es una proteína fijadora específica para vitamina D y sus metabolitos. De esta manera, viaja por circulación sanguínea hasta el hígado, donde sufre un proceso de hidroxilación en el carbono 25, conocido como el primer paso de activación metabólica de la vitamina D y se lleva a cabo en los hepatocitos por hidroxilación catalizada por varias enzimas hepáticas con función de citocromo P450, incluyendo CYP2R1, CYP2D11, CYP2D25, CYP27A1, CYP3A4 y CYP2J3, que favorecen la conversión de vitamina D3 a 25-hidroxitamina D3, o sea que cumplen función de 25 hidroxilasa.

La 25 hidroxivitamina D3 es la principal forma circulante de vitamina D3 y por lo tanto es el mejor indicador de los niveles de esta vitamina. La 25 hidroxivitamina D3 es transportada por la DBP hacia el riñón, para completar su proceso de activación en el túbulo proximal donde es hidroxilada, en el carbono 1 del anillo A para convertirse en la forma hormonalmente activa de la vitamina D3, que es la 1,25 dihidroxivitamina D3 [1,25(OH)<sub>2</sub> D3], la responsable de la mayoría de sus efectos biológicos. (Figura 5)

Esta reacción de hidroxilación es catalizada por la enzima mitocondrial 1 $\alpha$ -hidroxilasa. Esta enzima se encuentra predominantemente en las células de los túbulos renales, pero también se expresa en otros sitios como placenta, monocitos, macrófagos, próstata, mama, colón, corazón, pulmón, cerebro, queratinocitos, células  $\beta$  del páncreas y células paratiroides. (1, 2, 5,8)

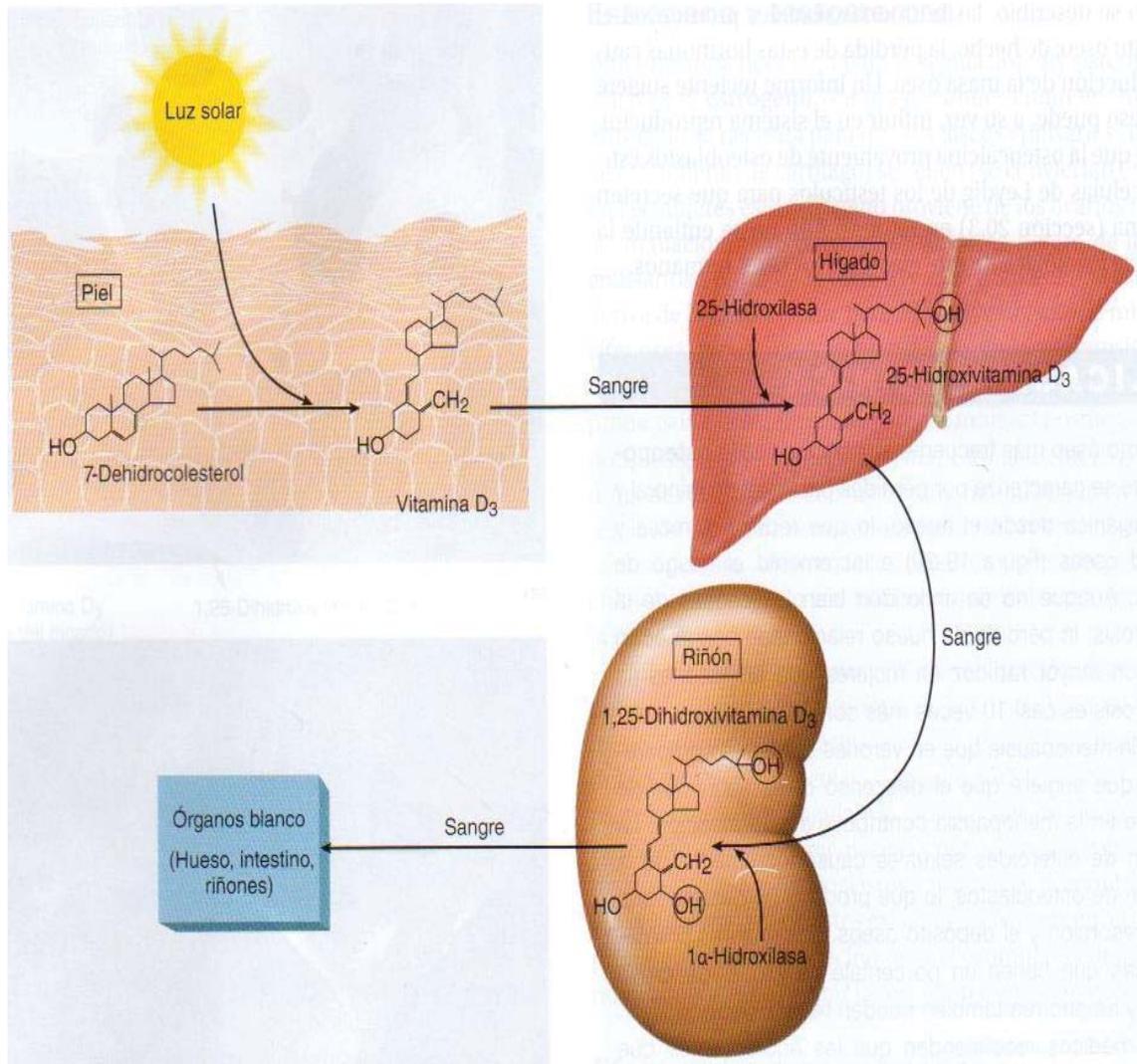


Figura 5. Metabolismo de la vitamina D.

Fox S. Fisiología humana. 13<sup>a</sup> edición. Editorial Mc Graw Hill : 2014. Pp. 694.

## 1.4 Regulación del metabolismo.

Para sus múltiples efectos, la  $1,25(\text{OH})_2 \text{D}_3$  requiere una estricta regulación de activación y desactivación a través de una serie de procesos de retroalimentación positiva y negativa que resultan en cambios en la expresión de las enzimas hidroxilasas con el fin de aumentar o disminuir las concentraciones de  $1,25(\text{OH})_2 \text{D}_3$ , según el estado fisiológico.

Los niveles bajos de calcio inducen un aumento de la actividad de la  $1\alpha$ -hidroxilasa; esto se explica porque la hipocalcemia es detectada por el receptor sensible al calcio de las células paratiroides, con lo que se aumenta la expresión de paratohormona (PTH), y ésta a su vez, induce la transcripción de la enzima  $1\alpha$ -hidroxilasa en las células tubulares proximales del riñón, y por ende se incrementa la producción de  $1,25(\text{OH})_2 \text{D}_3$ . Para regular este ciclo, la misma  $1,25(\text{OH})_2 \text{D}_3$  suprime la producción de PTH por regulación de su transcripción, y regula negativamente también a la  $1\alpha$ -hidroxilasa. Adicionalmente, la  $1,25(\text{OH})_2 \text{D}_3$  estimula a la 24-hidroxilasa, enzima que previamente estaba inhibida por los bajos niveles de calcio y por la PTH. La marcada inducción de la 24-hidroxilasa resulta en autorregulación cuando los niveles de  $1,25(\text{OH})_2 \text{D}_3$  requieren atenuación para protegerse de la hipercalcemia. Además de la PTH, otras hormonas que ejercen regulación endocrina sobre la actividad de la  $1\alpha$ -hidroxilasa son los estrógenos, la calcitonina, la prolactina, la hormona de crecimiento y la insulina. Su efecto estimula la acción de esta enzima y favorece la producción de  $1,25(\text{OH})_2 \text{D}_3$ .

Ésta a su vez, interactuará con los receptores VDR de la  $1,25(\text{OH})_2 \text{D}_3$ , con lo que generará dos principales efectos dentro de los múltiples relacionados, que son: 1) promover la absorción intestinal de calcio y fósforo; y, 2) liberar calcio y fosfato de la matriz mineral ósea. Al corregirse el déficit en la concentración sérica de calcio, se genera regulación a la baja del eje  $1,25(\text{OH})_2 \text{D}_3$ -PTH, lo cual es controlado por el factor de crecimiento fibroblástico-23 (FGF-23), liberado a partir del hueso. (Figura 6)

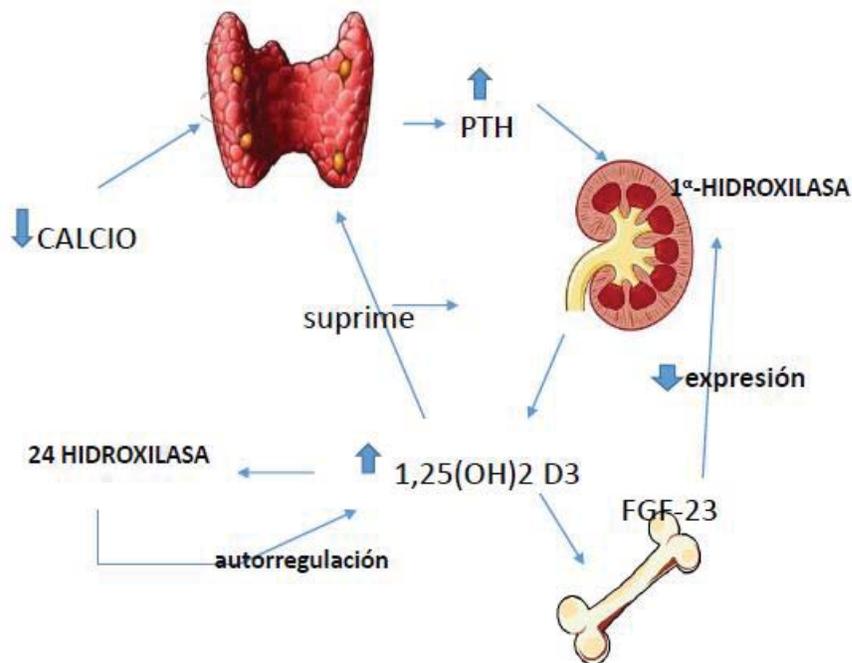


Figura 6. Regulación del metabolismo de la vitamina D.

El FGF-23 es un factor fosfatúrico que promueve la excreción renal de fosfato por disminución de su reabsorción en el túbulo proximal. Específicamente, la  $1,25(\text{OH})_2 \text{D}_3$  induce la expresión de FGF-23 y a su vez el FGF-23 suprime la expresión de  $1^\alpha$ -hidroxilasa e induce la  $24$ -hidroxilasa en el riñón; por lo tanto, inhibe la síntesis y promueve el catabolismo de la  $1,25(\text{OH})_2 \text{D}_3$ . De

esta manera, el FGF-23 reduce los niveles de  $1,25(\text{OH})_2 \text{D}_3$ , lo cual a su vez disminuye los niveles de FGF-23, formando un ciclo de retroalimentación negativa entre FGF-23 y la  $1,25(\text{OH})_2 \text{D}_3$ . La mayor actividad de FGF-23 se ha asociado con trastornos perdedores de fosfato con características clínicas compartidas que incluyen hipofosfatemia, niveles bajos de  $1,25(\text{OH})_2 \text{D}_3$  y raquitismo/osteomalacia. (1, 2, 5, 7,8)

### **1.5 Transporte de la vitamina D3.**

Los metabolitos de la  $1,25(\text{OH})_2 \text{D}_3$  son moléculas lipofílicas con baja solubilidad en agua que deben ser transportados en la circulación, unidas a proteínas plasmáticas. La más importante de estas proteínas es la proteína de unión a vitamina D (DBP).

Los niveles plasmáticos de la DBP son 20 veces más altos que la cantidad total de metabolitos de la  $1,25(\text{OH})_2 \text{D}_3$  y el 99% de los metabolitos circulantes viajan unidos a proteínas (principalmente, DBP; albumina y lipoproteínas en menor grado). Los metabolitos de la  $1,25(\text{OH})_2 \text{D}_3$  unidos a DBP tienen acceso limitado a las células blanco y son menos susceptibles de depuración hepática, con lo que se prolonga su vida media. Solo una pequeña fracción de los metabolitos no unidos a DBP entran pasivamente a las células blanco para ser adicionalmente metabolizadas y ejercer sus efectos biológicos.

Específicamente, para la  $1,25(\text{OH})_2 \text{D}_3$  y sus análogos, la actividad biológica se correlaciona con las concentraciones de hormona libre. La DBP actúa como un “buffer” de los niveles de vitamina D activa libre, evitando la intoxicación con la vitamina.

La mayoría de los metabolitos viajan unidos a DBP, pero algunos otros viajan unidos a la albúmina (15%). Otro factor relacionado con la biodisponibilidad de la  $1,25(\text{OH})_2 \text{D}_3$  consiste en la captación de la DBP por parte de la megalina renal, una proteína receptora de las células de los túbulos proximales que se une a la DBP y la internaliza por endocitosis. Los ratones knockout (que no poseen el gen) para la megalina no logran recuperar la DBP y pierden la vitamina D por vía urinaria. (1,5)

## **1.6 Funciones clásicas de la vitamina D.**

La  $1,25(\text{OH})_2 \text{D}_3$  se une a los receptores intracelulares VDR situados en sus tejidos diana. Pertenecen a la familia de receptores de hormonas esteroideas de clase II y están íntimamente relacionados con los receptores de ácido retinoico y de las hormonas tiroideas. Se expresan de forma casi universal en las células nucleadas por lo que las acciones biológicas de la  $1,25(\text{OH})_2 \text{D}_3$  son múltiples tanto a nivel esquelético como extraesquelético. (5) En la Tabla 2 se muestran los órganos y tejidos que expresan el receptor VDR para la  $1,25(\text{OH})_2 \text{D}_3$ .

La principal acción biológica de la  $1,25(\text{OH})_2 \text{D}_3$  es mantener las concentraciones intra y extracelulares de calcio en un margen fisiológicamente aceptable. Esto se logra mediante traslocación de  $1,25(\text{OH})_2 \text{D}_3$  dentro de la célula, en donde se une a un receptor de vitamina D de alta afinidad (VDR). Los VDR se distribuyen ampliamente y no se encuentran restringidos en tejidos dianas clásicos de la vitamina D, lo que justifica la variedad de acciones de la  $1,25(\text{OH})_2 \text{D}_3$  en el organismo. El VDR, luego de unirse al  $1,25(\text{OH})_2 \text{D}_3$  se heterodimeriza con otros receptores hormonales, particularmente con la familia de los receptores

retinoides X. Este complejo se liga a secuencias de ADN, llamados elementos de respuesta a la vitamina D, lo que da como resultado la transcripción de ARNm específico de hormona que gobierna la traducción de varias proteínas, una de ellas la de unión de calcio. El resultado neto consiste en aumentar la absorción de calcio y fósforo desde el contenido intestinal hasta la circulación. (5)

La 1,25(OH)<sub>2</sub> D<sub>3</sub> es esencial para el desarrollo y mantenimiento del esqueleto mineralizado. Su deficiencia produce raquitismo en niños y adolescentes, y osteomalacia en adultos. (7)

La 1,25(OH)<sub>2</sub> D<sub>3</sub> favorece la cantidad y calidad ósea, por los siguientes mecanismos:

- Disminuye la reabsorción ósea inducida por PTH y citocinas.
- Aumenta la formación de hueso cortical, disminuye su porosidad, aumenta el número y la función de osteoblastos a través de la inducción de factores de crecimiento óseo y de la síntesis de proteínas de la matriz ósea.
- Aumenta la resistencia ósea y promueve la reparación de microfracturas, ya que sostiene la vitalidad y función de los osteocitos.

Los osteoblastos expresan 1-alfa hidroxilasa y también 24 hidroxilasa; en cultivos de osteoblastos, la 25OHD permite la síntesis de osteocalcina, y sus niveles se correlacionan con los de calcitriol en el medio.

La deficiencia de la 1,25(OH)<sub>2</sub> D<sub>3</sub> disminuye la función de los osteoblastos, induce osteoclastogénesis generando pérdida ósea. También se asocia con un mayor cociente RANKL/osteoprotegerina, el mecanismo humoral responsable de la mayor actividad resorptiva.

Tabla 2. Órganos y tejidos en los que se expresa el receptor VDR.

<p><b>Sistema endocrino</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>•Paratiroides</li> <li>•Células C tiroideas</li> <li>•Células <math>\beta</math> pancreáticas.</li> <li>•Glándulas suprarrenales</li> <li>•Hipófisis</li> </ul>	<p><b>Sistema cardiovascular</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>•Células del músculo liso arterial</li> <li>•Cardiomiocitos</li> <li>•Células endoteliales</li> </ul>	<p><b>Sistema musculoesquelético</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>•Osteoblastos</li> <li>•Condrocitos</li> <li>•Músculo estriado esquelético.</li> </ul>
<p><b>Sistema gastrointestinal y hepático</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>•Esófago</li> <li>•Estómago</li> <li>•Intestino</li> <li>•Hepatocitos</li> </ul>	<p><b>Sistema renal</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>•Células tubulares</li> <li>•Aparato yuxtaglomerular</li> <li>•Podocitos</li> </ul>	<p><b>Sistema inmune</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>•Médula ósea</li> <li>•Timo</li> <li>•Linfocitos T Y B</li> </ul>
<p><b>Sistema reproductor</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>•Ovarios</li> <li>•Placenta</li> <li>•Útero</li> <li>•Testículos</li> <li>•Epidídimo</li> </ul>	<p><b>Sistema respiratorio</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>•Células alveolares pulmonares</li> </ul>	<p><b>Piel</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Queratinocitos</li> <li>• Folículos pilosos</li> </ul>
<p><b>Sistema nervioso central</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>•Neuronas</li> </ul>	<p><b>Otros</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>•Retina</li> <li>•Tejido adiposo</li> <li>•Mama</li> <li>•Células tumorales</li> <li>•Parótidas</li> <li>•Fibroblastos</li> </ul>	

Zuluaga N. A., Alfaro J., González V., Jiménez K., Campuzano G. Vitamina D: nuevos paradigmas. Med y Lab. 2011; 86: 211-242.

## Funciones secundarias en otros sitios.

### Intestino.

La  $1,25(\text{OH})_2 \text{D}_3$  aumenta la absorción de calcio y fósforo en el intestino delgado e induce la captación del calcio por mecanismos de transporte activo. Para la captación de calcio intestinal se requieren canales epiteliales TRPV6, y en menor frecuencia TRPV5, calbindina D (proteína fijadora del calcio citosólico), y transportadores de Na/Ca, entre otros. La  $1,25(\text{OH})_2 \text{D}_3$  aumenta la expresión de estos canales y transportadores de calcio.

Adicionalmente, la  $1,25(\text{OH})_2 \text{D}_3$  incrementa el transporte de fosfato a través de la estimulación de la expresión de la proteína cotransportadora de sodio-fosfato tipo 2, en la superficie luminal de los enterocitos del yeyuno e íleon, y cambia la composición de la membrana plasmática del enterocito para incrementar la fluidez de la captación del fosfato.

El efecto de la  $1,25(\text{OH})_2 \text{D}_3$  es tan fundamental en estos procesos que sin adecuada cantidad de esta hormona solo se absorbe el 10% a 15% del calcio y el 60% del fósforo ingerido en la dieta. La interacción de la  $1,25(\text{OH})_2 \text{D}_3$  con el receptor VDR incrementa la eficiencia de la absorción de calcio intestinal en aproximadamente 30% a 40%, y la absorción del fósforo en cerca del 80%. (1,7)

### Cartílago.

Otras células que reciben el mensaje de la  $1,25(\text{OH})_2 \text{D}_3$  son los condrocitos, y es posible que entre las funciones de éstos esté controlar la actividad de los osteoclastos: los condrocitos estimulados por la  $1,25(\text{OH})_2 \text{D}_3$  sintetizan el ligando del RANKL, y éste estimula la osteoclastogénesis. La inactivación del VDR en condrocitos reduce la expresión del FGF-23, hormona expresada habitualmente por los osteoblastos (es conocida la

acción fosfatúrica del FGF-23, capaz de inhibir un transportador tubular renal de fosforo, y su efecto reductor de la síntesis de calcitriol). Se puede decir que la señalización a través del VDR en condrocitos es importante para la función de los osteoclastos y para una correcta homeostasis del fosforo. (1)

### Riñón.

El riñón es el principal lugar de producción de la  $1,25(\text{OH})_2 \text{D}_3$  circulante y, por lo tanto, el responsable principal de las acciones endócrinas del complejo calcitriol/VDR.

La  $1,25(\text{OH})_2 \text{D}_3$  potencia el efecto de la PTH para facilitar la reabsorción del calcio en el túbulo contorneado distal, aumentando el número de receptores a PTH y su afinidad por la hormona.

Además la  $1,25(\text{OH})_2 \text{D}_3$  aumenta la síntesis de calbindinas y del canal epitelial de calcio en túbulos distales. Otro efecto renal importante a mencionar de la  $1,25(\text{OH})_2 \text{D}_3$  es la inhibición de la 1-alfa hidroxilasa y la inducción de la 24-hidroxilasa. Además, la  $1,25(\text{OH})_2 \text{D}_3$ , estimulando el FGF-23, participa en la regulación del metabolismo del fósforo. (1, 7,9) En la figura 7, se explica la función que tiene la megalina (receptor en el túbulo proximal del riñón) con la  $1,25(\text{OH})_2 \text{D}_3$ . La megalina es esencial para la entrada de la  $25(\text{OH}) \text{D}$  unida a la DBP, desde el filtrado glomerular, tanto para la producción de calcitriol por la 1-hidroxilasa renal, como para su reciclado a la circulación para mantener niveles normales de  $25(\text{OH}) \text{D}$  y, también para mantener la producción local tanto renal como extrarrenal de  $1,25(\text{OH})_2 \text{D}_3$ .

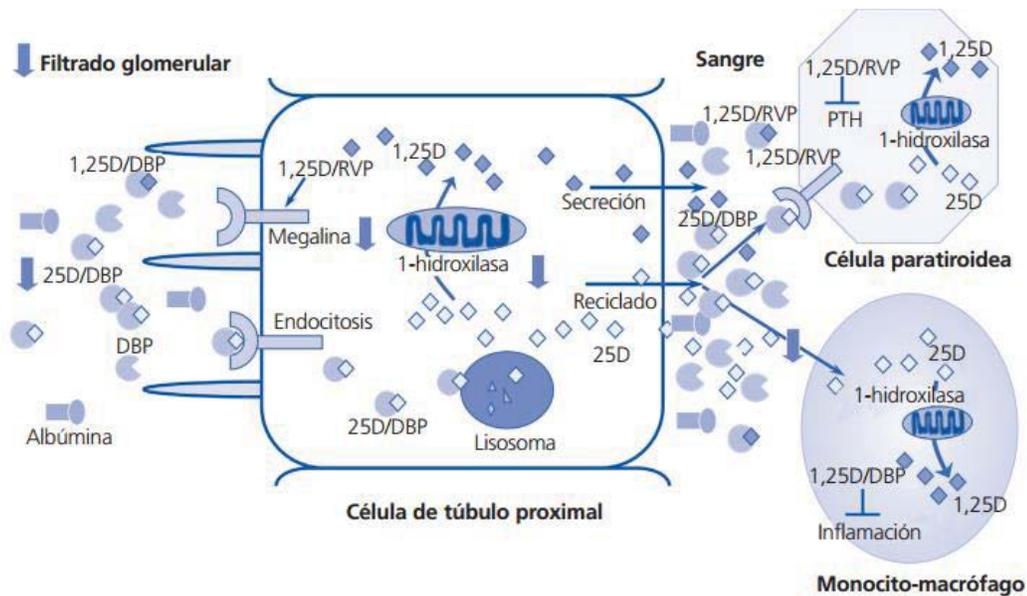


Figura 7. En el túbulo proximal, la megalina, un receptor de endocitosis, es esencial para la entrada de la 25-hidroxivitamina D unida a su transportador, la proteína transportadora de vitamina D, DBP.

Dusso. A. El sistema hormonal de la vitamina D: lo que sabemos y lo que nos queda por saber. Rev. Nefrología sup. ext. 2011;2 (5):37-43

### Glándula paratiroides.

La función endocrina de la 1,25(OH)<sub>2</sub> D<sub>3</sub> ejerce un potente efecto modular sobre la función de la glándula paratiroides. Cuando existe deficiencia de vitamina D se produce hiperplasia de la glándula e incremento en la síntesis y secreción de la PTH. La administración de vitamina D inhibe la síntesis de la PTH y el crecimiento de las células paratiroides, por lo cual es una terapia efectiva para el hiperparatiroidismo secundario a la enfermedad renal crónica.

La 1,25(OH)<sub>2</sub> D<sub>3</sub> también aumenta los niveles de su receptor VDR en paratiroides y la respuesta de esta glándula al calcio sérico por inducción de la transcripción del receptor sensible al calcio. (1)

## **CAPÍTULO II**

### **Déficit de vitamina D.**

No existe consenso en cuanto a la concentración plasmática de vitamina D3, por debajo de la cual se considera que existe deficiencia. Actualmente se emplean como punto de corte los valores de 25OHD a partir de los cuales la PTH comienza a ascender. (5)

Las clasificaciones del estado nutricional de vitamina D han variado en los últimos años; la más aceptada en la actualidad considera como niveles de deficiencia de vitamina D a aquellos de 25OHD <20 ng/ml, aclarando que muchos expertos opinan que los niveles óptimos de 25OHD son de  $\geq 30$  ng/ml, tanto para su acción sobre las funciones clásicas sobre el metabolismo mineral como sobre las no clásicas para la salud general. (7,11)

Por otro lado, factores tales como la temporada, la hora del día, la latitud, fototipo de piel (grado de pigmentación por la melanina), duración a la exposición solar, el tipo de ropa que se usa y el uso de protectores solares puede influenciar en la síntesis de la vitamina D3. (10) En la Tabla 3 se mencionan varias causas del déficit de vitamina D, como son el uso de bloqueadores solares, insuficiencia renal, obesidad, algunos fármacos, entre otras.

Se ha observado que en áreas donde los individuos tienen altos índices de exposición solar diaria, las concentraciones en suero de 25OHD están por debajo de 30ng/ml, lo que sugiere que el bronceado/grado de pigmentación de la piel limita el aumento progresivo de la 25OHD a concentraciones óptimas. (10) La Tabla 4 indica los valores de 25OHD que definen la insuficiencia y la deficiencia de ésta.

Tabla 3. Principales causas del déficit de vitamina D.

---

<b>Déficit de síntesis cutánea</b>
Falta de exposición a la luz solar
Elevada pigmentación cutánea
Grandes quemados
Empleo de filtros solares
Latitudes alejadas del Ecuador
Contaminación atmosférica
Ancianos

---

<b>Déficit de ingesta</b>
Dietas vegetarianas y aquellas que no incluyan el pescado

---

<b>Malabsorción</b>
Enfermedad celiaca
Enteritis
Enfermedad inflamatoria intestinal
Intestino corto
Síndrome de asa ciega
Gastrectomía, sobre todo tipo Billroth II
By-pass gástrico
Enfermedades pancreáticas: pancreatectomía, insuficiencia pancreática exocrina, fibrosis quística

---

<b>Disminución de la 25(OH)D</b>
Disminución de la 25-hidroxilación hepática
Cirrosis biliar y hepática
Aumento de los depósitos de 25(OH)D en el tejido graso
Obesidad

Aumento del consumo de la 25(OH)D.

Dietas bajas en calcio
Hiperparatiroidismo primario
Linfomas
Enfermedades granulomatosas

Aumento del catabolismo hepático de la 25(OH)D

Fármacos inductores del sistema del citocromo P-450 hepático

Anticonvulsivantes: fenobarbital, fenitoína, carbamacepina

Tuberculostáticos: rifampicina, isoniacida

Antirretrovirales

Glucocorticoides

Pérdidas renales de 25(OH)D

Síndrome nefrótico

---

**Defectos de la 1-alfa hidroxilación renal**

Insuficiencia renal grave

Hipoparatiroidismo y pseudohipoparatiroidismo

Raquitismo resistente a la vitamina D tipo 1

Raquitismo hipofosfatémico

Osteomalacia inducida por tumores

---

**Fallos en la respuesta al 1,25(OH)2D3**

Raquitismo resistente a la vitamina D tipo 2

---

García E., Luca B. Patología de la vitamina D. Medicine. 2012; 11(16): 961-970.

Tabla 4. Valores séricos de la 25(OH) D3 en ng/ml.

**Valores de 25(OH)D<sub>3</sub> que definen la deficiencia e insuficiencia de la vitamina D**

Valores de vitamina D	25(OH)D sérica (ng/ml)
Deseable	> 40
Insuficiencia	< 30
Deficiencia	< 20
Deficiencia grave	< 5-8

García E. Luca B. Patología de la vitamina D. Medicine. 2012; 11(16):963

## 2.1 Prevalencia del déficit de vitamina D.

La deficiencia de vitamina D está ampliamente distribuida mundialmente en los 6 continentes y representa un problema de salud pública.

A nivel mundial se han publicado en neonatos altas prevalencias de deficiencia de vitamina D, incluso utilizando niveles de corte muy bajos, entre 10 y 15 ng/ml. Dichos porcentajes varían entre 10 y 96 %. Los mayores porcentajes se observaron en niños de piel oscura, especialmente de raza negra, en altas latitudes, nacidos en invierno o al final de la primavera, hijos de madres con muy escasa exposición solar, con lactancia materna exclusiva y sin suplementación de vitamina D.

Estudios realizados en una población de EUA entre los 6 y 21 años de edad, mostró que el 68 % presentaba niveles inferiores a 30 ng/ml, la tasa ascendía al 94% en la población de raza negra vs el 51 % en los de raza blanca. (7)

En países del Medio Oriente las adolescentes presentan déficit severo (25OHD menos de 10 ng/ml) con tasas del 70 % en Irán, 80 % en Arabia Saudita y 32 % en el Líbano. En Asia, el 89 % de mujeres adolescentes de Pekín presentaban niveles de 25OHD inferiores a 20 ng/ml, y en la India 73% de las adolescentes tenían niveles inferiores a 12 ng/ml.

En el estudio NHANES (National Health and Nutrition Examination Survey) 2002-2004, 29 % de los hombres de 20-49 años y 35 % de las mujeres presentaban niveles de 25OHD < 20 ng/ml, y 73% de los hombres y mujeres niveles < 30 ng/ ml.

Se ha demostrado que ante el mismo estímulo de radiación ultravioleta el individuo mayor (entre 62-80 años de edad) produce aproximadamente un 73 % menos de vitamina D que el adulto joven.

La prevalencia de deficiencia de vitamina D en ancianos varía entre 40 y 90 % en Europa, siendo mayor en países con menor latitud que los escandinavos. En algunos otros estudios en ancianos ambulatorios de edad promedio de 71 años, hallaron niveles de 25OHD de 17 ng/ml en invierno, con < 20 ng/ml en el 65 %; en verano los niveles promediaron 28 ng/ml, con < 20 ng/ml en el 47 %.(7, 12,13)

## **2.2 Efectos del déficit de vitamina D.**

La función más importante de la vitamina D es la regulación del metabolismo fosfocálcico y óseo. Sin embargo en los últimos años se ha descrito la presencia del receptor de vitamina D VDR y de la enzima 1-alfa hidroxilasa en otras células del organismo, por lo cual se ha asociado la hipovitaminosis de vitamina D con otras enfermedades extraóseas. (8)

El raquitismo en niños y la osteomalacia en adultos, son las enfermedades más conocidas y estudiadas por la deficiencia y carencia de vitamina D.

El raquitismo carencial fue descrito por primera vez en el siglo XVII. El cuadro clínico se caracteriza por retardo del crecimiento, ensanchamiento de las extremidades en zonas epifisarias, con tumefacción dolorosa. Cuando inician la deambulación, los niños comienzan a deformar sus piernas. (Figura 8)

El laboratorio muestra calcemia y fosfatemia bajas. La PTH sérica está elevada y al dosar la 25OHD se comprueba la deficiencia de mayor o menor severidad. En la Figura 9 se muestran los países con mayores casos de raquitismo por déficit de vitamina D.

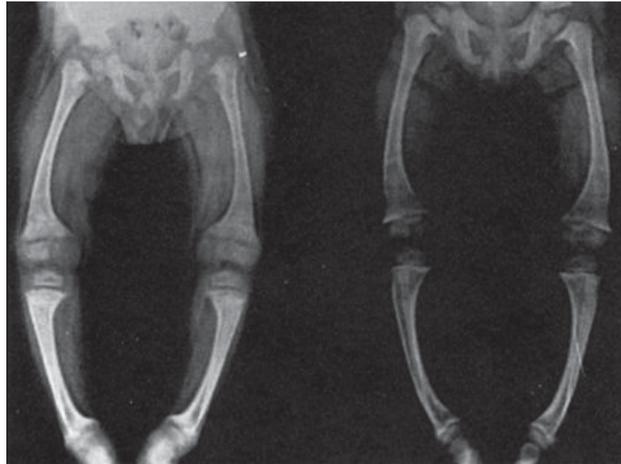


Figura 8. En las radiografías se observa la deformación de las extremidades inferiores.

<http://imagineitor.info/posts/imagenes/20046/Raquitismo.html>



Figura 9. En color negro, los países donde se ha reportado raquitismo relacionado con deficiencia de vitamina D y calcio. Zuluaga N. Alfaro J. Balthazar V. Jiménez K. Campuzano

G. Vitamina D: nuevos paradigmas. Med y lab. 2011; 17: 213

La osteomalacia en adultos se caracteriza por dolor óseo, debilidad muscular y dificultad para caminar. Los pacientes no pueden incorporarse de una silla, subir escaleras o quitarse una camiseta. El laboratorio muestra las mismas características que en el raquitismo. (7)

En adultos mayores la deficiencia de vitamina D se asocia a un peor rendimiento y bajo estado de ánimo, sugiriendo una posible asociación entre concentración de vitamina D y función cognitiva en estos pacientes. (6)

Independientemente de la relación entre la vitamina D y el tejido óseo, existe una asociación de esta hormona con determinadas enfermedades crónicas tales como hipertensión arterial, enfermedad cardiovascular, diabetes mellitus, miopatía, determinados tipos de cáncer (mama, próstata y colón) y enfermedades autoinmunes.(14) (Figura 10)

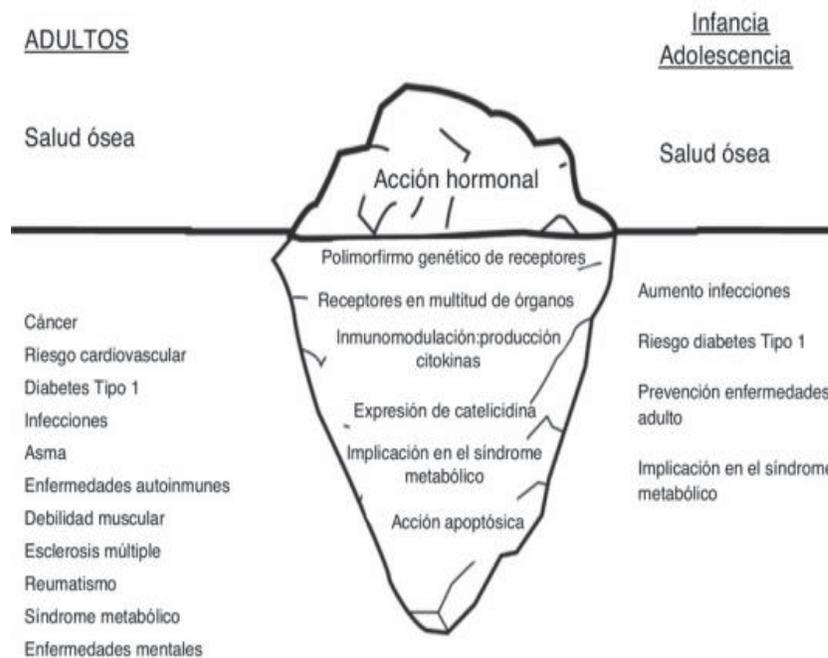


Figura 10. Iceberg de las implicaciones fisiopatológicas y consecuencias clínicas de la vitamina D, conocidas hasta hoy y lo que está en investigación. Pina I. Fernández Y. Salud y vitamina D: Un puzzle incompleto. An Pediatr (Barc). 2012;77(1): 2

### CAPÍTULO III. Vitamina D y Diabetes Tipo 1.

La Diabetes Tipo 1 es una enfermedad crónica autoinmunitaria, en la que existe destrucción de las células  $\beta$  pancreáticas por el sistema inmunitario, lo que ocasiona deficiencia de insulina. Varios mecanismos llevan a la destrucción inmunológica de las células  $\beta$ :

- 1) Estímulo de linfocitos citotóxicos CD8 y macrófagos, que están regulados por la producción de IL-12 por linfocitos Th1.
  - 2) Activación de células Th1 por autoantígenos de la célula  $\beta$ , y eliminación defectuosa de clones de células T autorreactivos.
- (11,15,16)

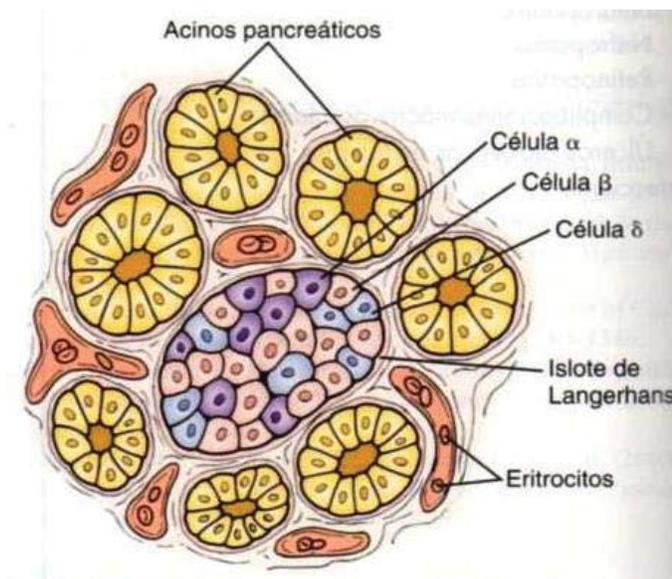


Figura 11. Islote pancreático de Langerhans. Células  $\alpha$  secretan glucagón, células  $\beta$  secretan insulina y las células  $\delta$  secretan somatostatina.

Porth C. Fundamentos de fisiopatología. 3ª edición Barcelona.Lippincott W&W.  
2010. Pp.800

En este tipo de diabetes, el principal determinante genético se encuentra en el cromosoma 6p21, aunque parece que otros múltiples genes también

contribuyen a la susceptibilidad a desarrollar diabetes tipo 1. (12) Se estima que la 1,25(OH)<sub>2</sub> D<sub>3</sub> regula la expresión de más de 200 genes de forma directa, e indirectamente cerca de 2000. (6)

La deficiencia de vitamina D juega un papel importante en la patogénesis de las enfermedades autoinmunes. Se ha demostrado que la vitamina D es crítica para obtener una adecuada respuesta inmune innata y para modular los mecanismos de la inmunidad adquirida, disminuyendo así el riesgo de enfermedades autoinmunes. En pacientes con diabetes tipo 1 se encuentran niveles bajos de 25(OH) D, comparado con controles sanos lo que sugiere una asociación entre las dos. (6)

No se conoce específicamente cómo la 1,25(OH)<sub>2</sub> D<sub>3</sub> puede interferir con la patogénesis de la diabetes tipo 1, aunque existen varias teorías sobre los posibles mecanismos.

Uno de los mecanismos por los que la 1,25(OH)<sub>2</sub> D<sub>3</sub> podría intervenir en el desarrollo de diabetes tipo 1 es la modificación de la respuesta inmunitaria. Uno de los primeros indicios fue el hallazgo de la expresión del VDR en una amplia gama de células inmunitarias como monocitos o linfocitos activados. La activación del VDR nuclear modifica la transcripción a través de vías intracelulares e influye en la proliferación y diferenciación de las células inmunitarias. (12)

La 1,25(OH)<sub>2</sub> D<sub>3</sub> reduce la producción de varias citocinas inflamatorias, tales como IL-2, IL-6, IL-12, IFN- $\gamma$ , FNT  $\alpha$  y  $\beta$ , mientras que aumentan las citocinas antiinflamatorias como IL-4, IL-10 y TGF- $\beta$ . Esta modulación es de gran relevancia para la patogénesis de la diabetes tipo 1, especialmente IFN- $\gamma$  e IL-12, que son marcadores de la respuesta inmunitaria que participa en la

respuesta necesaria para la destrucción de las células  $\beta$  productoras de insulina.

También, la 1,25(OH)<sub>2</sub> D<sub>3</sub> estimula la diferenciación de monocitos, macrófagos, células presentadoras de antígeno, células dendríticas y linfocitos. Adicionalmente, las células mencionadas sintetizan 1,25(OH)<sub>2</sub> D<sub>3</sub>, lo cual contribuye con la regulación de las respuestas inmunes locales. Promueve el desarrollo de linfocitos T supresores y disminuye la actividad de los linfocitos T inflamatorios. (12,17) Además, también podría proteger contra el desencadenamiento de la diabetes tipo 1, a través del estímulo y reclutamiento de las células T reguladoras CD4 y CD8 en el sitio de la lesión pancreática. Todas estas acciones en conjunto, tiene como objetivo disminuir la respuesta inflamatoria y la inmunidad mediada por células propias de la diabetes tipo 1. (8)

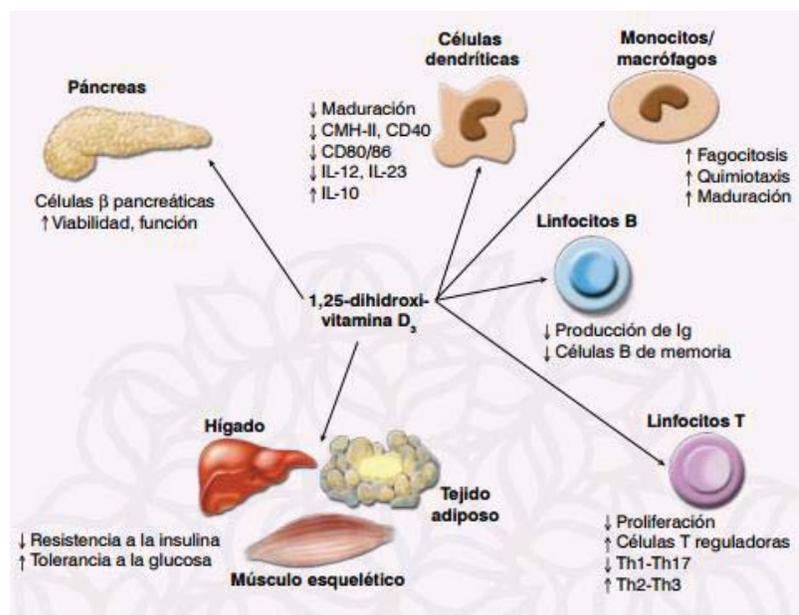


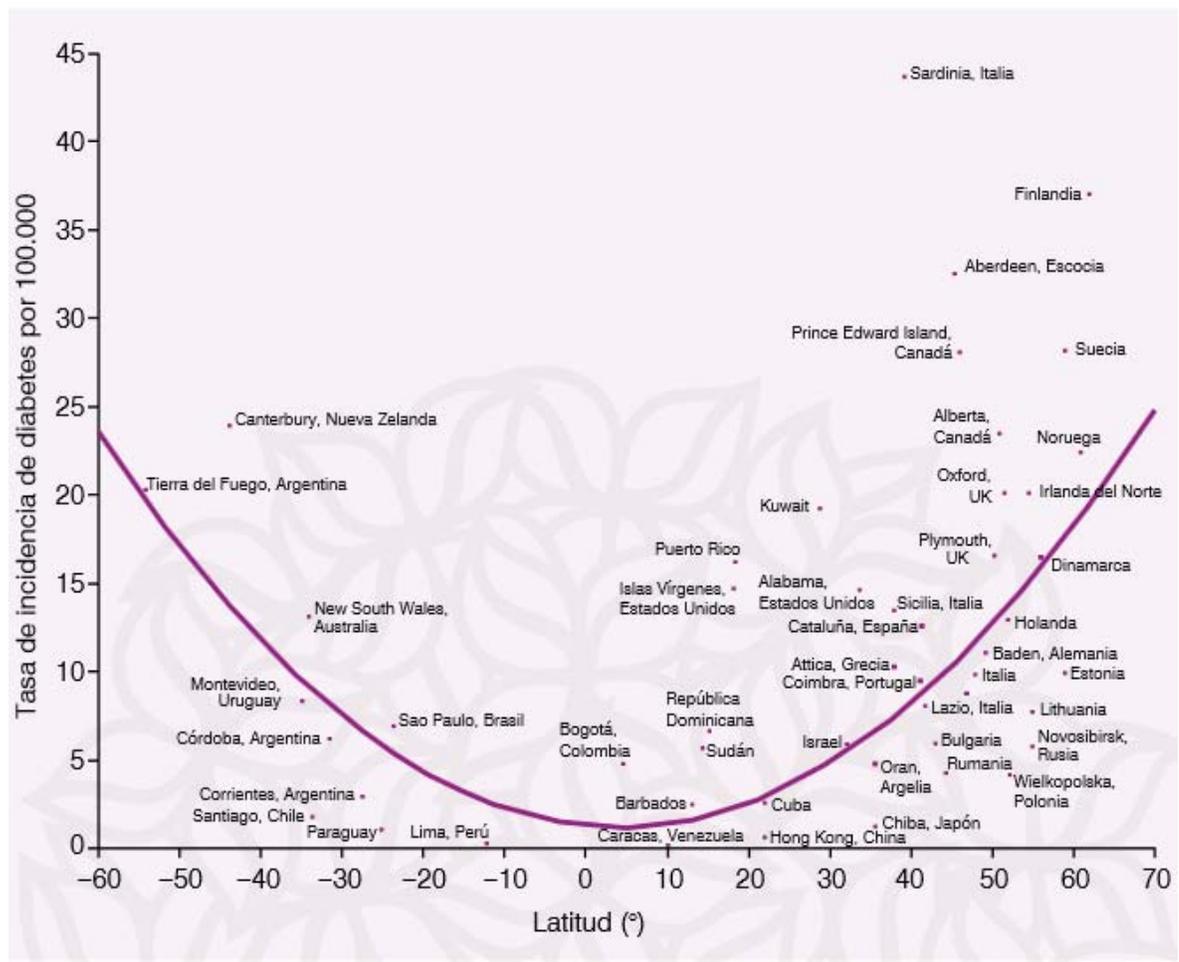
Figura 12. Acción de la vitamina D en la protección contra la diabetes.

La 1,25(OH)<sub>2</sub> D<sub>3</sub> mejora la función de la célula  $\beta$  y optimiza la sensibilidad a la insulina en las células blanco, también protege a las células  $\beta$  del daño del ataque inmune, por su acción directa sobre los Linfocitos B, y por su acción indirecta sobre otras células del sistema inmune.

Zuluaga N. Alfaro J. Balthazar V. Jiménez K. Campuzano G. Vitamina D: nuevos paradigmas. Med y lab. 2011; 17:222

Se ha descrito que existe asociación entre la latitud y la diabetes tipo 1, de tal manera que las poblaciones que viven más alejadas del ecuador presentan una mayor incidencia de esta enfermedad. El estudio de Mohr y cols. mostró que las tasas de incidencia de diabetes tipo 1 son mayores a medida que aumenta la latitud. Se ha postulado que esto se relaciona probablemente con el hecho de que en las zonas de mayor latitud, hay menor radiación UVB y por lo tanto menor producción endógena de vitamina D.(1, 11) (Tabla 5)

Tabla 5. Tasas de incidencia de diabetes tipo 1 por latitud, en 51 regiones del mundo.



Zuluaga N. Alfaro J. Balthazar V. Jiménez K. Campuzano G. Vitamina D: nuevos paradigmas. Med y lab. 2011;17: 223

Se ha encontrado que los niños y adolescentes diabéticos tipo 1 tienen concentraciones menores de vitamina D al momento del diagnóstico, en comparación con sus controles normales. (18)

En la diabetes tipo 1, las acciones intervencionistas parecen tener cierta utilidad en la edad infantil, (19) pues dentro de las investigaciones más relevantes está el trabajo de Hyppönen y cols. quienes tomaron una cohorte de 10 366 niños de Finlandia, que es uno de los países con más alta incidencia de diabetes tipo 1 a nivel mundial, y los siguieron desde el nacimiento en 1966 hasta 1997, para observar la aparición de diabetes mellitus tipo 1. En el estudio encontraron que aquellos que habían tomado vitamina D (2 000 UI/día) tuvieron un riesgo significativamente menor de desarrollar la enfermedad comparados con aquellos que consumieron menos de esta cantidad, lo que se traduce en que tuvieron una reducción del 88% en el riesgo a desarrollar diabetes tipo 1. (1, 15,16)

En el estudio de Gregori y cols. se encontró que al administrar un análogo de 1,25(OH)<sub>2</sub> D<sub>3</sub> a ratones NOD ( modelo murino de diabetes tipo 1) que ya tenían diabetes inmune, se frenó la progresión de la inflamación de las células de los islotes por modulación de la respuesta de los linfocitos T. (1)

Por otro lado el estudio realizado por Sorensen y cols. donde hicieron seguimiento a 29.072 mujeres embarazadas y sus descendientes, observaron que los hijos de las mujeres que tenían niveles más bajos de vitamina D durante el embarazo tenían el doble de riesgo de sufrir diabetes tipo 1 que aquéllos de madres con niveles más altos.

Otro estudio realizado en una cohorte de recién nacidos a los que se les hizo seguimiento durante un año, obtuvo que los niños que tomaron suplementos

de vitamina D, tanto regular como irregularmente, tuvieron menos riesgo de padecer diabetes tipo 1 que los que no lo hicieron.(18)

No obstante, por el momento no existen evidencias suficientes que permitan afirmar la utilidad de la vitamina D en el manejo de la enfermedad.

## CAPÍTULO IV

### Vitamina D y Diabetes Tipo 2.

La Diabetes Tipo 2 es un desorden resultante de defectos en la secreción y sensibilidad a la insulina (resistencia). Este desorden es más común en individuos con obesidad, la cual se relaciona con la hipovitaminosis D, debido que la vitamina es depositada en las fuentes de almacenamiento de grasa corporal donde no es completamente biodisponible. Esto resulta curioso, ya que al ser la obesidad abdominal un factor de riesgo para diabetes y síndrome metabólico, la misma pudiera coadyuvar a la disminución de los niveles séricos de 25(OH) D y traería consigo resistencia a la insulina. (8) En la Figura 13 se muestra la patogenia de la diabetes tipo 2.

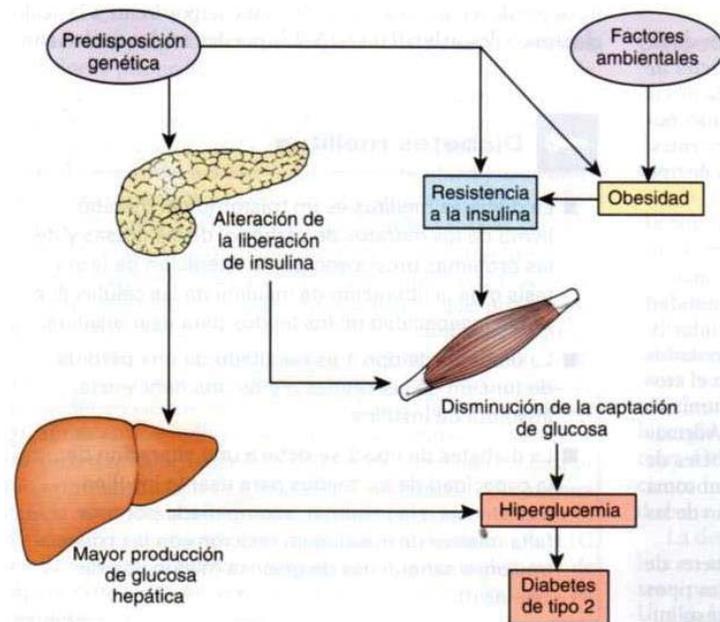


Figura 13. Patogenia de la diabetes tipo 2. Las anomalías metabólicas en la diabetes tipo 2 incluyen resistencia a la insulina, mayor producción de glucosa por el hígado y alteración de la secreción de insulina por parte de las células  $\beta$  del páncreas.

Porth C. Fundamentos de fisiopatología. 3ª edición Barcelona. Lippincott W&W. 2010.

Pp.808

Esta afección se ha convertido en un problema de salud global significativo; un total de 171 millones de personas presentaban diabetes en el año 2000 y se estima que para el año 2030 incremente entre unos 366-435 millones de personas con diabetes. (2)

Existe amplia evidencia, tanto en modelos animales como en estudios en humanos, de que la vitamina D es esencial para la síntesis y la secreción normal de insulina, y que los niveles adecuados de  $1,25(\text{OH})_2 \text{D}_3$  mejoran la sensibilidad a la misma.(22,23) Otros estudios indican que la  $1,25(\text{OH})_2 \text{D}_3$  puede tener un efecto positivo en la sensibilidad y en la secreción de la insulina por una vía directa (activación de los receptores de vitamina D en células  $\beta$  pancreáticas) y una vía indirecta (regulación de la homeostasis de calcio). (21, 24,25)

La  $1,25(\text{OH})_2 \text{D}_3$  estimula las células  $\beta$  mediante un incremento en las concentraciones intracelulares de calcio a través de unos canales de voltaje no selectivos, produciendo una activación de las endopeptidasas dependientes de calcio dando lugar a un clivaje que facilita la conversión de proinsulina a insulina y regula varios procesos de la glucólisis, la cual juega un papel fundamental en la señalización de la concentración de la glucosa circulante, con ello modula la secreción de insulina. (Figura 14) El calcio no sólo es necesario para la biosíntesis de insulina, sino también para la glicólisis de las células  $\beta$ , siendo esencial en la señalización de la concentración de glucosa circulante. (21,23) Este mecanismo incluye un efecto directo sobre los VDR en las células  $\beta$  y uno indirecto mediado por la existencia de proteínas fijadoras de calcio dependientes de  $1,25(\text{OH})_2 \text{D}_3$  en los tejidos pancreáticos. (2,25)

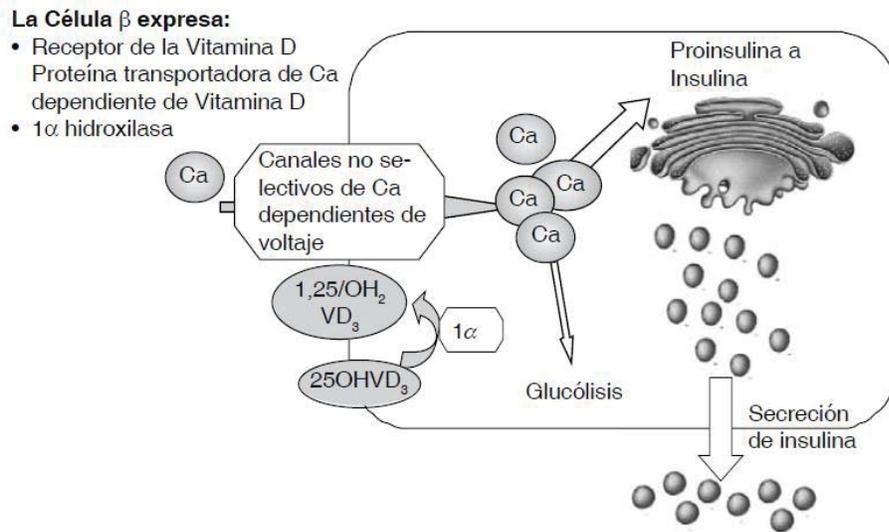


Figura 14. La vitamina D aumenta la concentración de calcio intracelular mediante canales no selectivos de calcio dependientes de voltaje, facilita la conversión de proinsulina a insulina.

Gómez J. Vitamina D y diabetes mellitus tipo2. Rev. Endo y nutr. 2010; 18(4):189

Por otra parte, el efecto de los factores genéticos que involucran la vía de señalización de la vitamina D sobre el riesgo a padecer diabetes tipo 2 y síndrome metabólico es soportado por diversas investigaciones que muestran que un polimorfismo del gen del VDR está asociado con el riesgo a la enfermedad. (13)

La vitamina D también interacciona 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. Una hipótesis interesante es la propuesta por Li, Xiang y cols. en donde basados en estudios experimentales, indican que la 1,25(OH)<sub>2</sub> D<sub>3</sub> participa en la regulación del sistema renina-angiotensina por supresión directa de la expresión del gen. La vitamina D es un regulador negativo del SRAA como se ha demostrado en

modelos animales que no expresan el receptor de vitamina D. En un modelo de enfermedad renal crónica, un análogo de vitamina D fue capaz de reducir la expresión renal de renina, el receptor de renina, el angiotensinógeno y el receptor de angiotensina tipo 1. La vitamina D también inhibe la enzima convertidora del factor de necrosis tumoral  $\alpha$  (TACE) que regula la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2), la principal enzima que metaboliza a la angiotensina II en el túbulo proximal. La diabetes está asociada con una expresión reducida de ACE2. Por lo tanto, la inhibición de TACE podría mejorar el balance del SRAA en el riñón y podría tener efectos protectores renales añadidos por la inhibición, dependiente de TACE, de otros mediadores patogénicos. (2)

En un estudio se concluyó que la administración de suplementos de vitamina D no mostró efectos beneficiosos sobre las medidas de glucemia en personas con tolerancia normal a la glucosa pero había efectos beneficiosos en pacientes con intolerancia a la glucosa o resistencia a la insulina. (1)

Un metaanálisis realizado para observar la asociación entre el estado de la 25OHD y la incidencia de diabetes tipo 2 mostró que los sujetos con niveles de 25OHD  $>25$  ng/ml, comparados con los que tenían niveles  $<14$ ng/ml, tenían un riesgo de desarrollar diabetes tipo 2 un 43% más bajo, y que un suplemento de vitamina D diario superior a 500 UI, comparado con uno de  $<200$  UI/día redujo el riesgo un 13%. (23) Sin embargo, otro estudio realizado por George y cols. concluyó que no hay evidencias suficientes sobre el efecto beneficioso para recomendar suplementos de vitamina D como medida de mejora de la glucemia o la resistencia a la insulina en pacientes con diabetes.(20, 27)

Por otra parte, en un estudio donde se evaluó a hombres y mujeres que tenían una ingesta de calcio de más de 1.000 mg al día y más de 800 UI de vitamina D al día tenían un menor riesgo al desarrollo de diabetes tipo 2 en un 33%. (24)

Otro estudio realizado en Australia encontraron que una mayor concentración de 25OH D, pero no la ingesta de calcio en la dieta, se asoció con un menor riesgo de desarrollar diabetes tipo 2 a los 5 años en los adultos australianos con  $\geq 25$  años de edad, independientemente de los factores de riesgo conocidos para la diabetes. Aun se necesita determinar la concentración óptima de 25OHD necesaria para reducir el riesgo de desarrollar diabetes tipo 2. (22)

En un estudio realizado en México, donde se buscó conocer la prevalencia de la deficiencia de vitamina D en pacientes con sobrepeso y obesidad y su asociación con resistencia a la insulina, concluyó, que hubo una asociación significativa entre los niveles bajos de 25(OH) D y la resistencia a la insulina, y por lo tanto los pacientes con deficiencia de vitamina D tienen un riesgo alto para diabetes y síndrome metabólico. (26)

Los pacientes con diabetes y enfermedad renal crónica tienen tasas elevadas de deficiencia de vitamina D. Las pérdidas urinarias de proteínas relacionadas con la vitamina D, la disminución de la formación renal de 1,25(OH)<sub>2</sub> D<sub>3</sub> y la expresión reducida del receptor VDR son características de estos pacientes. Por lo tanto en estos casos parece fundamentada la suplementación con vitamina D. (2) En la Tabla 6 se resumen los mecanismos y la evidencia de los beneficios de la vitamina D en la diabetes tipo 2.

Tabla 6. Mecanismos potenciales y evidencia de beneficios de la vitamina D en la Diabetes tipo 2.

Mecanismos	Evidencia
<b>Mejoría en la función de la célula <math>\beta</math> pancreática</b>	
<b>Efecto directo de la vitamina D en la secreción de insulina</b>	Presencia de VDR en células $\beta$ pancreáticas
	Expresión de $1\alpha$ -hidroxilasa en células $\beta$ pancreáticas
	Deterioro en la respuesta de secreción de insulina en ratones <i>knockout</i> para el receptor VDR
	Presencia de elemento de respuesta a vitamina D (VDRE) en la región promotora del gen de la insulina
	Activación transcripcional del gen de la insulina por $1,25$ -dihidroxitamina $D_3$
	Deficiencia de vitamina D deteriora la respuesta de secreción de insulina inducida por glucosa
	Restauración de la secreción de insulina luego de la suplementación con vitamina D (en animales)
<b>Efecto indirecto de la vitamina D en la secreción de insulina</b>	La vitamina D contribuye a la normalización del calcio extracelular, asegurando el flujo de calcio a través de la membrana celular y una adecuada concentración de calcio intracelular
	Regulación del flujo de calcio y de la concentración intracelular de la célula $\beta$ por la vía de regulación de la calbindina
	Regulación del aumento de la PTH (cuando la PTH está elevada puede tener efecto de supresión de la liberación de insulina)
<b>Mejoría en la acción de la insulina</b>	
<b>Efecto directo de la vitamina D en la acción de la insulina</b>	Asociación inversa entre los niveles de $25$ -hidroxivitamina $D_3$ y sarcopenia
	Presencia del receptor VDR en el músculo esquelético
	La vitamina D estimula la expresión del receptor de insulina y aumenta la respuesta a la insulina para el transporte de glucosa
	La vitamina D activa directamente el PPAR- $\delta$ , un factor de transcripción implicado en la regulación del metabolismo de los ácidos grasos en el músculo esquelético y el tejido adiposo
<b>Efecto indirecto de la vitamina D en la acción de la insulina</b>	Regulación del aumento de la PTH (cuando la PTH está elevada puede inducir resistencia a la insulina)
<b>Efecto de la vitamina D en las citoquinas</b>	Regulación a la baja del factor nuclear- $\kappa$ B, que es un importante modulador de genes que codifican para citoquinas proinflamatorias implicadas en la resistencia a la insulina
	Interferencia con la generación de citoquinas por la regulación a la alta de la expresión de calbindina, y por ende, protección contra la apoptosis inducida por citoquinas que podría ocurrir después de un aumento del calcio libre citosólico

Zuluaga N. Alfaro J. Balthazar V. Jiménez K. Campuzano G. Vitamina D: nuevos paradigmas. Med y lab. 2011;17: 224

## Conclusiones

- La deficiencia de vitamina D es muy común en la población mundial; sin embargo, no se le ha dado la importancia suficiente para evitar esta deficiencia.
- Es bien conocida la función de la vitamina D en hueso y en el mantenimiento de éste, pero aún faltan por descubrir más acciones de esta vitamina en las demás células y órganos del cuerpo humano y sus efectos benéficos.
- Enfermedades como la diabetes tipo 1 y diabetes tipo 2 van en aumento en la población, por lo cual es importante conocer los métodos para su prevención y tratamiento.
- La vitamina D tiene efectos en sus células blanco directamente por la activación de su receptor en éstas, entre las cuales se encuentran células del sistema inmune.
- La vitamina D tiene acciones en las células  $\beta$  del páncreas con lo cual favorece la secreción adecuada de insulina.
- Varios estudios concuerdan que la deficiencia de vitamina D tiene acción en el desarrollo de diabetes tipo 1, pero no se ha encontrado una función directa para el tratamiento de esta enfermedad.

- En la diabetes tipo 2 se ha mostrado que la vitamina D ayuda a regular y mejorar la resistencia a la insulina y la secreción de la misma, y también se ha encontrado una relación entre la deficiencia de vitamina D y el riesgo a desarrollar diabetes tipo 2.
- Aún se necesitan hacer más estudios para determinar en qué situaciones se indicaría suplemento de vitamina D, las dosis ideales como prevención para diabetes, también el tiempo adecuado a la exposición solar por día, dependiendo de cada persona por tipo racial, actividad física, índice de masa corporal, zona donde habita, si tiene enfermedad hepática o renal, etc.
- Lo ideal es combinar una exposición solar limitada junto a una adecuada alimentación y administrar suplementos de vitamina D cuando sea necesario.

## Bibliografía:

1. Zuluaga N. Alfaro J. González V. Jiménez K. Campuzano G. Vitamina D: nuevos paradigmas. *Med. y Lab.* 2011;17(5-6): 211-243
2. Jódar E. Muñoz M. Sistema hormonal D y diabetes mellitus: lecciones de los activadores selectivos del receptor de vitamina D. *Endocrinol Nutr.* 2013; 60(2):87-95
3. Miñambres I. Leiva A. Pérez A. Hipovitaminosis D y síndrome metabólico. *Med. clin (Barc)* 2014;143(12):542-547
4. Lehninger D.M Michael. Principios de bioquímica. 5ª edición. Barcelona. Omega 2007. Pp.360
5. García E. Luca B. Patología de la vitamina D. *Medicine.* 2012;11(16): 961-970
6. Uzcategui L. Vitamina D: más allá de sus efectos esqueléticos. *Rev. Venez. Endocrinol metab* 2012;10(1): 1-4
7. Sánchez A. Oliveri B. Mansur J. Fradinger E. Diagnóstico, prevención y tratamiento de la hipovitaminosis D. *RAEM* 2013; 50(2):140-153
8. Querales M. Cruces M. Rojas S. Sánchez L. Deficiencia de vitamina D: ¿Factor de riesgo de síndrome metabólico? *Rev. Med Chile* 2010; 138:1312-1318
9. Dusso. A. El sistema hormonal de la vitamina D: lo que sabemos y lo que nos queda por saber. *Rev. Nefrología sup. ext.* 2011;2 (5):37-43
10. Correia A. Socorro M. Gondim F. Bandeira F. Ethnic aspects of vitamin D deficiency. *Arq. Bras endocrinol metab.* 2014;58(5): 540-544
11. Daga R. Laway B. Sha Z. Mir S. Kotwal S. Zargar A. High prevalence of vitamin D deficiency among newly diagnosed youth-onset diabetes mellitus in north India. *Arq bras Endocrinol metab.* 2012;56(7):423-427
12. González E. Egido J. Vitamina D, síndrome metabólico y diabetes mellitus. *Med. Clin(Barc)* 2014.2887: 1-4

13. Querales M. Mendoza Claudia. Cruces M. Díaz L. Navarro G. Navas M. Vitamina D en pacientes con síndrome metabólico de la ciudad de Valencia, Venezuela. *An Venez nutr* 2013;26(1):78-85
14. González I. Rojo G. Morcillo S. Pérez V. Rubio E. Gutiérrez C. Soriguer F. Relación entre déficit de vitamina D y síndrome metabólico. *Med Clin (Barc)*. 2014;142(11):473-477
15. Costanzo P. Salerni H. Hypovitaminosis D: afectaciones no clásicas. *RAEM*. 2009; 46(1):9-15
16. Maciel L. Bandeira F. Lima M. Atala S. Freese E. Vitamin D and diabetes mellitus: an update-2013. *Arq bras endocrinol metab*. 2014;58(1):1-8
17. Yiu Y. Chan Y. Yiu K. Siu C. Li S. Wong L. Lee S. Tam S. Wong E. Cheung B. Tse H. Vitamin D deficiency is associated with depletion of circulating endothelial progenitor cells and endothelial dysfunction in patients with type 2 diabetes. *Clin endocrinol metab*. 2011;95(5):830-835
18. Gómez M. Acciones extraóseas de la vitamina D. *Rev osteoporos metab miner* 2014.6: 11-18
19. Gilaberte Y. Aguilera J. Carrascosa J. Figueroa F. Romani J. Nagore E. La vitamina D: evidencias y controversias. *Actas dermosifiliogr*. 2011;102(8): 572-588
20. George P. Pearson E. Witham M. Effect of vitamin D supplementation on glycaemic control and insulin resistance: a systematic review and meta-analysis. *Diabetic medicine*. 2012.29: 142-150
21. Mezza T. Muscogiuri G. Sorice G. Prioletta A. Salomone E. Pontecorvi A. Giaccari A. Vitamin D deficiency: a new risk factor for type 2 diabetes? *Ann nutr metab* 2012. 61:337-348
22. Gagnon C. Lu Z. Magliano D. Serum 25-hydroxyvitamin D, calcium intake, and risk of type 2 diabetes after 5 years. *Diabetes care*. 2011;34: 1133-1138

23. Mitri J. Muraru M. Pittas A. Vitamin D and type 2 diabetes: a systematic review. *Europ J.C.N* 2011;65: 1005-1015
24. Pina I. Fernández Y. Salud y vitamina D: un puzle incompleto. *An pediatr (Barc)*. 2012;77(1):1-4
25. Mitri J. Dawson B. Hu F. Pittas A. Effects of vitamin D and calcium supplementation on pancreatic  $\beta$  cell function, insulin sensitivity, and glycemia in adults at high risk of diabetes: the calcium and vitamin D for diabetes mellitus (CaDDM) randomized controlled trial. *Am J clin nutr* 2011; 94: 486-94
26. Loya G. Godínez S. Chiquete E. Valerdi L. Taylor V. Niveles de vitamina D en pacientes con sobrepeso y obesidad y su asociación con resistencia a la insulina. *Rev. Endocrin y nutr*. 2011;19(4): 140-145
27. Holick M. Vitamin D: extraskeletal health. *Endocrinol Metab Clin N Am*. 2010; 39: 381-400