

“Efecto del déficit de vitamina D en la  
patogénesis de la resistencia a la  
insulina”

*“Effect of vitamin D deficiency in the  
pathogenesis of insulin resistance”*

TRABAJO FIN DE GRADO  
Nutrición Humana y Dietética

Autor: Elena Poto Joana  
Tutor: María García Rodríguez  
Curso: 2021/22



# ÍNDICE

<b>RESUMEN.....</b>	<b>5</b>
<b>ABSTRACT.....</b>	<b>6</b>
<b>INTRODUCCIÓN .....</b>	<b>7</b>
Objetivo general .....	13
Objetivos específicos .....	13
<b>ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA.....</b>	<b>14</b>
Criterios de inclusión.....	14
Criterios de exclusión.....	15
<b>RESULTADOS.....</b>	<b>18</b>
Características de los artículos.....	18
Relación existente entre el déficit de vitamina D y la resistencia a la insulina.....	18
Mecanismos biológicos del déficit de vitamina D y la resistencia a la insulina.....	19
Mejoría de la funcionalidad beta pancreática y la sensibilidad a la insulina tras suplementación .....	20
Papel protector de la vitamina D en la progresión a diabetes en sujetos de alto riesgo .....	21
Efecto de la vitamina D en la homeostasis de la glucosa en sujetos sanos .....	22
<b>DISCUSIÓN.....</b>	<b>23</b>
Implicaciones teórico-prácticas .....	25
Limitaciones.....	25
Futuras líneas de investigación.....	27
<b>CONCLUSIONES Y REFLEXIONES.....</b>	<b>28</b>
<b>REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....</b>	<b>29</b>
<b>ANEXO.....</b>	<b>34</b>

## ÍNDICE DE TABLAS

TABLA 1: siglas y significados.	4
TABLA 2: estrategia de búsqueda y artículos seleccionados.	16
TABLA 3: resultados de los estudios que relacionaron el déficit de vitamina D y la resistencia a la insulina.	19
TABLA 4: resultados de los estudios que examinaron los mecanismos fisiológicos que relacionan el déficit de vitamina D y la resistencia a la insulina.	19
TABLA 5: resultados de los estudios que examinaron la funcionalidad de las células beta pancreáticas tras la suplementación con colecalciferol en humanos.	21
TABLA 6: resultados de los estudios que examinaron el rol protector de la suplementación frente al avance de la prediabetes.	21
TABLA 7: resultados de los estudios que examinaron el efecto de la suplementación en el perfil glucémico de sujetos sanos.	22
TABLA 8: presentación del análisis de los resultados seleccionados tras su lectura crítica.	40

## ÍNDICE DE FIGURAS

FIGURA 1: síntesis, metabolismo y acción de la vitamina D.	7
FIGURA 2: personas (en millones) con resistencia a la insulina a nivel mundial.	11
FIGURA 3: diagrama de flujo PRISMA.	17

## SIGLAS

Abreviatura	Significado
DI	Índice de disposición
DM2	Diabetes mellitus tipo 2
ECCA	Ensayos clínicos controlados aleatorizados
HOMA-IR	Índice de Resistencia a la insulina
IDR	Ingesta Diaria Recomendada
MUHO	Sujetos con obesidad metabólicamente insanos
OGIS	Índice de la sensibilidad insulínica a la glucosa oral
RI	Resistencia a la insulina
SMVDR <sup>-/-</sup>	Carentes del VDR presente en el músculo
SOG	Sobrecarga oral de glucosa
SZT	Estreptomicina
Tg	Transgénico
VDBP	Proteína de unión a la vitamina D
VDR	Receptor de vitamina D
VDR <sup>-/-</sup>	Ratones carentes de VDR
VDD	Déficit de vitamina D

Tabla 1: siglas y significados. Fuente: elaboración propia

# RESUMEN

**Introducción:** La vitamina D realiza diversas funciones extra-óseas. Su déficit se relaciona con patologías como la diabetes, contribuyendo a la resistencia a la insulina. La prevalencia de este déficit a nivel mundial ha aumentado exponencialmente en los últimos años y si se consigue evidenciar su papel protector frente a la diabetes, podrá ser utilizada como una estrategia más en el tratamiento y prevención de esta patología. El objetivo principal de este trabajo fue comprobar la relación existente entre el déficit de vitamina D y el desarrollo o empeoramiento de la resistencia a la insulina, así como de los parámetros asociados.

**Metodología:** Se ha realizado una búsqueda bibliográfica sistemática utilizando para ello varias bases de datos como MEDLINE Complete o Cochrane Library, seleccionando los artículos en base a unos criterios de inclusión y exclusión.

**Resultados:** Los estudios observacionales correlacionan el déficit de vitamina D con la prediabetes y sus parámetros asociados, al igual que los estudios en animales. Sin embargo, los ECCA muestran resultados contradictorios, sin poder establecer una relación clara entre las variables estudiadas.

**Conclusiones:** el papel de la vitamina D en el metabolismo de la glucosa no está claro y es necesaria la realización de más ensayos clínicos aleatorizados que permitan confirmar los datos aportados por los estudios observacionales y modelos experimentales en animales.

**Palabras clave:** déficit de vitamina D, resistencia a la insulina, célula beta-pancreática, prediabetes, suplementación de vitamina D.

# ABSTRACT

**Introduction:** Vitamin D performs various extra-osseous functions. Its deficit is related to pathologies such as diabetes, contributing to insulin resistance. The prevalence of this deficit worldwide has increased exponentially in recent years and if its protective role against diabetes is demonstrated, it could be used as another strategy in the treatment and prevention of this pathology. The main objective of this work was to verify the relationship between vitamin D deficiency and the development or worsening of insulin resistance, as well as the associated parameters.

**Methods:** A systematic bibliographic search has been carried out using several databases such as MEDLINE Complete or Cochrane Library, picking out articles based on inclusion and exclusion criteria.

**Results:** Observational studies correlate vitamin D deficiency with prediabetes and its associated parameters, as do animal studies. However, the RCTs show contradictory results, without being able to establish a clear relationship between the variables studied in this review.

**Conclusions:** The role of vitamin D in glucose metabolism is not clear and more randomized clinical trials are needed to confirm the data provided by observational studies and experimental models in animals.

**Key words:** vitamin D deficiency, insulin resistance, beta pancreatic cell, prediabetes, vitamin D supplementation.

# INTRODUCCIÓN

El término vitamina D hace referencia a sus dos formas principales: vitamina D<sub>2</sub> (o ergocalciferol), presente fundamentalmente en fuentes de alimentación como los lácteos enteros, huevos, o pescado azul entre otros y la vitamina D<sub>3</sub> (o colecalciferol) producida de forma endógena en la piel por medio de la acción de la radiación solar a través de una serie de reacciones metabólicas, llevadas a cabo por el riñón y el hígado, hasta que se convierte en el metabolito activo, el 1,25(OH)<sub>2</sub>D, denominado comúnmente calcitriol. La forma que circula de forma predominante en torrente sanguíneo se conoce como calcidiol (25(OH)D) y es la forma que se toma de referencia en las analíticas que miden el estatus de esta vitamina, contando con una vida media de aproximadamente 15 días. (Szymczak-Pajor et al., 2019).

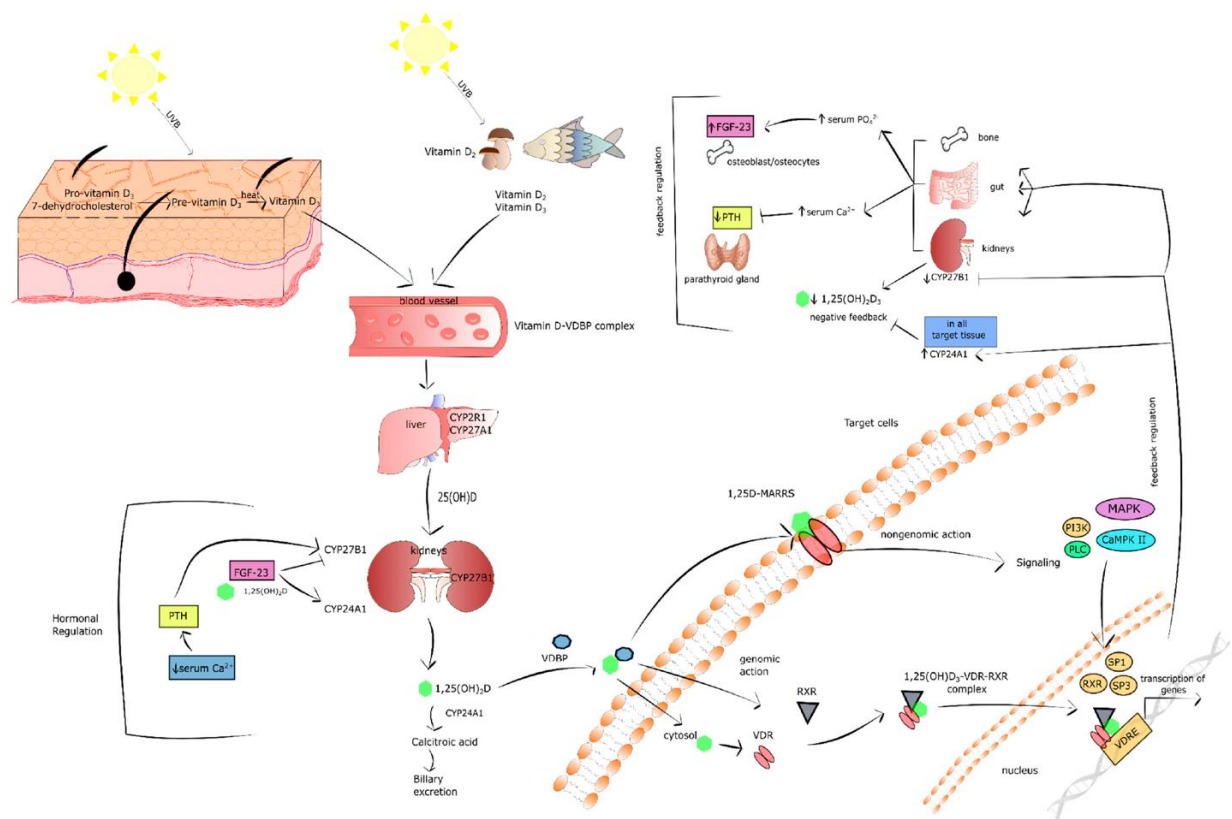


Figura 1: síntesis, metabolismo y acción de la vitamina D. Extraída de Szymczak-Pajor, I. et al (2019).

Tradicionalmente, se ha reducido la función de esta vitamina, de tipo liposoluble, al control de la homeostasis del calcio, así como del fósforo, participando por ende en la síntesis y degradación del hueso, existiendo a día de hoy controversia sobre los niveles adecuados que necesitan los adultos para mantener una buena salud músculo-esquelética y prevenir así los riesgos asociados



a su déficit, entendido como concentraciones séricas de 25(OH)D inferiores a 20ng/mL (Bresson, et al., 2016).

En función de la severidad y duración de este déficit, la hipocalcemia inicial deriva a normocalcemia con hipofosfatemia como consecuencia del un aumento en la secreción de hormona paratiroidea (PTH), lo que finalmente desemboca en una hipocalcemia e hipofosfatemia debido a el hueso no puede liberar más calcio. En un primer momento se produce osteomalacia que deriva, si no se corrige este déficit, en una pérdida de masa ósea que aumenta el riesgo de fracturas, especialmente en la población anciana (Bresson et al., 2016).

Actualmente existe cierta controversia entre los diferentes organismos internacionales sobre las ingestas diarias recomendadas (IDR) de esta vitamina. La Sociedad Americana de Endocrinología recomienda una ingesta de, al menos, 600UI/día para optimizar la salud musculoesquelética. Sin embargo, no hay certeza de que estos niveles permitan observar beneficios extraesqueléticos de dicha vitamina según Holick et al. (2011). Por tanto, este organismo establece unos niveles séricos mínimos de al menos 30ng/mL de 25(OH)D para evitar el déficit de esta vitamina y sus riesgos asociados, por lo que recomienda aumentar la ingesta diaria a 1500-2000UI para mantener estos niveles en un rango óptimo (Holick et al., 2011).

Sin embargo, existen otras posturas más conservadoras como la propuesta por el Instituto de Medicina (OIM) quienes abogan por unas IDR que oscilen entre en torno a los 600UI/d ya que, según aseguran, estas cantidades sirven para cubrir las necesidades de la población y mantener sus niveles por encima de 20ng/mL (Bouillon et al., 2018) A pesar de esta falta de consenso sobre los niveles séricos óptimos de 25(OH)D, coinciden en que se necesita una cantidad mínima de 20 ng/mL para normalizar los niveles de 1,25(OH)<sub>2</sub>D, de la PTH así como de la absorción intestinal de calcio (que decae con concentraciones inferiores a 10 ng/mL de 25(OH)D (Bouillon et al., 2018).

Por su parte, la Autoridad Europea de Seguridad Alimentaria (EFSA) basa sus recomendaciones en un metaanálisis llevado a cabo por dicha organización de las publicaciones científicas más importantes hasta la fecha sobre la vitamina D y sus implicaciones en la salud, fijando unas IDR de 15 µg/día (equivalente a 600UI/d) en población adulta, pautando como segura la ingesta de dosis de hasta 4000UI/día y marcando como dosis de mantenimiento 2000UI/día (Bressonet al., 2016).

En España, las recomendaciones de la Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición (SEEN) se establecen en una ingesta mínima recomendada de 600UI/día en población adulta, pudiendo aumentarse hasta los 1500-2000UI/día en caso de ser necesario por la situación fisiopatológica del paciente, siempre de manera individualizada (Varsavsky et al., 2017).

Tal y como muestran los últimos estudios observacionales, la prevalencia tanto del déficit como de la insuficiencia de vitamina D han ido en aumento y se estima que en torno al 40% de la población europea presentan déficit vitamínico, padeciendo déficit severo un 13% (Amrein et al., 2020). Estos datos varían con la edad, siendo este déficit más acusado en niños y ancianos y coinciden con los aportados por la SEEN, cuyas estimaciones calculan que el 40% de la población adulta española posee hipovitaminosis D, elevándose esta cifra hasta el 80% en población anciana, colectivo que sufre en mayor medida las consecuencias a nivel óseo de este déficit (Varsavsky et al., 2017).

A la luz de estos datos de prevalencia, el interés por la relación entre el déficit de vitamina D y la regulación de la homeostasis de diferentes procesos metabólicos ha ido en aumento, traduciéndose en un mayor número de ensayos clínicos observacionales que manifiestan como esta vitamina no solo participa en el metabolismo óseo, sino que tiene otras funciones extraóseas, dotando a la vitamina D del actual calificativo de hormona por su papel endocrino (Ellison & Moran, 2021). Este rol posible gracias a la unión de esta vitamina al VDR (receptor de vitamina D), un factor de transcripción perteneciente a la familia de los receptores nucleares, encargado de regular la expresión génica (Dowd et al., 2013; Lerchbaum et al., 2012).

La expresión de VDR es extensa a lo largo del organismo, pudiéndose encontrar este factor de transcripción en órganos tan diversos como el intestino, las células tubulares renales, las células epiteliales de los bronquios, los condrocitos y osteoblastos, en los linfocitos T así como las células beta pancreáticas, entre otros (Wang et al., 2012). Por esta razón, numerosos estudios correlacionan el déficit de vitamina D con el desarrollo o el empeoramiento de ciertas patologías como las dislipemias (Dibaba, 2019), la tiroiditis de Hashimoto (Wang et al., 2015), así como la diabetes mellitus tipo 2 (DM2) (Li et al., 2018).

Dados los datos de prevalencia del déficit de vitamina D, tanto a nivel mundial como nacional, y su posible implicación en la diabetes mellitus, la investigación científica en este campo se presenta como un elemento vital para poder caracterizar los mecanismos que relacionan ambos aspectos y establecer un consenso sobre la existencia, o no, de una dosis de suplementación capaz de mejorar los parámetros metabólicos alterados presentes en la DM2 (Hb1Ac, glucosa basal y postprandial, índice HOMA, etc.) propios de la pérdida de la funcionalidad de las células beta. Este conocimiento permitirá mejorar la calidad de vida de dichos pacientes por parte de los profesionales sanitarios que los atienden, como es el caso del dietista-nutricionista, y pasará a formar parte del elenco de recursos terapéuticos aconsejados por las guías clínicas para el tratamiento de la resistencia a la insulina y las patologías asociadas (Cigerli et al., 2016).

Al igual que ocurre con el déficit de vitamina D, el diagnóstico de nuevos casos de diabetes mellitus tipo 2 va en aumento (Saeedi et al., 2019). Los últimos datos publicados, estiman que en torno al 9.3%, es decir, que alrededor a 463 millones de personas en

el mundo, padecía esta patología y las proyecciones de futuro apuntan a que esta cifra ascenderá hasta el 10.2% de la población (Saeedi et al., 2019).

A nivel nacional, los datos más recientes sobre prevalencia corresponden al estudio Di@bet, estudio de cohortes prospectivo que se diseñó con el objetivo de cifrar los datos de incidencia y prevalencia de esta patología en nuestro país (Rojo-Martínez et al., 2020). Según los resultados de dicho estudio se estima que en torno al 13.8% de la población adulta española padece esta patología y cada año se diagnostican alrededor de 400.000 casos nuevos (Rojo-Martínez et al., 2020).

Esta patología se caracteriza por la presencia crónica de hiperglucemia a consecuencia de un fallo en la secreción de insulina por parte de las células beta de los islotes de Langerhans pancreáticos o bien por una resistencia periférica a la acción de dicha hormona. Este fenómeno se conoce como resistencia a la insulina (RI), un término utilizado para definir un estado en el cual se produce una disminución de la capacidad de la insulina de ejercer sus acciones biológicas en los tejidos diana (músculo esquelético, hígado o tejido adiposo) y que provoca la elevación de los niveles basales y postprandiales de glucosa en sangre (American Diabetes Association, 2021).

La secreción de la insulina se encuentra mediada por diversos mecanismos, entre los que se encuentra la presencia de secretagogos, siendo el estímulo más potente los niveles de glucemia. Esta secreción ocurre de manera pulsátil (cada 5-10 minutos) y se relaciona con los niveles de calcio presentes en la membrana de las células beta (Szymczak-Pajor et al., 2020).

La diabetes mellitus tipo 2 es una patología que sigue un curso lento y progresivo. En los estadios iniciales, antes de desarrollar plenamente esta patología, se produce un estado que se conoce como prediabetes, definido como una antesala a la propia diabetes, ya que, los niveles de glucemia basal se encuentran ligeramente alterados, pero no lo suficientemente altos como para que se pueda diagnosticar la DM2.

Recabar datos sobre la prevalencia de prediabetes a nivel mundial es complejo debido a que sus criterios diagnósticos difieren entre las distintas guías clínicas publicadas por los organismos de referencia (Sherwood, 2018). A pesar de que la progresión de prediabetes a diabetes es elevada ya que, en torno al 25% de los pacientes que la presentan en un periodo comprendido entre los 3 y los 5 años, según Hostalek (2019) y en torno al 70% de los pacientes según datos de la Asociación Americana de Diabetes (Tabák et al., 2012) puede prevenirse sin necesidad de tratamiento farmacológico y depende de numerosos factores:

- Factores no modificables: mutaciones genéticas, edad, sexo antecedentes familiares de primer grado de diabetes mellitus tipo 2, etnia, antecedentes de diabetes gestacional

o la presencia de patologías comórbidas como el Síndrome de Ovario Poliquístico o el hipotiroidismo. (Díaz-Redondo et al., 2015).

- Factores modificables: obesidad, niveles bajos de HDLc, hipertensión arterial, actividad física, aspectos cuali- (calidad) y cuantitativos (superávit calórico mantenido en el tiempo) de la dieta o consumo de alcohol entre otros (Díaz-Redondo et al., 2015).

Aunque la progresión hacia la diabetes no siempre es efectiva, la prevalencia de prediabetes ha aumentado rápidamente a nivel mundial (Figura 2) y se espera que para el año 2030 el número de adultos que padezcan intolerancia a la acción de la insulina ronde los 472 millones (Tabák et al., 2012). Se debe tener en consideración que la sensibilidad a la insulina puede aparecer hasta 13 años antes del diagnóstico, por lo que el conocimiento de los factores de riesgo ,tanto los modificables como los no modificables, por parte de los profesionales sanitarios, es de vital importancia (Tabák et al., 2012).

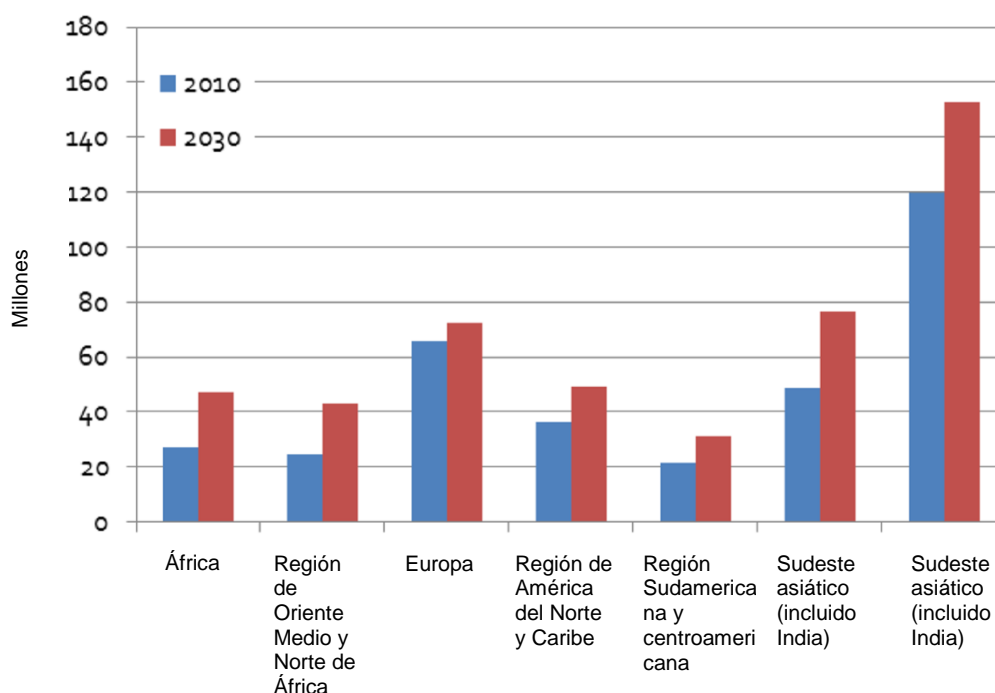


Figura 2: Personas (en millones) con resistencia a la insulina a nivel mundial. Modificado de Tabák. et al. (2012)

La creciente incidencia tanto de la prediabetes y por ende, de la DM2 supone un reto de salud pública a nivel mundial debido a los costes sanitarios que supone tanto el manejo de esta patología crónica como el abordaje de sus complicaciones (Sheerwood, 2018). Se debe tener en cuenta también que esta patología supone una de las cuatro enfermedades no transmisibles (ENT) que causan más muertes en el mundo ya que dichas ENT causan el 71% de las muertes a nivel mundial (OMS, 2021).

Existe un número creciente de estudios, tanto observacionales como experimentales , que ponen de manifiesto el papel de la vitamina D, y su déficit, en el desarrollo de la resistencia ala insulina (Zhang et al., 2021). Además, numerosos estudios muestran como la suplementación con vitamina D en situaciones de déficit permite la mejoría de la funcionalidad beta-pancreática en pacientes con elevado riesgo de padecer diabetes (Poolsup et al., 2016). Por tanto, el objetivo del presente trabajo es mostrar la relación entre el déficit de vitamina D y el desarrollo de resistencia a la insulina.

A continuación, se van a desarrollar la metodología seguida para seleccionar los artículos originales que conforman esta revisión bibliográfica sistemática, en base a los objetivos propuestos para esta investigación, tras lo cual se expondrán los resultados obtenidos. Seguidamente, se va a proceder a la discusión de dichos resultados, que, junto con la incorporación de otras revisiones o metaanálisis realizados por otros autores, van a permitir dar respuesta de forma amplia y rigurosa a la pregunta de investigación planteada así como a los objetivos descritos en el siguiente epígrafe.

# OBJETIVOS

## Objetivo general

El principal objetivo del presente trabajo es realizar una revisión bibliográfica sistemática con el fin de mostrar la respuesta de la actual evidencia científica sobre la relación existente entre el déficit de vitamina D y el desarrollo o empeoramiento de la resistencia a la insulina, así como de los parámetros asociados.

## Objetivos específicos

Como objetivos específicos se plantean los siguientes:

- Evaluar los mecanismos fisiológicos por medio de los cuales el déficit de la vitamina D participa en el desarrollo de resistencia a la insulina.
- Evaluar la mejoría de la funcionalidad pancreática y la sensibilidad a la insulina tras la suplementación con vitamina D.
- Evaluar si la vitamina D ejerce un papel protector en la progresión hacia la diabetes en pacientes con alto riesgo de padecer dicha patología.
- Evaluar si la suplementación con vitamina D impide el desarrollo de (pre)diabetes en individuos sanos, estableciendo la dosis y el tiempo necesario para este objetivo.

# ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA

La metodología seguida para la realización del presente trabajo se encuentra basada en la elaboración de una revisión bibliográfica sistemática, durante los meses de enero a junio de 2022, con el fin de recuperar aquellos estudios clínicos originales que aporten una información actualizada y de calidad sobre la relación existente entre el déficit de vitamina D y el desarrollo de resistencia a la insulina.

La búsqueda bibliográfica se ha llevado a cabo por medio de la recolección de ensayos clínicos y artículos científicos en bases de datos. Concretamente se han utilizado Cochrane Library y MEDLINE Complete como fuentes principales y adicionalmente algunos ensayos clínicos encontrados en ClinicalTrials.gov. Además, en base a los estudios encontrados se realizó una búsqueda manual de artículos concretos en PubMed y en la revista Nutrients.

Para ello, se escogió una serie de palabras clave derivadas de la pregunta de investigación del presente trabajo. En MEDLINE complete se utilizaron los MeSH.

Como palabras clave se han considerado los términos: Vitamin D deficiency, insulin, insulin resistance,  $\beta$ -cell, supplementation y prediabetes.

Como operador booleano se ha considerado únicamente AND.

Para llevar a cabo la selección de las publicaciones encontradas, se realizó un filtro de la información contenida en los estudios en base a unos criterios de inclusión y exclusión, tal y como se expone a continuación.

## Criterios de inclusión

Para seleccionar los artículos científicos se han utilizado los siguientes criterios de inclusión:

- Fecha de publicación: se filtró la búsqueda por año de publicación, incluyendo únicamente aquellos artículos con menos de 5 años de antigüedad (desde 2016 hasta la actualidad). Se tuvo que ampliar la búsqueda un par de años más para poder obtener la cantidad de resultados requerida.
- Tipo de estudio: se incluyeron artículos científicos originales, es decir, aquellos trabajos basados en un ensayo clínico original. Concretamente, se incluyeron ensayos clínicos controlados aleatorizados así como estudios observacionales de cohortes en humanos. Además, para conocer el posible mecanismo fisiológico existente entre el déficit de

vitamina D y la aparición de resistencia a la insulina se incluyeron estudios clínicos controlados con modelos animales así como estudios *in vitro* realizados en células pancreáticas modificadas.

- Población de estudio: se incluyeron aquellos artículos cuya población de estudio fuesen adultos (mayores de 18 años), tanto hombre como mujeres. Así mismo, se incluyeron aquellos ensayos clínicos en los que la muestra estudiada estuviera compuesta por sujetos sanos o bien enfermos (pre)diabéticos, con o sin sobrepeso u obesidad.

## **Criterios de exclusión**

Como criterios de exclusión de los artículos encontrados durante la búsqueda bibliográfica se usaron lo siguientes:

- Tipo de estudio: se excluyeron aquellos estudios que no hubieran concluido de realizarse o bien, que aún no se hubieran publicado los resultados, a pesar de haber finalizado la investigación. También se excluyeron aquellos artículos que fueran revisiones sistemáticas o metaanálisis puesto que sólo son válidos los estudios originales.
- Población de estudio: Se excluyeron aquellos artículos cuya muestra de estudio incluyera pacientes con otras enfermedades concomitantes como el SOP (Síndrome de Ovario Poliquístico), el hígado graso no alcohólico, la Diabetes Mellitus tipo 1 u otras patologías que pudieran afectar a los datos obtenidos. Además se excluyeron ensayos clínicos cuya población de estudios estuviera compuesta por niños, adolescentes y ancianos, así como mujeres embarazadas.
- Tema tratado: se excluyeron aquellos artículos que no trataran el tema de estudio propio de esta revisión bibliográfica sistemática.
- Artículos no recuperados: se excluyeron aquellos artículos que, a pesar de aparecer en la búsqueda, no pudieron ser recuperados para su revisión.



Bases de datos	Descriptorios	Operadores booleanos	Nº resultados totales	Nº resultados tras leer el resumen	Nº resultados tras lectura crítica
ClinicalTrials.gov	Vitamin D deficiency, insulin resistance	and	59	2	0
Cochrane Library	Vitamin D deficiency, insulin resistance	and	307	6	3
MEDLINE complete	Vitamin D deficiency, insulin resistance	and	469	32	19
Nutrients	Vitamin D deficiency, insulin resistance	and	33	5	0
Nutrients	Vitamin D deficiency, $\beta$ -cell	and	5	2	0
PubMed	Vitamin D, $\beta$ -cell, insulin	and	154	2	2
PubMed	Vitamin D, supplementation, prediabetes	and	23	5	4

Tabla 2: Estrategia de búsqueda y artículos seleccionados. Fuente: elaboración propia

Tanto el diseño de la presente revisión como los materiales y métodos utilizados para llevarla a cabo se recogen en el siguiente diagrama de flujo PRISMA.

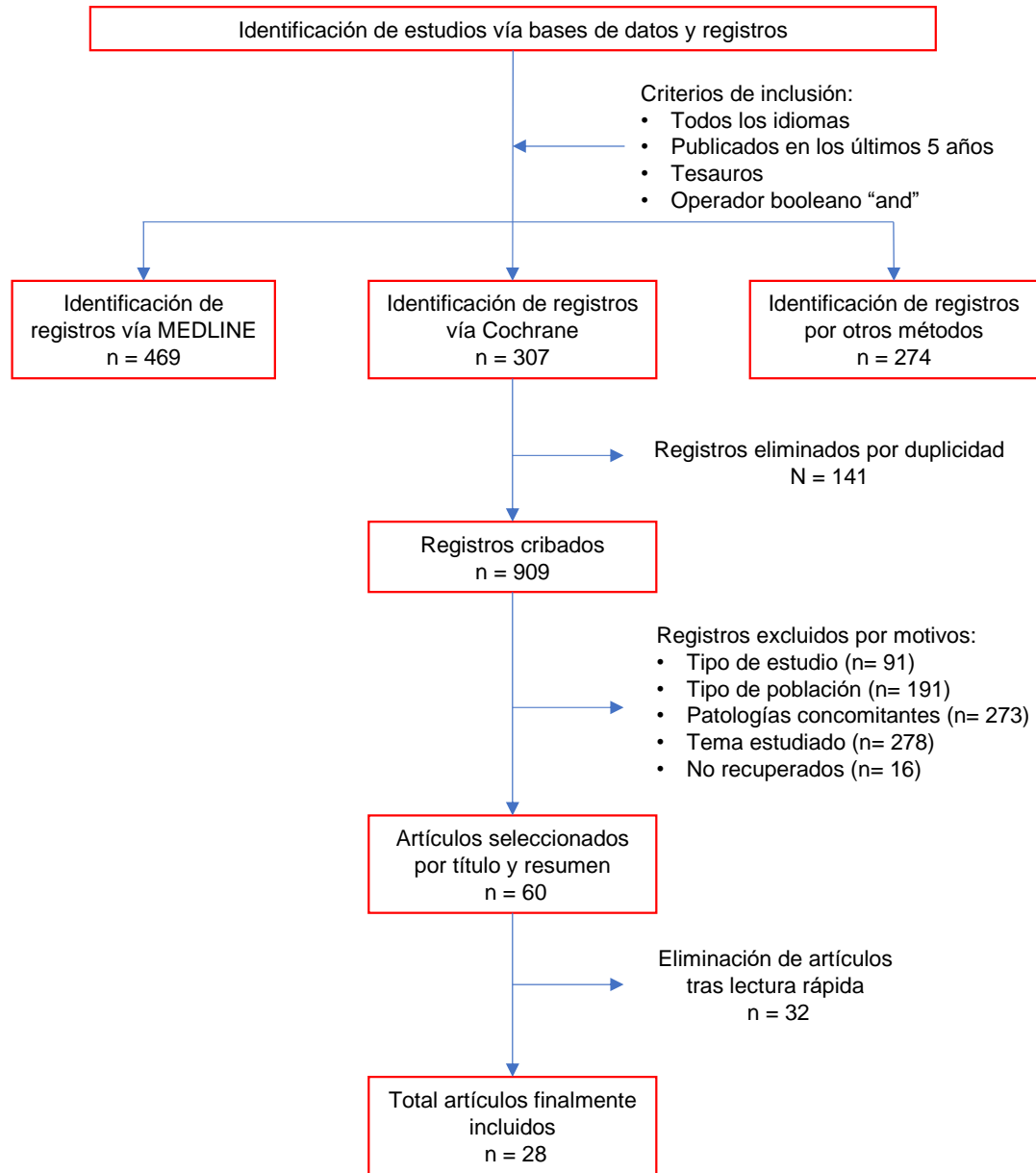


Figura 3: diagrama de flujo PRISMA. Fuente: elaboración propia.

## RESULTADOS

Tras la búsqueda bibliográfica sistemática se identificó un total de 1050 estudios procedentes de diferentes fuentes: MEDLINE complete (469), Cochrane (307) y otras fuentes (274). Tras la evaluación y selección de los resúmenes así como de los textos completos de los artículos, se seleccionó un total de 28 artículos originales, recogidos en la tabla general de resultados (anexo).

### Características de los artículos

En esta revisión se incluyeron 6 estudios observacionales analíticos de los cuales siendo 5 de ellos fueron estudios de cohortes y el restante un estudio de casos y controles. El resto de artículos incluidos corresponden a estudios experimentales, siendo 3 de ellos ensayos in vivo con animales y los 19 restantes ensayos experimentales con humanos de los cuales 2 corresponden a estudios cuasi experimentales.

### Relación existente entre el déficit de vitamina D y la resistencia a la insulina

Los estudios observacionales incluidos analizaron la relación entre los niveles séricos de 25(OH)D y diversos determinantes del status de la RI encontrando una relación inversamente proporcional entre la hipovitaminosis D de dichos sujetos y el HOMA-IR, teniendo la prevalencia de este déficit una relación positiva con el IMC de los sujetos. Además, se observó una relación inversa entre la Binding Protein Vitamin D (VDBP), la insulinemia y el HOMA-IR con lo que se demostró una correlación entre los niveles de vitamina D y la RI.

<b>Autores</b>	<b>Población</b>	<b>Resultados</b>
Setayesh et al. (2021)	236 mujeres con sobrepeso u obesidad divididas en función de sus niveles de 25(OH)D.	Se observó una relación negativa entre los niveles de VDBP, la insulina y el HOMA-IR.
Nikolova et al. (2018)	264 sujetos con sobrepeso u obesidad.	Se encontró una débil relación entre los niveles de VD, la insulina plasmática y el HOMA-IR.
Li et al. (2018)	1514 sujetos con prediabetes.	Un aumento de los niveles de 25(OH)D se relaciona con menor riesgo de deplección de la homeostasis de la glucosa.
Cordeiro et al. (2020)	232 sujetos con obesidad, 76% de ellos metabólicamente insanos.	Entre el fenotipo MUHO la prevalencia del déficit fue y se relaciona con RI.
Han et al. (2017)	6597 sujetos divididos según niveles de 25(OH)D.	Correlación negativa entre los niveles de 25(OH)D y la RI.

Cigerli et al. (2016)	304 sujetos con obesidad, 56% con RI.	Correlación negativa entre los niveles de HOMA-IR y 25(OH)D.
-----------------------	---------------------------------------	--

Tabla 3: resultados de los estudios que relacionaron el déficit de vitamina D y la resistencia a la insulina. Fuente: elaboración propia

## Mecanismos biológicos del déficit de vitamina D y la resistencia a la insulina

En esta revisión se observó en ratones diabéticos una menor expresión del VDR (receptor de vitamina D) junto a una correlación negativa entre los niveles de VDR y la resistencia a la insulina. Además, se analizó como la sobreexpresión de VDR en las células hepáticas contrarresta una diabetes inducida en estos ratones, poniendo de manifiesto el papel de la vitamina D y sus receptores en la conservación de las células beta y de su funcionalidad. En estos estudios, se identificó la sobreexpresión de FOXO1 (factor de transcripción que promueve la gluconeogénesis hepática) y la inactivación de la enzima  $1\alpha(\text{OH})\text{ase}$  (implicada en la activación de la vitamina D y en vías de señalización del GLUT-4) como mecanismos promotores de la resistencia a la insulina.

Autores	Diseño	Resultados
Chen et al. (2016)	Se generó ratones carentes de VDR.	Se observó la activación persistente de FOXO1, lo que produjo RI e intolerancia a la glucosa en los ratones.
Morró et al. (2020)	Se generó ratones que sobre-expresaban VDR.	El VDR protege frente a la diabetes inducida por SZT, preservando el nº de islotes funcionales y reduciendo su inflamación.
Wei et al. (2018)	Se realizó un screening genético en ratones para analizar la expresión y función de VDR en modelos murinos.	Se identificó VDR como modulador clave de la inflamación y supervivencia de las células beta. Su unión con PBAF restaura la funcionalidad de los islotes y disminuye la hiperglicemia.
Tao et al. (2017)	Se simuló déficit de vitamina D en hepatocitos L02, silenciando la enzima $1\alpha(\text{OH})\text{ase}$ .	La silenciación de la enzima $1\alpha(\text{OH})\text{asa}$ produce RI, así como aumento de ROS que causan daño oxidativo, perpetuando la disfunción de los hepatocitos.

Tabla 4: resultados de los estudios que examinaron los mecanismos fisiológicos que relacionan el déficit de vitamina D y la resistencia a la insulina. Fuente: elaboración propia.

## Mejoría de la funcionalidad beta pancreática y la sensibilidad a la insulina tras suplementación

Diversos ECCA incluidos en esta revisión evaluaron el efecto de la suplementación de vitamina D en la funcionalidad de las células beta pancreáticas, así como en la sensibilidad a la insulina en sujetos con alto riesgo de sufrir diabetes, que presentan alteración en el metabolismo de la glucosa. Se evaluó además, el impacto de la suplementación con vitamina D en el control glucémico de pacientes con DM2 y déficit de vitamina D. Todos, excepto Ahmed et al. (2019) y Lemieux et al. (2019), mostraron que la suplementación con vitamina D no mejora de manera significativa la funcionalidad de las células beta pancreáticas a través de la medición de diferentes índices (ampliar información con la tabla general de resultados del anexo).

Autores	Diseño	Resultados
Oosterwerff et al. (2014)	130 sujetos con prediabetes y déficit de vitamina D. 1200UI/d. 16 semanas.	La suplementación no mejoró la SI, la funcionalidad beta-pancreática ni la prevalencia de S. Metabólico.
Rasouli et al. (2022)	2423 sujetos con prediabetes y obesidad. 4000UI/d. 2 años.	La suplementación no mejoró el índice OGTT ni la funcionalidad de las células beta aunque hubo beneficios entre los que presentaban mayor déficit.
Tuomainen et al. (2015)	73 sujetos con prediabetes. 1600-3200UI/d. 5 meses.	Sin cambios significativos en los parámetros de homeostasis de glucosa tras la suplementación.
Al Thani et al. (2019)	209 sujetos con prediabetes e hipovitaminosis D. 30000UI/semana. 6 meses.	Sin cambios significativos en la SI, insulina basal y HOMA-IR entre grupos tras suplementar.
Ahmed et al. (2019)	120 sujetos con prediabetes e hipovitaminosis D. 60000UI/semana. 6 semanas.	Aumento significativo del índice OGIS (mejoría en la SI) en el grupo suplementado tras la intervención pero sin cambios en HOMA-IR
Lemieux et al. (2019)	96 sujetos con prediabetes e hipovitaminosis D. 5000UI/d. 6 meses.	Efectos beneficiosos de la vitamina D en el valor-M y el índice de disposición. Mejoría en la SI periférica.
Cefalo et al. (2018)	12 sujetos con obesidad, déficit de vitamina D y alto riesgo de diabetes. 25000UI/semana. 3 meses.	Los índices indirectos de funcionalidad beta-pancreática (HOMA-IR, índice de disposición e índice insulínogénico) mejoraron aunque no fueron estadísticamente significativos entre grupos.

Yin et al. (2016)	126 sujetos con síndrome metabólico e hipovitaminosis D.	Sin cambios significativos en HOMA-IR e insulina basal entre grupos tras la intervención.
Cojic et al. (2021)	130 sujetos con DM2.	Cambios significativos en Hb1Ac pero sin mejoría en la RI tras la intervención.
Anyanwu et al. (2016)	42 sujetos con DM2 y déficit de vitamina D.	Mejoría significativa en la Hb1Ac, sin datos de SI o funcionalidad beta.

Tabla 5: resultados de los estudios que examinaron la funcionalidad de las células beta pancreáticas tras la suplementación con colecalciferol en humanos. Fuente: elaboración propia

### **Papel protector de la vitamina D en la progresión a diabetes en sujetos de alto riesgo**

3 ECCA presentes en esta revisión se realizaron con el objetivo de estudiar si la suplementación con vitamina D en pacientes con prediabetes previene el desarrollo de DM2 frente a un grupo control. Dichos estudios presentan un exhaustivo diseño (consultar tabla de resultados del anexo) y ninguno demuestra que la vitamina D presente un papel clave en la disminución del riesgo de sufrir DM2 en sujetos con alteraciones en la homeostasis de la glucosa, a pesar de que algunos valores del metabolismo de la glucosa como la Hb1Ac o las glucemias basales y postprandiales si mejoraron significativamente entre grupos.

<b>Autores</b>	<b>Población</b>	<b>Resultados</b>
Jorde et al. (2016)	511 sujetos con prediabetes. 20000UI/semana. 5 años.	Un 40% desarrolló DM2. Sin diferencias significativas entre grupos.
Pittas et al. (2019)	2423 sujetos con prediabetes sin hipovitaminosis D. 4000UI/d. 2 años y medio.	293 sujetos en grupo tratado y 323 en el grupo control debutaron con DM2. Sin diferencias significativas entre grupos.
Bhatt et al. (2020)	121 mujeres con prediabetes, sobrepeso u obesidad e hipovitaminosis D. 60000UI/semana. 6 meses.	Hubo una disminución significativa en los valores de Hb1Ac, glucosa basal y postprandial tras SOG. Sin embargo, no se encontró diferencias significativas en el HOMA-IR entre grupos.

Tabla 6: resultados de los estudios que examinaron el rol protector de la suplementación frente al avance de la prediabetes. Fuente: elaboración propia

## Efecto de la vitamina D en la homeostasis de la glucosa en sujetos sanos

En esta revisión se han recogido estudios realizados con el propósito de determinar el efecto de la suplementación con vitamina D en los niveles séricos de 25(OH)D y su impacto en los marcadores de resistencia a la insulina en individuos sanos. Solo el estudio de Tepper et al. (2016), observó una mejoría en la funcionalidad pancreática, medida a través del HOMA-IR, tras la suplementación con colecalciferol. El resto de estudios recogidos no logró probar la mejoría de la sensibilidad a la insulina o de su secreción.

<b>Autores</b>	<b>Diseño</b>	<b>Resultados</b>
Salehpour et al. (2013)	85 mujeres con sobrepeso/obesidad. 1000UI/d. 12 semanas.	No hubo cambios estadísticamente significativos en Hb1Ac y HOMA-IR entre grupos.
Khosravi et al. (2018)	53 mujeres con sobrepeso/obesidad. 50000UI/semana. 6 semanas.	No se encontró cambios estadísticamente significativos en Hb1Ac y HOMA-IR entre grupos.
Mousa et al. (2017)	65 sujetos con sobrepeso/obesidad. Bolo + 4000UI/d. 16 semanas.	Sin cambios estadísticamente significativos en la SI ni la respuesta secretora de insulina entre grupos.
Mitchell et al. (2015)	97 sujetos sanos. 50000UI/semana. 12 semanas.	No hubo cambios estadísticamente significativos en HOMA-IR, insulina y glucemia basal entre grupos.
Tepper et al. (2016)	132 hombres con déficit de vitamina D. 10000UI/bimensual. 12 meses.	En el grupo control la insulina basal y el HOMA-IR aumentaron (16%) de forma estadísticamente significativa.

Tabla 7: resultados de los estudios que examinaron el efecto de la suplementación en el perfil glucémico de sujetos sanos. Fuente: elaboración propia.

## DISCUSIÓN

El presente trabajo ha permitido, por medio de la realización de una revisión bibliográfica sistemática, recoger la evidencia científica actual que estudia el papel de la vitamina D, en especial su déficit, en el desarrollo de resistencia a la insulina así como los mecanismos biológicos implicados en este proceso. Además, ha servido para evaluar si la suplementación con colecalciferol (o análogos) en pacientes, tanto sanos como con alto riesgo de padecer diabetes, ejerce un rol protector mejorando la sensibilidad a la insulina y la correcta liberación de esta hormona por parte de las células beta pancreáticas.

El grueso de los estudios observacionales longitudinales que existen en la actualidad coincide en señalar que el status de vitamina D puede influir en el riesgo de desarrollar DM2 en sujetos con alto riesgo, reduciendo el mismo hasta en un 38% con niveles séricos de 25(OH)D entre 25-30ng/mL (Song et al., 2013; Zhang et al., 2021) En una revisión llevada a cabo Afzal et al. (2013), en la que se combinaron datos de 16 estudios de cohortes, con más de 72.000 pacientes, se observó que los pacientes con déficit de vitamina D presentaron un 50% más de riesgo de sufrir DM2 que el resto (Afzal et al., 2013). Esta hipótesis planteada en el trabajo y respaldada por los estudios observacionales es biológicamente plausible tal y como muestran los estudios in vivo e in vitro que proponen diferentes funciones de la vitamina D en la función de las células beta pancreáticas así como en la sensibilidad a la insulina (Song et al., 2013). Estos estudios, además de confirmar los mecanismos biológicos descritos en la presente revisión, postulan que la vitamina D modula la acción secretora de los hepatocitos por medio del sistema renina-angiotensina a través de la unión calcitriol-VDR (Angelotti & Pittas, 2017).

Como se ha comentado anteriormente, otro posible mecanismo es el aumento de ROS, debido a un fallo en los sistemas de defensa del organismo, causando estrés oxidativo. Dicho estrés oxidativo es responsable de la activación de diversos factores que contribuyen al desarrollo de la resistencia a la insulina, como la reducción en la formación de ATP que conlleva a un defecto en la homeostasis del  $Ca^{2+}$  y a una disfunción de las células beta pancreáticas. Además, es posible que un fallo en las mitocondrias a consecuencia del estrés oxidativo que se produce en las personas con prediabetes conlleve a un aumento de los ROS. Este ensayo sugiere que la vitamina D es capaz de regular el funcionamiento de las mitocondrias por medio de su unión al VDR localizado en el núcleo celular (Angelotti & Pittas, 2017).

Los resultados de los estudios observacionales son consistentes a lo largo de la literatura científica, sin embargo, resultan insuficientes para establecer una relación de causalidad. Por ello, se han realizado múltiples ensayos clínicos para establecer el efecto del estatus de la vitamina D en la incidencia de la diabetes (Song et al., 2013). Los estudios realizados para cuantificar la mejoría de la prediabetes (medida a través de la mejoría en la sensibilidad a la insulina) mostraron resultados controvertidos. De los 10 ensayos recogidos en esta revisión, sólo



un 20% de los artículos (Ahmed et al., 2020; Lemiux et al., 2019) reflejó una mejoría en el índice OGIS y el valor-M tras la suplementación con colecalciferol, correspondientes a una mejoría en la sensibilidad periférica a la insulina. Los estudios recogidos tampoco muestran mejoría en los niveles de Hb1Ac, insulina y basal/postprandial ni en otros índices que miden la secreción de la insulina (OGTT u HOMA-2-%B) (Al Thani et al., 2019; Anyanwu et al., 2016; Cefalo et al., 2018; Cojic et al., 2021; Oosterwerff et al., 2014; Rasouli et al., 2022; Tuomainen et al., 2015; Yin et al., 2016).

Estos resultados coinciden con una revisión y metaanálisis llevado a cabo por Zhang et al. (2021), quienes no observaron mejoría en el HOMA-IR ni otros indicadores de funcionalidad beta pancreática en un total de 29 ECCA (Zhang et al., 2021). Sin embargo, esta revisión si evidenció una mejora en los valores la glucemia basal y la Hb1Ac tras suplementación con vitamina D en sujetos con prediabetes, siendo más significativa en poblaciones asiáticas pudiendo deberse a una mayor afinidad en estos sujetos de sus VDR. Por otra parte, en esta revisión se han incluido 3 ECCA realizados en pacientes con prediabetes y, por tanto, alto riesgo de desarrollar DM2, para arrojar luz sobre el posible papel de la vitamina D en la progresión de la prediabetes. Estos ensayos concluyeron que es improbable que la suplementación con esta vitamina permita frenar dicha progresión debido a que en el análisis no se muestran diferencias significativas entre ambos grupos, a pesar de que hay una menor incidencia de debut de diabetes en el grupo tratado con colecalciferol (Bhatt et al., 2020; Jorde et al., 2016; Pittas et al., 2019). Además, según los datos de Zhang et al, la vitamina D reduce en un 27% el riesgo de desarrollar diabetes en sujetos que no presentan obesidad, siendo mayor en esta población la tasa de reversión desde la prediabetes hasta un estado de normalidad metabólica.

Así lo demuestran otros estudios con una metodología parecida como el Estudio de Prevención de Diabetes con Vitamina D (VPVD) en Japón realizado por Kawahara et al. (2016), en el cual se asignó aleatoriamente a 1256 adultos con prediabetes a la suplementación con una dosis activa de vitamina D (eldecalcitol). Tras la intervención se registró una disminución en el riesgo de sufrir diabetes en el grupo de la intervención con respecto al placebo. Sin embargo, y al igual que ocurrió en los estudios recogidos en esta revisión (Bhatt et al., 2020; Jorde et al., 2016; Pittas et al., 2019), tras el análisis estadístico no se pudo observar diferencias significativas entre ambos grupos (Kawahara et al., 2016). Esta revisión tampoco permite evidenciar el rol de la vitamina D en la prevención de una alteración de la homeostasis de la glucosa en sujetos sanos que derive en una prediabetes (Khosravi et al., 2018; Mitchell et al., 2015; Mousa et al., 2017; Salehpour et al., 2013; Tepper et al., 2016). A ello se suma que los estudios llevados a cabo en pacientes con prediabetes tampoco evidencian una mejoría de ciertos parámetros metabólicos como la Hb1Ac, las glucemias basales y postprandiales o los niveles séricos de insulina, por lo que son necesarios más estudios en este ámbito (Cojic et al., 2021; Khosravi et al., 2018; Mitchell et al., 2015; Salehpour et al., 2013). Estos resultados coinciden con un meta-análisis publicado por George et al. (2012) que concluye que los sujetos sanos no se ven beneficiados por la

suplementación al no mejorar la RI, la Hb1Ac o la glucosa postprandial entre otros parámetros metabólicos propios de la homeostasis de la glucosa (George et al., 2012).

En último lugar, dada la inconsistencia de los niveles de 25(OH)D alcanzados tras la intervención, no se puede determinar, a la luz de los resultados de los ensayos clínicos recogidos en esta revisión, las dosis adecuadas de suplementación ni el tiempo de intervención necesario para conseguir una mejoría en el metabolismo de la glucosa en pacientes sin patologías para prevenir la prediabetes (Cordeiro et al., 2020; Rasouli et al., 2022; Salehpour et al., 2013).

## **Implicaciones teórico-prácticas**

Los resultados obtenidos en esta revisión bibliográfica sistemática no han permitido determinar la necesidad de suplementar con vitamina D, de manera generalizada, a los pacientes que presenten resistencia a la insulina como parte del manejo terapéutico de esta alteración ni en aquellos sujetos sanos como profilaxis.

Sin embargo, dada la creciente evidencia científica, tanto en estudios *in vitro* como *in vivo*, que ha puesto de manifiesto que los pacientes con déficit de esta vitamina presentan un peor control de la homeostasis de la glucosa y dada la alta prevalencia del déficit de esta vitamina a nivel mundial (Palacios & Gonzalez, 2014), se puede considerar la suplementación en aquellos pacientes que presenten hipovitaminosis D hasta alcanzar rangos séricos óptimos (Nikolova et al., 2018). Estas pautas deberán individualizarse y ajustarse a las actuales recomendaciones de suplementación por parte de organismos oficiales como la EFSA o la SEEN cuando se trate de pacientes de nuestro país, además de llevar un estricto control médico para evitar situaciones de toxicidad (Bresson et al., 2016; Varsavsky et al., 2017).

A pesar de que la magnitud del efecto de la vitamina D en los factores de riesgo de la DM2 es menor que otras intervenciones en el estilo de vida (dieta, ejercicio, etc.), conseguir estos cambios y mantenerlos en el tiempo resulta complejo para el paciente, mientras que la vitamina D se posiciona como un nutriente seguro, económico y ampliamente accesible, por lo que puede tenerse en cuenta en la prevención de la diabetes en aquellos sujetos que no consigan atenerse a esta modificación de hábitos higiénico-dietéticos (Zhang et al., 2021).

## **Limitaciones**

Tras finalizar la investigación es necesario hacer referencia a la existencia de varios factores limitantes que tienen implicación directa en los resultados obtenidos en esta revisión.

En primer lugar, aunque los estudios observacionales de cohortes permiten establecer una relación de causalidad entre las variables estudiadas, poseen un nivel de evidencia menor debido

a varios motivos: la muestra de este tipo de estudios presenta gran heterogeneidad (al no haber control por parte del investigador), por lo que difieren en características basales que normalmente se relacionan con la variable estudiada. Al no producirse una aleatorización en la asignación de grupos, no se pueden vencer dicha heterogeneidad por lo que este tipo de estudios presenta sesgos y factores de confusión que pueden afectar a la lectura de los resultados y conclusiones. Además de no poder establecer el control sobre otras variables de confusión que pueden producir sesgos en los resultados.

Actualmente no existe un consenso internacional sobre la pauta de suplementación adecuada con vitamina D y el tiempo de duración o periodicidad de esta para corregir el déficit y se desconoce que duración deben tener los ensayos clínicos para que se observe una mejoría en los parámetros metabólicos de la glucosa. Sin embargo, según muestra la literatura científica actual no es hasta que no se alcanzan concentraciones plasmáticas de 25(OH)D superiores a 80nmol/L (en torno a los 6 meses de suplementación) cuando se observan resultados significativos. Es más, algunos autores afirman que los efectos fuera del tejido óseo sólo se presentan al alcanzar concentraciones entre 100-150nmol/L (Talaie et al. 2013). Dado que el deterioro de la funcionalidad de las células beta pancreáticas es un proceso lento y gradual, es probable que las intervenciones que duran menos de 6 meses no sean capaces de evidenciar los beneficios de la vitamina D, por lo tanto, la duración de la intervención de algunos artículos seleccionados es una limitación de esta revisión.

Otra limitación importante, presente en la mayoría de ECCA analizados y por tanto, en los metaanálisis realizados hasta la fecha, es la utilización de marcadores indirectos de la sensibilidad a la insulina como el índice HOMA en lugar del “clamp hiperinsulinémico-euglicémico” considerado actualmente el método “*gold standard*” de medida de resistencia a la insulina y cuyos resultados se interpretan por medio del valor-M. El problema es que esta técnica, aunque permite conocer la respuesta a la insulina por parte del tejido hepático y muscular (predominante), es compleja, muy invasiva y costosa, por eso pocos estudios de esta revisión cuentan con ella (Cefalo et al., 2018; Lemieux et al., 2019). El índice HOMA, en cambio, mide en mayor medida la sensibilidad a la insulina hepática. Además, algunos grandes estudios como el de Rasouli et al. (2022) no consiguen ver diferencias estadísticamente significativas por usar la glucemia tras SOG, lo que supone una limitación por la variedad en los resultados obtenido con este parámetro.

Al igual que ocurre con la medición de la sensibilidad a la insulina, existe un método “*gold standard*” para medir los niveles plasmáticos de 25(OH)D, la “liquid chromatography-mass spectrometry (LC-MS/MS)”, o lo que se conoce en español como “cromatografía líquida y espectrometría de masas” ya que permite analizar a la vez varios metabolitos de la vitamina D. Otros, como el inmunoensayo comercializado por Diasorin®, no son tan efectivos ya que

producen discrepancias en el valor total de vitamina D por reactividad cruzada entre los distintos metabolitos (Hedman et al., 2014).

Por último, es importante destacar las discrepancias en la metodología utilizada (muestra de estudio, valores medidos, tiempo de intervención, dosis de colecalciferol o análogos utilizada, etc.) por los ensayos de esta revisión, lo que ha dificultado su análisis. La literatura científica actual también evidencia que los estudios llevados a cabo exclusivamente en poblaciones formadas por mujeres presentan un sesgo, dado que según algunos autores como Pop et al. (2015), los niveles de estradiol forman parte de los factores implicados en los niveles de los receptores de unión de la vitamina D y por ende, afectan a los niveles séricos de vitamina D libre. Dicho lo cual, los ensayos clínicos aleatorizados deben recoger muestras de pacientes de ambos sexos para poder evitar así el sesgo. Además, es posible que el beneficio de la suplementación solo se observe en sujetos no obesos.

### **Futuras líneas de investigación**

La presente investigación supone, junto con el resto de evidencia científica disponible, un punto de partida para nuevas investigaciones sobre el papel del déficit la vitamina D en la prevención de estados diabéticos en sujetos sanos y/o de alto riesgo por su implicación en el desarrollo de resistencia a la insulina o empeoramiento de la sensibilidad a esta hormona por su contribución al mantenimiento de la funcionalidad de las células beta.

Aún así, sigue siendo necesario que se estandaricen los protocolos de los estudios para que tanto las mediciones de los distintos parámetros metabólicos que intervienen en el establecimiento y desarrollo de la prediabetes se realicen con las mismas técnicas analíticas, así como el propio diseño del estudio (tamaño y homogeneidad de la muestra, duración de la intervención, dosis de suplementación utilizada, etc.).

## CONCLUSIONES Y REFLEXIONES

En primer lugar, el presente trabajo ha permitido recopilar, mediante la realización de una revisión bibliográfica sistemática, la última evidencia científica existente, con el principal objetivo de examinar la relación entre el déficit de vitamina D y la patogénesis de la resistencia a la insulina. Tras los datos recogidos se pone de manifiesto la existencia de dicha relación.

En segundo lugar, los estudios experimentales en animales reafirman dicha relación y arrojan luz sobre los mecanismos biológicos implicados, siendo la generación de ROS y la expresión de VDR los principales vías en el desarrollo de resistencia a la insulina en los hepatocitos. Sin embargo, siguen siendo necesarios más estudios para comprender con totalidad qué vías de señalización hay implicadas y que utilidades terapéuticas puede tener el conocimiento de estas rutas metabólicas.

En tercer lugar, a pesar de que algunos estudios recogidos muestran un efecto beneficioso de la suplementación en la mejora de la funcionalidad de las células beta pancreática y la sensibilidad a la insulina, los resultados son inconsistentes debido a las múltiples limitaciones de los ensayos por lo que se necesitan más estudios para argumentar de forma sólida el uso de vitamina D como herramienta terapéutica frente a la resistencia a la insulina.

En cuarto lugar, aunque algunos estudios muestren un ligero efecto protector de la vitamina D ante el avance de la prediabetes, se necesitan más estudios que muestren significancia estadística que permita recomendar su uso de forma generalizada. Del mismo modo, los resultados obtenidos sugieren el uso de individualizado de esta vitamina en sujetos sanos como prevención frente al desequilibrio de la homeostasis de la glucosa, a pesar de que existe ligera evidencia que exponga la mejoría de algunos parámetros metabólicos (Hb1Ac, glucemia basal y postprandial, etc.).

En conclusión, la suplementación con vitamina D en sujetos sanos, con prediabetes, con obesidad u otras poblaciones como profilaxis ante el desarrollo de DM debe individualizarse, presentándose, a pesar de la ligera evidencia existente, como un alternativa terapéutica segura barata y accesible en el manejo de la resistencia a la insulina en pacientes con factores de riesgo de diabetes y patologías asociadas a una alteración en la homeostasis de la glucosa. No se podrá generalizar su uso en estas poblaciones hasta que no se averigüe, por medio de más ensayos clínicos, la dosis adecuada para ejercer un efecto protector así como el periodo durante el que debe administrarse esta pauta y en qué rango de concentraciones séricas basales y finales debe hallarse esta vitamina para que el paciente manifieste un efecto tras la intervención.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Afzal, S., Bojesen, S. E., & Nordestgaard, B. G. (2013). Low 25-hydroxyvitamin D and risk of type 2 diabetes: a prospective cohort study and metaanalysis. *Clinical chemistry*, 59(2), 381–391. <https://doi.org/10.1373/clinchem.2012.193003>

Ahmed, M. M., Zingade, U. S., & Badaam, K. M. (2020). Effect of Vitamin D3 Supplementation on Insulin Sensitivity in Prediabetes With Hypovitaminosis D: A Randomized Placebo-Controlled Trial. *Cureus*. <https://doi.org/10.7759/cureus.12009>

al Thani, M., Sadoun, E., Sofroniou, A., Jayyousi, A., Baagar, K. A. M., al Hammaq, A., Vinodson, B., Akram, H., Bhatti, Z. S., Nasser, H. S., & Leventakou, V. (2019). The effect of vitamin D supplementation on the glycemic control of pre-diabetic Qatari patients in a randomized control trial. *BMC Nutrition*, 5(1). <https://doi.org/10.1186/s40795-019-0311-x>

American Diabetes Association (2021). 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: *Standards of Medical Care in Diabetes-2021*. *Diabetes care*, 44(Suppl 1), S15–S33. <https://doi.org/10.2337/dc21-S002>

Amrein, K., Scherkl, M., Hoffmann, M., Neuwersch-Sommeregger, S., Köstenberger, M., Tmava Berisha, A., Martucci, G., Pilz, S., & Malle, O. (2020). Vitamin D deficiency 2.0: an update on the current status worldwide. In *European Journal of Clinical Nutrition* (Vol. 74, Issue 11, pp. 1498–1513). Springer Nature. <https://doi.org/10.1038/s41430-020-0558-y>

Angellotti, E., & Pittas, A. G. (2017). The Role of Vitamin D in the Prevention of Type 2 Diabetes: To D or Not to D?. *Endocrinology*, 158(7), 2013–2021. <https://doi.org/10.1210/en.2017-00265>

Anyanwu, A. C., Fasanmade, O. A., Odeniyi, I. A., Iwuala, S., Coker, H. B., & Ohwovoriole, A. E. (2016). Effect of Vitamin D supplementation on glycemic control in Type 2 diabetes subjects in Lagos, Nigeria. *Indian Journal of Endocrinology and Metabolism*, 20(2), 189–194. <https://doi.org/10.4103/2230-8210.176345>

Bhatt, S. P., Misra, A., Pandey, R. M., Upadhyay, A. D., Gulati, S., & Singh, N. (2020). Vitamin D Supplementation in Overweight/obese Asian Indian Women with Prediabetes Reduces Glycemic Measures and Truncal Subcutaneous Fat: A 78 Weeks Randomized Placebo-Controlled Trial (PREVENT-WIN Trial). *Scientific Reports*, 10(1). <https://doi.org/10.1038/s41598-019-56904-y>

Bouillon, R., & Rosen, C. (2018). The IOM-Endocrine Society Controversy on Recommended Vitamin D Targets: In Support of the IOM Position. In *Vitamin D: Fourth Edition* (Vol. 1, pp. 1065–1089). Elsevier Inc. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-809965-0.00058-6>

Bresson, J. L., Burlingame, B., Dean, T., Fairweather-Tait, S., Heinonen, M., Hirsch-Ernst, K. I., Mangelsdorf, I., McArdle, H., Naska, A., Neuhäuser-Berthold, M., Nowicka, G., Pentieva, K., Sanz, Y., Siani, A., Sjödin, A., Stern, M., Tomé, D., Turck, D., van Loveren, H., ... Willatts, P. (2016). Dietary reference values for vitamin D. *EFSA Journal*, 14(10). <https://doi.org/10.2903/j.efsa.2016.4547>

Cefalo, C., Conte, C., Sorice, G. P., Moffa, S., Sun, V. A., Cinti, F., Salomone, E., Muscogiuri, G., Brocchi, A., Pontecorvi, A., Mezza, T., & Giaccari, A. (2018). Effect of Vitamin D Supplementation on Obesity-Induced Insulin Resistance: A Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Trial. *Obesity (Silver Spring, Md.)*, 26(4), 651–657. <https://doi.org/10.1002/oby.22132>

Chen, S., Villalta, S. A., & Agrawal, D. K. (2016). FOXO1 mediates Vitamin D deficiency-induced insulin resistance in skeletal muscle. *Journal of Bone and Mineral Research*, 31(3), 585–595. <https://doi.org/10.1002/jbmr.2729>

Cigerli, O., Parildar, H., Dogruk Unal, A., Tarcin, O., Kut, A., Eroglu, H., & Guvener, N. (2016). Vitamin deficiency and insulin resistance in nondiabetic obese patients. *Acta Endocrinologica*, 12(3), 319–327. <https://doi.org/10.4183/aeb.2016.319>

Cojic, M., Kocic, R., Klisic, A., & Kocic, G. (2021). The Effects of Vitamin D Supplementation on Metabolic and Oxidative Stress Markers in Patients With Type 2 Diabetes: A 6-Month Follow Up Randomized Controlled Study. *Frontiers in Endocrinology*, 12. <https://doi.org/10.3389/fendo.2021.610893>

Cordeiro, A., Campos, B., Pereira, S. E., Saboya, C. J., & Ramalho, A. (2020). Inadequacy of vitamin d nutritional status in individuals with metabolically unhealthy obesity phenotype: The relevance of insulin resistance. *Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity: Targets and Therapy*, 13, 4131–4139. <https://doi.org/10.2147/DMSO.S256132>

Díaz-Redondo, A., Giráldez-García, C., Carrillo, L., Serrano, R., García-Soidán, F. J., Artola, S., Franch, J., Díez, J., Ezkurra, P., Millaruelo, J. M., Seguí, M., Sangrós, J., Martínez-Candela, J., Muñoz, P., Goday, A., & Regidor, E. (2015). Modifiable risk factors associated with prediabetes in men and women: a cross-sectional analysis of the cohort study in primary health care on the evolution of patients with prediabetes (PREDAPS-Study). *BMC family practice*, 16, 5. <https://doi.org/10.1186/s12875-014-0216-3>

Dibaba D. T. (2019). Effect of vitamin D supplementation on serum lipid profiles: a systematic review and meta-analysis. *Nutrition reviews*, 77(12), 890–902. <https://doi.org/10.1093/nutrit/nuz037>

Wang, J., Lv, S., Chen, G., Gao, C., He, J., Zhong, H., & Xu, Y. (2015). Meta-analysis of the association between vitamin D and autoimmune thyroid disease. *Nutrients*, 7(4), 2485–2498. <https://doi.org/10.3390/nu7042485>

Dowd, D. R., & MacDonald, P. N. (2013). Vitamin D Receptor. In *Encyclopedia of Biological Chemistry: Second Edition* (pp. 540–544). Elsevier Inc. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-378630-2.00396-0>

Ellison, D. L., & Moran, H. R. (2021). Vitamin D: Vitamin or Hormone? *The Nursing clinics of North America*, 56(1), 47–57. <https://doi.org/10.1016/j.cnur.2020.10.004>

Enfermedades no transmisibles (2021, 13 de abril). Organización mundial de la Salud <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/noncommunicable-diseases>

George, P. S., Pearson, E. R., & Witham, M. D. (2012). Effect of vitamin D supplementation on glycaemic control and insulin resistance: a systematic review and meta-analysis. *Diabetic medicine : a journal of the British Diabetic Association*, 29(8), e142–e150. <https://doi.org/10.1111/j.1464-5491.2012.03672.x>

Han, B., Wang, X., Wang, N., Li, Q., Chen, Y., Zhu, C., Chen, Y., Xia, F., Pu, X., Cang, Z., Zhu, C., Lu, M., Meng, Y., Guo, H., Chen, C., Tu, W., Li, B., Hu, L., Wang, B., & Lu, Y. (2017). Investigation of vitamin D status and its correlation with insulin resistance in a Chinese population. *Public health nutrition*, 20(9), 1602–1608. <https://doi.org/10.1017/S1368980017000490>

Hedman, C. J., Wiebe, D. A., Dey, S., Plath, J., Kemnitz, J. W., & Ziegler, T. E. (2014). Development of a sensitive LC/MS/MS method for vitamin D metabolites: 1,25 Dihydroxyvitamin D<sub>2</sub>&3 measurement using a novel derivatization agent. *Journal of chromatography. B, Analytical technologies in the biomedical and life sciences*, 953-954, 62–67. <https://doi.org/10.1016/j.jchromb.2014.01.045>

Holick, M. F., Binkley, N. C., Bischoff-Ferrari, H. A., Gordon, C. M., Hanley, D. A., Heaney, R. P., Murad, M. H., & Weaver, C. M. (2011). Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: An endocrine society clinical practice guideline. In *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* (Vol. 96, Issue 7, pp. 1911–1930). <https://doi.org/10.1210/jc.2011-0385>

Hostalek U. (2019). Global epidemiology of prediabetes - present and future perspectives. *Clinical diabetes and endocrinology*, 5, 5. <https://doi.org/10.1186/s40842-019-0080-0>

Jorde, R., Sollid, S. T., Svartberg, J., Schirmer, H., Joakimsen, R. M., Njølstad, I., Fuskevåg, O. M., Figenschau, Y., & Hutchinson, M. Y. S. (2016). Vitamin D 20 000 IU per week for five years does not prevent progression from prediabetes to diabetes. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 101(4), 1647–1655. <https://doi.org/10.1210/jc.2015-4013>

Kawahara, T., Suzuki, G., Inazu, T., Mizuno, S., Kasagi, F., Okada, Y., & Tanaka, Y. (2016). Rationale and design of Diabetes Prevention with active Vitamin D (DPVD): a randomised, double-blind, placebo-controlled study. *BMJ open*, 6(7), e011183. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2016-011183>

Khosravi, Z. S., Kafeshani, M., Tavasoli, P., Zadeh, A. H., & Entezari, M. H. (2018). Effect of Vitamin D supplementation on weight loss, glycemic indices, and lipid profile in obese and overweight women: A clinical trial study. *International Journal of Preventive Medicine*, 9(1). [https://doi.org/10.4103/ijpvm.IJPVM\\_329\\_15](https://doi.org/10.4103/ijpvm.IJPVM_329_15)

Lemieux, P., John Weisnagel, S., Caron, A. Z., Julien, A. S., Morisset, A. S., Carreau, A. M., Poirier, J., Tchernof, A., Robitaille, J., Bergeron, J., Marette, A., Vohl, M. C., & Gagnon, C. (2019). Effects of 6-month Vitamin D supplementation on insulin sensitivity and secretion: A randomised, placebo-controlled trial. *European Journal of Endocrinology*, 181(3), 287–299. <https://doi.org/10.1530/EJE-19-0156>

Lerchbaum, E., & Obermayer-Pietsch, B. (2012). Mechanisms in endocrinology - Vitamin D and fertility: A systematic review. In *European Journal of Endocrinology* (Vol. 166, Issue 5, pp. 765–778). <https://doi.org/10.1530/EJE-11-0984>

Li, X., Liu, Y., Zheng, Y., Wang, P., & Zhang, Y. (2018). The Effect of Vitamin D Supplementation on Glycemic Control in Type 2 Diabetes Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutrients*, 10(3), 375. <https://doi.org/10.3390/nu10030375>

Li, D., Wei, H., Xue, H., Zhang, J., Chen, M., Gong, Y., & Cheng, G. (2018). Higher serum 25(OH)D level is associated with decreased risk of impairment of glucose homeostasis: Data from Southwest China. *BMC Endocrine Disorders*, 18(1). <https://doi.org/10.1186/s12902-018-0252-4>

Mitchell, D. M., Leder, B. Z., Cagliero, E., Mendoza, N., Henao, M. P., Hayden, D. L., Finkelstein, J. S., & Burnett-Bowie, S. A. M. (2015). Insulin secretion and sensitivity in healthy adults with low vitamin D are not affected by high-dose ergocalciferol administration: A randomized controlled trial. *American Journal of Clinical Nutrition*, 102(2), 385–392. <https://doi.org/10.3945/ajcn.115.111682>

Morró, M., Vilà, L., Franckhauser, S., Mallol, C., Elias, G., Ferré, T., Molas, M., Casana, E., Rodó, J., Pujol, A., Téllez, N., Bosch, F., & Casellas, A. (2020). Vitamin D receptor overexpression in  $\beta$ -cells ameliorates diabetes in mice. *Diabetes*, 69(5), 927–939. <https://doi.org/10.2337/db19-0757>

Mousa, A., Naderpoor, N., de Courten, M. P. J., Teede, H., Kellow, N., Walker, K., Scragg, R., & de Courten, B. (2017). Vitamin D supplementation has no effect on insulin sensitivity or secretion in Vitamin D-deficient, overweight or obese adults: A randomized placebo-controlled trial. *American Journal of Clinical Nutrition*, 105(6), 1372–1381. <https://doi.org/10.3945/ajcn.117.152736>

Muñoz, M., Reyes García, R., Jódar Gimeno, E., & Muñoz Torres, M. (2017). Recommended vitamin D levels in the general population. *Endocrinología, Diabetes y Nutrición*, 64, 7–14. <https://doi.org/10.1016/j.endinu.2016.11.002>

Nikolova, M. G., Boyanov, M. A., & Tsakova, A. D. (2018). Correlations of serum vitamin D with metabolic parameters in adult outpatients with different degrees of overweight / obesity coming from an urban community. *Acta Endocrinológica*, 14(3), 375–383. <https://doi.org/10.4183/aeb.2018.375>

Oosterwerff, M. M., Eekhoff, E. M. W., van Schoor, N. M., Boeke, A. J. P., Nanayakkara, P., Meijnen, R., Knol, D. L., Kramer, M. H. H., & Lips, P. (2014). Effect of moderate-dose vitamin D



supplementation on insulin sensitivity in vitamin D-deficient non-Western immigrants in the Netherlands: A randomized placebo-controlled trial. *American Journal of Clinical Nutrition*, 100(1), 152–160. <https://doi.org/10.3945/ajcn.113.069260>

Palacios, C., & Gonzalez, L. (2014). Is vitamin D deficiency a major global public health problem?. *The Journal of steroid biochemistry and molecular biology*, 144 Pt A, 138–145. <https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2013.11.003>

Pittas, A. G., Dawson-Hughes, B., Sheehan, P., Ware, J. H., Knowler, W. C., Aroda, V. R., Brodsky, I., Ceglia, L., Chadha, C., Chatterjee, R., Desouza, C., Dolor, R., Foreyt, J., Fuss, P., Ghazi, A., Hsia, D. S., Johnson, K. C., Kashyap, S. R., Kim, S., ... Staten, M. (2019). Vitamin D Supplementation and Prevention of Type 2 Diabetes. *New England Journal of Medicine*, 381(6), 520–530. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1900906>

Poolsup, N., Suksomboon, N., & Plordplong, N. (2016). Effect of vitamin D supplementation on insulin resistance and glycaemic control in prediabetes: a systematic review and meta-analysis. *Diabetic medicine: a journal of the British Diabetic Association*, 33(3), 290–299. <https://doi.org/10.1111/dme.12893>

Pop, L. C., Shapses, S. A., Chang, B., Sun, W., & Wang, X. (2015). VITAMIN D-BINDING PROTEIN IN HEALTHY PRE- AND POSTMENOPAUSAL WOMEN: RELATIONSHIP WITH ESTRADIOL CONCENTRATIONS. *Endocrine practice: official journal of the American College of Endocrinology and the American Association of Clinical Endocrinologists*, 21(8), 936–942. <https://doi.org/10.4158/EP15623.OR>

Rasouli, N., Brodsky, I. G., Chatterjee, R., Kim, S. H., Pratley, R. E., Staten, M. A., Pittas, A. G., Pittas, A. G., Brodsky, I., Ceglia, L., Chadha, C., Chatterjee, R., Dawson-Hughes, B., Desouza, C., Dolor, R., Foreyt, J., Ghazi, A., Hsia, D. S., Johnson, K. C., ... Knowler, W. C. (2022). Effects of Vitamin D Supplementation on Insulin Sensitivity and Secretion in Prediabetes. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 107(1), 230–240. <https://doi.org/10.1210/clinem/dgab649>

Rojo-Martínez, G., Valdés, S., Soriguer, F. *et al.* Incidence of diabetes mellitus in Spain as results of the nation-wide cohort di@bet.es study. *Sci Rep* 10, 2765 (2020). <https://doi.org/10.1038/s41598-020-59643-7>

Saeedi, P., Petersohn, I., Salpea, P., Malanda, B., Karuranga, S., Unwin, N., Colagiuri, S., Guariguata, L., Motala, A. A., Ogurtsova, K., Shaw, J. E., Bright, D., Williams, R., & IDF Diabetes Atlas Committee (2019). Global and regional diabetes prevalence estimates for 2019 and projections for 2030 and 2045: Results from the International Diabetes Federation Diabetes Atlas, 9<sup>th</sup> edition. *Diabetes research and clinical practice*, 157, 107843. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2019.107843>

Salehpour, A., Shidfar, F., Hosseinpanah, F., Vafa, M., Razaghi, M., & Amiri, F. (2013). Does vitamin D3 supplementation improve glucose homeostasis in overweight or obese women? A double-blind, randomized, placebo-controlled clinical trial. *Diabetic Medicine*, 30(12), 1477–1481. <https://doi.org/10.1111/dme.12273>

Setayesh, L., Casazza, K., Moradi, N., Mehranfar, S., Yarizadeh, H., Amini, A., Yekaninejad, M. S., & Mirzaei, K. (2021). Association of vitamin D-binding protein and vitamin D3 with insulin and homeostatic model assessment (HOMA-IR) in overweight and obese females. *BMC Research Notes*, 14(1). <https://doi.org/10.1186/s13104-021-05608-6>

Sherwood, Z. (2018). Prediabetes: Definition, diagnostic criteria and management. In *Journal of Diabetes Nursing* (Vol. 22, Issue 3).

Song, Y., Wang, L., Pittas, A. G., Del Gobbo, L. C., Zhang, C., Manson, J. E., & Hu, F. B. (2013). Blood 25-hydroxy vitamin D levels and incident type 2 diabetes: a meta-analysis of prospective studies. *Diabetes care*, 36(5), 1422–1428. <https://doi.org/10.23237/dc12-0962>

Szymczak-Pajor, I., Drzewoski, J., & Śliwińska, A. (2020). The Molecular Mechanisms by Which Vitamin D Prevents Insulin Resistance and Associated Disorders. *International journal of molecular sciences*, 21(18), 6644. <https://doi.org/10.3390/ijms21186644>

Szymczak-Pajor, I., & Śliwińska, A. (2019). Analysis of Association between Vitamin D Deficiency and Insulin Resistance. *Nutrients*, 11(4), 794. <https://doi.org/10.3390/nu11040794>

Tabák, A. G., Herder, C., Rathmann, W., Brunner, E. J., & Kivimäki, M. (2012). Prediabetes: a high-risk state for diabetes development. *Lancet (London, England)*, 379(9833), 2279–2290. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)60283-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)60283-9)

Talaei, A., Mohamadi, M., & Adgi, Z. (2013). The effect of vitamin D on insulin resistance in patients with type 2 diabetes. *Diabetology & metabolic syndrome*, 5(1), 8. <https://doi.org/10.1186/1758-5996-5-8>

Tao, S., Yuan, Q., Mao, L., Chen, F.-L., Ji, F., & Cui, Z.-H. (2017). *Vitamin D deficiency causes insulin resistance by provoking oxidative stress in hepatocytes*. [www.impactjournals.com/oncotarget](http://www.impactjournals.com/oncotarget)

Tepper, S., Shahar, D. R., Geva, D., & Ish-Shalom, S. (2016). Differences in homeostatic model assessment (HOMA) values and insulin levels after vitamin D supplementation in healthy men: a double-blind randomized controlled trial. *Diabetes, Obesity and Metabolism*, 18(6), 633–637. <https://doi.org/10.1111/dom.12650>

Tuomainen, T. P., Virtanen, J. K., Voutilainen, S., Nurmi, T., Mursu, J., de Mello, V. D. F., Schwab, U., Hakumäki, M., Pulkki, K., & Uusitupa, M. (2015). Glucose Metabolism Effects of Vitamin D in Prediabetes: The VitDmet Randomized Placebo-Controlled Supplementation Study. *Journal of Diabetes Research*, 2015. <https://doi.org/10.1155/2015/672653>

Varsavsky, M., Rozas Moreno, P., Becerra Fernández, A., Luque Fernández, I., Quesada Gómez, J. M., Ávila Rubio, V., García Martín, A., Cortés Berdonces, M., Naf Cortés, S., Romero Muñoz, M., Reyes García, R., Jódar Gimeno, E., & Muñoz Torres, M. (2017). Recommended vitamin D levels in the general population. *Endocrinología, Diabetes y Nutrición*, 64, 7–14. <https://doi.org/10.1016/j.endinu.2016.11.002>

Wang, Y., Zhu, J., & DeLuca, H. F. (2012). Where is the vitamin D receptor? In *Archives of Biochemistry and Biophysics* (Vol. 523, Issue 1, pp. 123–133). <https://doi.org/10.1016/j.abb.2012.04.001>

Wei, Z., Yoshihara, E., He, N., Hah, N., Fan, W., Pinto, A. F. M., Huddy, T., Wang, Y., Ross, B., Estepa, G., Dai, Y., Ding, N., Sherman, M. H., Fang, S., Zhao, X., Liddle, C., Atkins, A. R., Yu, R. T., Downes, M., & Evans, R. M. (2018). Vitamin D Switches BAF Complexes to Protect  $\beta$  Cells. *Cell*, 173(5), 1135-1149.e15. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2018.04.013>

Yin, X., Yan, L., Lu, Y., Jiang, Q., Pu, Y., & Phd, Q. S. (2016). Correction of hypovitaminosis D does not improve the metabolic syndrome risk profile in a Chinese population: a randomized controlled trial for 1 year. *Asia Pac J Clin Nutr*, 25(1), 71–77. <https://doi.org/10.6133/apjcn>

Zhang, Y., Xue, Y., Zhang, D., Liu, Y., Xu, Z., Gao, J., Li, W., & Li, X. (2021). Effect of Vitamin D Supplementation on Glycemic Control in Prediabetes: A Meta-Analysis. *Nutrients*, 13(12), 4464. <https://doi.org/10.3390/nu13124464>

# ANEXO

Título	Autores	Año	Diseño	Población	Resultados	Conclusión	Nivel de evidencia y grado de recomendación según Sackett
Association of vitamin D-binding protein and vitamin D <sub>3</sub> with insulin and homeostatic model assessment (HOMA-IR) in overweight and obese females.	Setayesh et al.	2021	Estudio de cohorte prospectivo	Se incluyeron 236 mujeres con sobrepeso u obesidad entre 17 y 56 años y se las dividió en grupo en función de sus niveles de vitamina D.	Se observó una relación independiente entre VDBP, la insulina (p= 0.03) y el HOMA (p = 0.05) tras ajustar factores de confusión (edad, actividad física...)	Los resultados de este estudio sugieren un posible papel del VDBP como factor predictivo de la RI en mujeres con sobrepeso y obesidad.	B2b
Correction of hypovitaminosis D does not improve the metabolic syndrome risk profile in a Chinese population: a randomized controlled trial for 1 year	Yin et al.	2016	Ensayo controlado aleatorizado 1:1	Se reclutaron 601 sujetos entre 35-60 años de los cuales 126 sujetos realizaron el estudio. Poseían síndrome metabólico e hipovitaminosis D. Se trató con 700UI/d colecalciferol o placebo durante 1 año. 123 completaron la intervención.	No se observó un aumento significativo del HOMA-IR y la insulina basal entre grupos. 25(OH)D de 14,6ng/mL (36,5nmol/L) a 33,1ng/mL (82,75nmol/L)	La corrección del déficit no mejoró los parámetros metabólicos de la población. Son necesarios más estudios para demostrar la relación de causalidad así como para establecer la dosis óptima de suplementación.	A1b
Correlations of serum vitamin D with metabolic parameters in adult outpatients with different degrees of overweight/obesity coming from an urban community	Nikolova et al.	2018	Estudio de cohortes prospectivo	Se les ofreció a 500 pacientes participar de los cuales accedieron 264 sujetos con sobrepeso u obesidad entre 18 y 60 años.	La vitamina D se relacionó débil e inversamente en sujetos con obesidad tipo II con el HOMA-IR (p = -0.328) y la insulina plasmática. Sin embargo, se perdió significancia al agruparlos según IMC.	Aunque no se haya demostrado asociación, el déficit de vitamina D es muy común en estos pacientes por lo que debe considerarse la suplementación como una estrategia terapéutica.	B2b
Differences in homeostatic model assessment (HOMA) values and insulin levels after vitamin D supplementation in healthy men: a double-blind randomized controlled trial	Tepper et al.	2016	Ensayo controlado aleatorizado doble ciego 3:2	Se incluyeron 132 hombres sanos entre 20 y 65 años con déficit de vitamina D. Se trató con 100000UI bimensualmente o placebo durante 12 meses. 130 completaron el estudio	Se encontró que los niveles de insulina postprandial (p= 0.310) y el HOMA-IR (p= 0.211) se mantuvieron estables en el grupo tratado pero aumentaron un 16% en el grupo control. 25(OH)D 38,89± 8,64nmol/L	La suplementación con colecalciferol en estos sujetos tiene un impacto moderado pero significativo en la insulina y el HOMA-IR.	A1b

Does vitamin D <sub>3</sub> supplementation improve glucose homeostasis in overweight or obese women? A double-blind, randomized, placebo- controlled clinical trial	Salehpour, et al.	2013	Ensayo controlado aleatorizado doble ciego 1:1	Se incluyeron 85 mujeres con sobrepeso u obesidad sin otras patologías con edades comprendidas entre los 18 y 50 años. Se administró 1000UI/día o placebo durante 12 semanas. 77 finalizaron el estudio	Sin diferencias significativas entre el grupo tratado con vitamina D y el grupo control con respecto a la insulina (p = 0.89) y al HOMA-IR (p = 0.70). A pesar de que se redujo la Hb1Ac, no fue estadísticamente significativo. 25(OH)D 38,2± 32 vs 4,6± 14nmol/L	La suplementación con vitamina D3 no mejora la homeostasis de la glucosa en mujeres con obesidad o sobrepeso. Se necesita investigar más en esta línea.	A1b
Effect of moderate-dose vitamin D supplementation on insulin sensitivity in vitamin D-deficient non-Western immigrants in the Netherlands: a randomized placebo-controlled trial	Oosterwerff et al.	2014	Ensayo controlado aleatorizado doble ciego 1:1	Del screening inicial de 872 sujetos, al final participaron 130 sujetos con prediabetes, de los cuales el 85% completó el estudio. Se trató con 1200UI al día o placebo durante 16 semanas. Todos los participantes tomaron 500mg calcio.	Tras ajustar factores de confusión; no se observaron cambios significativos en glucemias e insulinemias entre ambos grupos. Sin embargo, en el análisis pos hoc si se observó un aumento significativo en el índice insulínogénico (p=0.040) 25(OH)D 38nmol/L	Tras la intervención no hubo mejoría en el metabolismo de la glucosa. Sin embargo, la mejoría del índice insulínogénico en el análisis pos hoc sugiere un efecto beneficioso de dosis más elevadas en pacientes que aun no hayan desarrollado diabetes.	A1b
Effects of vitamin D supplementation on insulin sensitivity and secretion in prediabetes	Rasouli et al.	2022	Ensayo controlado aleatorizado doble ciego 1:1	Se reclutaron 2423 sujetos con prediabetes > 30años y con IMC entre 22-42kg/m <sup>2</sup> . La mayoría tenía niveles suficientes de 25(OH)D. Se trató con 4000UI/d colecalciferol o placebo. Se hizo seguimiento durante 2 años.	Sin hubo cambios significativos en el índice de disposición (DI) o en el HOMA2% <sub>S<sub>crep</sub></sub> o el péptido C entre ambos grupos. Aunque si mejoró la funcionalidad de la célula β en aquellos sujetos cuyos valores iniciales de 25(OH)D eran <12ng/mL. La incidencia de diabetes fue significativamente menor en el grupo tratado. 25(OH)D de 27,9±10,3ng/mL a 54,9ng/mL	Tras la suplementación no se evidenció una mejora en la funcionalidad de las células β. Se necesitan más estudios en sujetos con hipovitaminosis y utilizando métodos más precisos que las mediciones tras SOG para estudiar la funcionalidad pancreática.	A1b

Effect of vitamin D supplementation on obesity-induced insulin resistance: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial	Cefalo et al.	2018	Ensayo controlado aleatorizado doble ciego 1:1	De los 42 sujetos del screening inicial, se incluyeron 18 sujetos con IMC>30kg/m <sup>2</sup> , con déficit de vitamina D y obesidad. Se trató con 25000UI/sem de colecalciferol o placebo durante 3 meses. Un nutricionista les pautó dieta hipocalórica (-500kcal/d)	La sensibilidad a la insulina se mantuvo sin cambios (p=0.75). Los índices indirectos de funcionalidad de las células β (HOMA-IR, DI, índice insulínogénico) se mantuvieron sin cambios igual que las glucemias basales. 25(OH)D de 36,7±13,2nmol/L a 74,8±18,7nmol/L	Los datos sugieren que la suplementación con colecalciferol combinado con dieta mejora la sensibilidad a la insulina en sujetos con obesidad e hipovitaminosis D.	A1b
Effect of vitamin D supplementation on weight loss, glycemic indices, and lipid profile in obese and overweight women: a clinical trial study	Khosravi et al.	2018	Ensayo controlado aleatorizado doble ciego 1:1	Se incluyeron 53 mujeres entre 20 y 40 años con sobrepeso u obesidad. Se trató con 50000UI a la semana o placebo durante 6 semanas. Se les hizo cuestionarios sobre dieta y ejercicio a lo largo del estudio.	No se encontró diferencia significativa en cuanto a los niveles de insulina (p = 0.1) y el índice HOMA (p = 0.16) aunque si hubo una mejoría en el IMC.	Tras la intervención solo mejoró el peso y el IMC, de los parámetros medidos el grupo de estudio.	A1b
Effect of vitamin D3 supplementation on insulin sensitivity in prediabetes with hypovitaminosis D: a randomized placebo-controlled trial.	Ahmed et al.	2020	Ensayo controlado aleatorizado 1:1	Se incluyeron 120 sujetos con prediabetes e hipovitaminosis D >25 años. Se trató con 60.000UI a la semana o placebo durante 6 semanas. 101 completaron el estudio.	Se observó un incremento del índice OGIS (sensibilidad a la insulina) en el grupo tratado frente al grupo control (p = 0.011). sin cambios en Hb1Ac, glucosa e insulina en ayunas y HOMA-IR. Sin cambios en los niveles de 25(OH)D.	Los resultados muestran como, una vez corregidos los niveles de 25(OH)D el índice OGIS puede mejorar en sujetos con sobrepeso e hipovitaminosis. Por eso se sugiere que la vitD3 ejerce un rol en la regulación de la homeostasis de la glucosa.	A1b
Effect of 6 months vitamin D supplementation on insulin sensitivity and secretion: a randomized placebo-controlled trial.	Lemieux et al.	2019	Ensayo controlado aleatorizado doble ciego 1:1	De los 796 sujetos iniciales, finalmente se incluyeron 96 sujetos con alto riesgo de diabetes (o reciente diagnóstico) y con hipovitaminosis D. Se trató con 5000UI diarias o placebo durante 6 meses. Finalizaron el estudio 92.	Se observó un efecto beneficioso de la vitamina D comparado con placebo en el valor-M (p = 0.009) así como en el DI (p=0.039), es decir, se incrementó la sensibilidad a la insulina* y la funcionalidad de las células β. No se observaron cambios significativos derivados de medidas tras SOG ni la Hb1ac. 25(OH)D 127.6 ± 26.3 nmol/L	Los resultados muestran una mejoría en la sensibilidad periférica a la insulina y la funcionalidad beta, tras la suplementación con dosis elevadas de VitD3, en individuos prediabéticos o que han sido recientemente diagnosticados de DM2.	A1b

FOXO1 mediates vitamin D deficiency-induced insulin resistance in skeletal muscle	Chen et al.	2016	Ensayo clínico controlado en modelos animales	Se busca conocer la relación entre VDR y FOXO1 (factor que genera RI). Para ello se usaron ratones VDR <sup>-/-</sup> y ratones	Se observó que dichos ratones generaban RI acompañada de una activación en la expresión de FOXO1. El tratamiento con 1,25-dihidroxitamina D redujo la expresión de FOXO1, demostrándose así la relación.	Los resultados muestran el papel de FOXO1 como diana molecular de la vitamina D y su relación con la resistencia a la insulina. Este trabajo servirá como base para otros ECCA que investiguen la utilidad del tratamiento con VitD3 en la prevención de la diabetes.	A1b
Higher serum 25(OH)D level is associated with decreased risk of impairment of glucose homeostasis: data from Southwest China	Li et al.	2018	Estudio de cohortes prospectivo	Se reclutaron 1514 sujetos con prediabetes de entre 25 y 65 años. 47.6% tenían déficit y 32.2% insuficiencia de 25(OH)D.	Se observó una relación inversamente proporcional entre los niveles plasmáticos de 25(OH)D y los niveles de insulina postprandiales (p=0.0007) y el HOMA-IR (p=0.0007). se asociaron niveles bajos de 25(OH)D con mayor riesgo de prediabetes.	Los resultados demuestran una asociación inversa entre los niveles de 25(OH)D y la homeostasis de la glucosa en la población estudiada.	B2b
Glucose metabolism effects of vitamin D in prediabetes: the VitDmet randomized placebo-controlled supplementation study	Tuomainen et al.	2015	Ensayo controlado aleatorizado doble ciego 1:1	Se reclutaron 102 sujetos con prediabetes de los cuales entraron 73 en el estudio tras los criterios de exclusión. Se les asignaron 3 grupos aleatoriamente: control, tratamiento con 1600UI o 3200UI de vitamina D3 al día durante 5 meses. 68 completaron el estudio.	El único cambio significativo en el metabolismo de la glucosa observado entre ambos grupos fue un aumento de la glucosa plasmática a los 120min (p <sub>K-W</sub> =0.030 y p <sub>J-T</sub> =0.021). 25(OH)D de 57,7 a 85,4nmol/L y de 58,1 a 103,1 nmol/L en el grupo tratado con 1600UI/d y el grupo tratado con 3200UI/d respectivamente.	La suplementación con vitD3 en sujetos con prediabetes no mejora la homeostasis de la glucosa.	A1b
Inadequacy of vitamin D nutritional status in individuals with metabolic unhealthy obesity phenotype: the relevance of insulin resistance	Cordeiro et al.	2020	Estudio de cohortes prospectivo	Se reclutaron 232 sujetos con obesidad (IMC > 35), de los cuales el 76% tenía un fenotipo MUHO (obeso metabólicamente insano)	En el grupo MUHO el déficit de vitamina D era mayor (p=0.011) y se relaciona negativa y significativamente con los valores de insulina (p=0.007) y HOMA-IR (p=0.005).	La prevalencia del VDD fue mayor en el grupo MUHO y que este dato se correlaciona con una mayor resistencia a la insulina. Se necesitan mas estudios para establecer el mecanismo.	B2b

Insulin secretion and sensitivity in healthy adults with low vitamin D are not affected by high-dose ergocalciferol administration: a randomized controlled trial	Mitchell et al.	2015	Ensayo controlado aleatorizado doble ciego 1:1	Se reclutaron 97 sujetos sanos con edades comprendidas entre los 18-45 años. Se les administró 50000U/semana de ergocalciferol o placebo durante 12 semanas. Ambos grupos recibieron 1000-1500mg de calcio. 90 completaron el estudio.	No hubo diferencias significativas en el HOMA-IR ( $p=0.90$ ), insulina y glucosa basal ( $p=0.85$ y $p=0.69$ ). Tampoco se encontró relación en el análisis pos hoc. 25(OH)D $43 \pm 12$ ng/mL.	No se produce una mejoría en los parámetros metabólicos tras aumentar las concentraciones séricas de 25(OH)	A1b
Investigation of vitamin D status and its correlation with insulin resistance in a Chinese population	Han et al.	2017	Estudio de cohortes prospectivo	Se reclutaron 7200 sujetos. Al aplicar los criterios de exclusión quedaron 6597. Se dividió a los participantes en 4 grupos en función de sus niveles de 25(OH)D	Tras el ajuste de factores de confusión se observó que los niveles séricos de vitamina D se relacionaban significativamente con el HOMA-IR especialmente entre los pacientes con sobrepeso y los que tienen prediabetes.	Se observó que dicha población tenía VDD y que además este se correlaciona negativamente con el HOMA-IR en sujetos con prediabetes y con sobrepeso, especialmente durante el invierno.	B2b
The effect of vitamin D supplementation on the glycemic control of pre-diabetic Qatari patients in a randomized control trial	Al Thani et al.	2019	Ensayo controlado aleatorizado 1:1	Se reclutaron 209 sujetos con prediabetes y con hipovitaminosis. Se trató con 30000UI semanales de vitamina D3 o placebo durante 6 meses. 132 completaron el estudio.	La insulina en ayunas disminuyó pero sin significancia estadística ( $p=0.11$ ). El HOMA-IR no mostró disminución significativa ( $p=0.45$ ) tras ajustar factores de confusión. El índice insulinogénico ( $p=0.19$ ) ni el de disposición ( $p=0.93$ ) difirieron entre grupos. 25(OH)D $14,9$ ng/mL ( $37,5$ nmol/L)	En base a los resultados obtenidos, la suplementación con colecalciferol no mejora la resistencia ni sensibilidad a la insulina en pacientes con prediabetes y VDD.	A1b
The effects of vitamin D supplementation on metabolic and oxidative stress markers in patients with type 2 diabetes: a 6-month follow up randomized controlled study	Cojic et al.	2021	Ensayo clínico aleatorizado sin control	Se reclutaron 560 sujetos diabéticos de los cuales 130 consintieron participar. Los participantes con déficit tomaron 50000UI D3/semana los 3 primeros meses y luego 14000UI/semana otros 3 meses. Los sujetos que no tenían déficit tomaron 14000UI/semana durante 6 meses. 95 finalizaron el estudio	Se vio disminución significativa entre grupos en la Hb1Ac ( $p=0.017$ ) tras 6M. El efecto en el HOMA-IR no fue estadísticamente significativo.	La dosis propuesta de vitD3 si consigue mejorar los niveles de Hb1Ac tras la intervención aunque no se observa efecto en la resistencia a la insulina.	A1b

Vitamin D 20.000UI per week for five years does not prevent progression from prediabetes to diabetes.	Jorde et al.	2016	Ensayo clínico controlado aleatorizado doble ciego 1:1	Se reclutaron 511 sujetos adultos con prediabetes. Se trató con 20000UI colecalciferol a la semana durante 5 años. 458 participantes finalizaron el estudio.	103/256 sujetos tratados con vitamina D desarrollaron diabetes, sin diferencia significativa entre grupos. La Hb1Ac, glucosa e insulina plasmáticas permanecieron sin diferencias. 25(OH)D 60nmol/L	La suplementación con VitD3 no previene el desarrollo de diabetes al no mejorar la RI.	A1b
Vitamin D deficiency causes insulin resistance by provoking oxidative stress in hepatocytes.	Tao et al.	2017	Ensayo clínico in vitro controlado.	Se silenció la enzima 1 $\alpha$ (OH)ase en hepatocitos L02 humanos, para simular el déficit de vitamina, comparándolo con control.	Los hepatocitos con enzima silenciada disminuyeron la expresión de GLUT-4. Además, la expresión de SOD aumentó en estos hepatocitos, provocándose daño oxidativo en estas células.	Los resultados sugieren que la RI causada por VDD está relacionada con un daño oxidativo presente en los hepatocitos L02.	A1b
Vitamin D receptor overexpression in $\beta$ -cells ameliorates diabetes in mice.	Morró et al.	2020	Ensayo clínico aleatorizado controlado en modelos animales	Se utilizaron ratones transgénicos con sobreexpresión del gen Igf2. Además se les indujo diabetes y se les alimentó ad libitum con una dieta chow.	Se observó en ellos una disminución de la expresión del VDR en las células $\beta$ pancreáticas. Además, esta expresión de VDR se relacionó inversamente con los niveles de glucosa en ayunas.	Los resultados sugieren que correctos niveles de VDR en los hepatocitos protegen y aumentan la capacidad funcional de estas células.	A1b
Vitamin D supplementation and prevention of type 2 diabetes.	Pittas et al.	2019	Ensayo controlado aleatorizado doble ciego 1:1	Se reclutó un total de 2423 sujetos con prediabetes y se les trató con placebo o 4000UI/d Vit D3. Se les siguió durante 2 años y medio. 342 abandonaron el estudio.	Tras el estudio debutaron con diabetes 293 pacientes en el grupo de vit D y 323 en el grupo control. Se obtuvo un cociente de riesgo de vit D3 vs placebo de 0.88 ( $p=0.12$ ). 25(OH)D de 27,7 a 54,3 ng/mL.	La suplementación con colecalciferol no disminuye el riesgo de padecer diabetes en personas prediabéticas.	A1b
Vitamin D supplementation has no effect on insulin sensitivity or secretion in vitamin D-deficient, overweight, or obese adults: a randomized placebo-controlled trial.	Mousa et al.	2017	Ensayo clínico controlado aleatorizado doble ciego 1:1	Se reclutaron 65 sujetos adultos con sobrepeso u obesidad y déficit de vitamina D. Se trató con un bolo de 100000UI en 2cp + 4000UI/d en 4 cp o con placebo durante 16 semanas. 54 completaron el estudio.	sin diferencias significativas en insulinemias y glucemias basales ni en SI ( $p>0.9$ ). ( $p>0.9$ )* 25(OH)D de 31,4 $\pm$ 12, 6 a 88,4 $\pm$ 21 nmol/L.	Los resultados muestran que la suplementación con colecalciferol no tiene efectos positivos en la sensibilidad a la insulina ni en su secreción.	A1b



Vitamin D supplementation improves insulin resistance in type 2 diabetes subjects in Lagos, Nigeria	Anyanwu et al.	2016	Ensayo clínico controlado aleatorizado 1:1	Se reclutaron 42 sujetos entre 35-65 con DM2 no insulino dependientes e hipovitaminosis. Se trató con placebo o 3000UI de vitamina D durante 12 semanas. 33 finalizaron el estudio.	El tratamiento mejoró las glucemias basales ( $p=0.03$ ) pero No hubo cambios significativos en la Hb1Ac. Además, en el grupo tratado el control glucémico mejoró considerablemente con respecto al control ( $p<0.05$ ). 25(OH)D de $6,9\pm 0.9$ a $7,3\pm 0.86$ ng/L	Los resultados muestran que la suplementación con colecalciferol en pacientes diabéticos con mal control glucémico permite la mejora de dicho control.	A1b
Vitamin D supplementation in overweight/obese Asian Indian women with prediabetes reduces glycemic measures and truncal subcutaneous fat: a 78-week randomized placebo-controlled trial (PREVENT-WIN-trial)	Bhatt et al.	2020	Ensayo clínico controlado aleatorizado 1:1	Se reclutaron 121 mujeres obesas o con sobrepeso entre 20 y 60 años con prediabetes y déficit de vitamina D. Se usaron dosis de 60000UI vitamina D a la semana. El ensayo duró 6 meses. Ambos grupos recibieron carbonato cálcico.	La glucemia en ayunas ( $p=0.04$ ) así como la glucemia a las 2H tras SOG ( $p=0.002$ ) disminuyeron significativamente con respecto al grupo control en el análisis durante el control. También se observó una disminución en la Hb1Ac ( $p=0.05$ ), sin embargo no se encontraron diferencias significativas en el HOMA-IR al finalizar el estudio ( $p=0.1$ ). Alcanzan 25(OH) > 75nmol/L el 55, 74%.	Los resultados muestran que la suplementación en esta población produjo una reducción significativa en la glucemia basal y posprandial tras, SOG así como en la Hb1Ac tras el periodo de intervención..	A1b
Vitamin D switches BAF complexes to protect $\beta$ cells	Wei et al.	2018	Ensayo clínico aleatorizado controlado en modelos animales	Se estudió la expresión de VDR y su importancia como modulador de la inflamación y la supervivencia de las células $\beta$ pancreáticas de ratones	Se observó que VDR cumple un papel fundamental en la supervivencia de los hepatocitos frente al estrés. Así mismo, los ratones que carecían de VDR presentaron mayor tinción de los islotes para proinsulina (un marcador de estrés y disfunción de las células $\beta$ ).	Conocer el papel de VDR va a permitir utilizar esta vitamina como nueva herramienta terapéutica en el tratamiento de la DM2 al limitar el daño celular gracias a la reprogramación genómica de los complejos BAF y PBAF.	A1b
Vitamin deficiency and insulin resistance in nondiabetic obese patients	Cigerli et al.	2016	Estudio epidemiológico caso-control	Se reclutaron 304 sujetos con obesidad con prediabetes y 150 sujetos normopeso en el grupo control.	Los niveles de vitamina D se correlacionan negativamente con la insulina ( $p=0.004$ ) y el HOMA-IR ( $p=0.007$ )	Se produjo un aumento en la prevalencia de déficits vitamínicos (VitD3) en población con prediabetes y obesidad, por lo que en estos pacientes se debe sopesar la suplementación.	B2b

Tabla 8: presentación del análisis de los resultados seleccionados tras su lectura crítica.

Elaboración propia.