

Cortés Berdonces M, Jódar Gimeno E

Departamento de Endocrinología y Nutrición Clínica - Hospital Universitario Ruber Juan Bravo - Quirón Salud Pozuelo - Universidad Europea de Madrid (España)

## Vitamina D y enfermedades endocrinas

DOI: <http://dx.doi.org/10.4321/S1889-836X2017000200006>

Correspondencia: Esteban Jódar Gimeno - Hospital Universitario Ruber Juan Bravo - C/Juan Bravo 49 - 28006 Madrid (España)

Correo electrónico: [esteban.jodar@quironsalud.es](mailto:esteban.jodar@quironsalud.es)

### Diabetes mellitus tipo 2

En los años 70 se empieza a hablar del vínculo entre vitamina D y diabetes (DM) con estudios que sugerían la relación entre ésta, la resistencia a la insulina y la secreción de insulina<sup>1</sup>. Diversos estudios sugieren que la vitamina D estimula la secreción de insulina y disminuye la resistencia a la misma<sup>2-5</sup> y se correlaciona con la intolerancia a glucosa, hiperglucemia en ayunas y la diabetes mellitus tipo 2 (DM2)<sup>6</sup>.

En el caso de la DM2, se han publicado múltiples estudios de casos y controles y de cohortes donde se analiza la relación entre déficit de vitamina D y la incidencia de DM2 con resultados discordantes, por lo que en 2013 Song *et al.* realizan un meta-análisis para evaluar la fuerza y la forma de la asociación entre los niveles de 25 hidroxico-lecalciferol (25HCC) y la incidencia de DM2<sup>7</sup>. En este metaanálisis se incluyen un total de 21 estudios prospectivos con una población de 76.220 sujetos y una incidencia de DM2 de 4.996 casos.

Comparando los niveles más altos con los más bajos, el riesgo relativo de desarrollar DM2 fue 0,62 (IC95% 0,54-0,70); los niveles más altos de 25HCC estaban relacionados con menor riesgo de diabetes independientemente del sexo, tiempo de seguimiento en el estudio, tamaño de la muestra, criterios diagnósticos de diabetes o método de análisis de la vitamina D. Esta relación inversa se mantenía, aunque se veía atenuada, al ajustar por adiposidad y otros parámetros metabólicos relacionados con la obesidad. Este descenso del riesgo era más evidente a partir de niveles de 25HCC mayores de 20 ng/ml. En este mismo metaanálisis se observó que cada incremento de 4 ng/ml en los niveles de 25HCC se asociaba a un descenso del riesgo de DM2 del 4%.

Posteriormente, en enero de 2017, se publica una revisión sistemática que incluye los estudios del metaanálisis de Song y otros estudios posteriores<sup>8</sup>. El riesgo relativo para la DM2 fue de 0,77 (IC 95% 0,72-0,82) cuando se compararon los sujetos con niveles de 20-30 ng/ml de 25HCC frente a los niveles más bajos de vitamina D. Esta asociación inversa entre

vitamina D y riesgo de DM2 presentaba una curva en U, con un nadir en 65 ng/ml, concentración que se asociaba al riesgo relativo más bajo.

Concordante con estos resultados, otros meta-análisis como el de Parker *et al.*<sup>9</sup> o el de Forouhi *et al.*<sup>10</sup>, encuentran la misma correlación. En este último, el riesgo relativo de DM2 comparando los cuartiles más altos y bajos de 25HCC fue de 0,59 (0,52-0,67), con una baja heterogeneidad [I (2)=2,7%, p=0,42] entre los 11 estudios incluidos hasta 2012.

En este punto es esencial conocer si este aumento del riesgo de diabetes se puede revertir suplementando con vitamina D. Es importante conocer el beneficio en la población general así como en subgrupos de edades, género, etnias... y evaluar el efecto de diferentes dosis de suplementación. Hasta la fecha no disponemos de ningún ensayo de intervención de gran tamaño y a largo plazo que cumpla con estos criterios y que facilite por lo tanto resultados definitivos.

El estudio RECORD es un ensayo clínico aleatorizado donde los pacientes recibían 800 UI/día de vitamina D, 1.000 mg de calcio, ambos fármacos o placebo. En este estudio se evaluó la incidencia de diabetes entre los distintos grupos, pero este fue un objetivo secundario del estudio (el objetivo primario fue la tasa de fracturas). Se encontró una reducción del riesgo relativo de DM del 33% en los pacientes suplementados pero no fue estadísticamente significativo<sup>11</sup>. En el estudio WHI (*Women's Health Initiative Calcium/Vitamin D Trial*) 33.951 mujeres fueron aleatorizadas a 400 UI de vitamina D o placebo durante 7 años, monitorizando el inicio de diabetes. No se observaron beneficios estadísticamente significativos<sup>12</sup>. La posible explicación, para que en este gran ensayo no se encontraran efectos beneficiosos, es la baja dosis de vitamina D administrada (lo que también se sugiere por la falta de efecto en fracturas y las dificultades en adherencia).

Otros estudios incluyen un número de pacientes menor y tampoco han demostrado reducir la incidencia de DM2. Mitri *et al.* realizan un metaanálisis con 11 ensayos clínicos aleatorizados y otro

con 8 estudios observacionales. El realizado con estudios observacionales concluye que los individuos con una ingestión de vitamina D mayor de 500 UI/día presentaban un descenso del riesgo de DM2 de un 13% frente a la ingesta de menos de 200 UI/día. En el meta-análisis de ensayos clínicos aleatorizados encuentran que la suplementación con vitamina D no muestra ningún efecto beneficioso en las medidas de glucemia entre personas con tolerancia normal a la glucosa pero sí presenta un beneficio en personas con intolerancia a glucosa o insulinoresistencia basal<sup>13</sup>.

En conclusión, existe suficiente evidencia científica que asocia un mayor riesgo de diabetes en personas con déficit de vitamina D existiendo además suficiente plausibilidad biológica; sin embargo, el efecto de la suplementación con vitamina D en la prevención de diabetes no se ha conseguido demostrar a día de hoy.

### Diabetes mellitus tipo 1

Existen evidencias sobre la relación entre la vitamina D y las patologías autoinmunes. Sabemos que hay receptores de vitamina D tanto en la célula beta como en el sistema inmune. Estudios llevados a cabo en modelos animales demuestran que el déficit severo de vitamina D aumenta el riesgo de desarrollar DM1<sup>14</sup>.

En vivo, un estudio en 8 adultos sanos llevado a cabo por el grupo de Holick, demostró que la suplementación con vitamina D regula la expresión de 291 genes en leucocitos que interfieren en más de 160 vías ligadas a cáncer, enfermedades cardiovasculares y enfermedades autoinmunes. Este estudio demuestra que la vitamina D es un importante inmunomodulador tanto de la respuesta innata como adaptativa<sup>15</sup>. Múltiples estudios observacionales han relacionado los niveles de vitamina D y enfermedades autoinmunes como la diabetes *mellitus* tipo 1<sup>16-22</sup> pero hasta ahora los estudios clínicos de intervención para prevención de DM1 usando vitamina D o 1,25DHCC son contradictorios.

Un metaanálisis publicado en 2008 de 5 estudios observacionales encontró un riesgo de DM1 significativamente menor en niños que habían sido suplementados con vitamina D frente a los que no tomaron suplementos (odds ratio conjunta 0,71, IC95% 0,60-0,84)<sup>23</sup>. Sin embargo los estudios disponibles en pacientes con DM1 o LADA (diabetes autoinmune latente del adulto) de reciente comienzo no han demostrado mejoría en niveles de péptido C o en la preservación de la célula beta<sup>24,25</sup>.

Al igual que ocurre con la diabetes *mellitus* tipo 2, no disponemos de ensayos clínicos controlados y aleatorizados con diseño adecuado que respondan a la cuestión de si la suplementación con vitamina D tiene un papel terapéutico en prevención o tratamiento de la diabetes *mellitus* tipo 1.

### Enfermedad tiroidea autoinmune

Con menos evidencia científica algunos estudios observacionales han relacionado el déficit de vitamina D con la enfermedad tiroidea autoinmune,

tanto la enfermedad de Graves-Basedow como la tiroiditis de Hashimoto. Un meta-análisis realizado en base a estos estudios ha demostrado que los niveles de vitamina D eran más bajos en personas con enfermedad tiroidea autoinmune que en controles sanos<sup>26</sup>. En cuanto a estudios de intervención, los resultados nuevamente no muestran un efecto claro, en algún caso se ha visto reducción de los niveles de anticuerpos en pacientes suplementados con 1000 UI/día de vitamina D3, pero sin cambios en la función tiroidea con respecto a controles<sup>27</sup>. Aún estamos lejos de obtener estudios definitivos que evalúen el papel de la suplementación con vitamina D en personas con enfermedad tiroidea autoinmune.

### Hiperparatiroidismo primario

Es frecuente el déficit de vitamina D en pacientes con hiperparatiroidismo primario (HPTP) y existen datos que nos indican que la presentación clínica del HPTP es más severa en pacientes con niveles bajos de vitamina D<sup>28</sup>. Este déficit de vitamina D se ha asociado con mayores niveles de PTH que descienden tras suplementación sin riesgo de empeorar la hipercalcemia ni la hipercalciuria<sup>29,30</sup>. Así mismo se ha relacionado con cifras más altas de calcio y fosfatasa alcalina, menores niveles de fosfato en plasma, menor densidad ósea en cadera y tercio distal de radio, enfermedad ósea más severa y por tanto mayor riesgo de síndrome de hueso hambriente tras paratiroidectomía<sup>31</sup>. Por tanto es importante en estos pacientes realizar una corrección de este déficit para mantener la suficiencia.

### Obesidad

Existe una asociación inversa de los niveles séricos de 25OHD y el índice de masa corporal (IMC), lo que asocia la obesidad con el déficit de vitamina D<sup>32</sup>. En España se ha demostrado esta correlación negativa también en niños menores de 15 años, donde la prevalencia de hipovitaminosis D era significativamente mayor en los grupos de obesidad severa (81,1%) y obesidad (68,2%) que en los niños con sobrepeso (55%) o normopeso (58,1%)<sup>33</sup>.

Se plantea la duda de en qué sentido se establece esta asociación, si es la obesidad la que produce un déficit de vitamina D, si es el déficit el que influye en el desarrollo de obesidad o ambas cosas. Teniendo en cuenta que la vitamina D es liposoluble, es posible que el tejido adiposo secuestre la vitamina D y disminuya su biodisponibilidad<sup>32,34</sup>. El déficit de vitamina D por otro lado puede producir una disfunción del tejido adiposo, habiéndose reportado una correlación negativa entre los niveles de 25HCC y los de leptina así como los de insulina<sup>35</sup>. El sustrato biológico es la existencia de receptores de vitamina D y de la 1 $\alpha$  hidrolasa en el tejido adiposo humano; además los preadipocitos y los adipocitos diferenciados responden a calcitriol u hormona D activa y se ha probado que esta vitamina D aumenta la adipogénesis y regula el crecimiento y remodelación del tejido adiposo<sup>36</sup>.

**Conflicto de intereses:** Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

### Bibliografía

- Norman AW, Frankel JB, Heldt AM, Grodsky GM. Vitamin D deficiency inhibits pancreatic secretion of insulin. *Science*. 1980;(209):823-5.
- Chiu KC, Chu A, Go VL, Saad F. Hypovitaminosis D is associated with insulin resistance and  $\beta$  cell dysfunction. *Am J Clin Nutr*. 2004;79(5):820-5.
- Lind L, Heanni A, Lithell H, Hvarfner A, Seorensen OH, Ljunghall S. Vitamin D is related to blood pressure and other cardiovascular risk factors in middle-aged men. *Am J Hypertens*. 1995;8:894-901.
- Boucher BJ, Mannan N, Noonan K, Hales CN, Evans SJ. Glucose intolerance and impairment of insulin secretion in relation to vitamin D efficiency in east London Asians. *Diabetologia*. 1995;38:1239-45.
- Boucher BJ, John WG, Noonan K. Hypovitaminosis D is associated with insulin resistance and beta cell dysfunction. *Am J Clin Nutr*. 2004;(80):1666.
- Wimalawansa SJ. Associations of vitamin D with insulin resistance, obesity, type 2 diabetes, and metabolic syndrome. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2016 Sep 20. pii: S0960-0760(16)30253-9. doi: 10.1016/j.jsbmb.2016.09.017.
- Song Y, Wang L, Pittas AG. Blood 25-hydroxy vitamin D levels and incident type 2 diabetes: A meta-analysis of prospective studies. *Diabetes Care*. 2013;36:1422-28.
- Ekmekcioglu C, Haluza D, Kundi M. 25-Hydroxyvitamin D Status and Risk for Colorectal Cancer and Type 2 Diabetes Mellitus: A Systematic Review and Meta-Analysis of Epidemiological Studies. *Int. J. Environ. Res. Public Health*. 2017 Jan 28;14(2). pii: E127. doi: 10.3390/ijerph14020127.
- Parker J, Hashmia O, Dutton , Mavrodaris , Stranges , Kandala NB, et al. Levels of vitamin D and cardiometabolic disorders: Systematic review and meta-analysis. *Maturitas*. 2010;65(3):225-36.
- Forouhi NG, Ye Z, Rickard AP, Khaw KT, Luben R, Langenberg C, et al. Circulating 25-hydroxyvitamin D concentration and the risk of type 2 diabetes: results from the European Prospective Investigation into Cancer (EPIC)-Norfolk cohort and updated meta-analysis of prospective studies. *Diabetologia*. 2012;55:2173-82.
- Avenell A, Cook JA, MacLennan GS, McPherson GC. Vitamin D supplementation and type 2 diabetes: a substudy of a randomised placebo-controlled trial in older people (RECORD trial, ISRCTN51647438). *Age Ageing*. 2009;38:606-9.
- de Boer IH, Tinker LF, Connelly S, Curb JD, Howard BV, Kestenbaum B, et al. Calcium plus vitamin D supplementation and the risk of incident diabetes in the Women's Health Initiative. *Diabetes Care*. 2008;31:701-7.
- Mitri J, Muraru MD, Pittas AG. Vitamin D and type 2 diabetes: a systematic review. *Eur J Clin Nutr*. 2011; 65(9):1005-15.
- Giulietti A, Gysemans C, Stoffels D, Van Etten E, Decallone B, Overbergh L, et al. Vitamin D deficiency in early life accelerates type 1 diabetes in non-obese diabetic mice. *Diabetologia*. 2004;47:451-62.
- Hosseini-nezhad A, Spira A, Holick MF. Influence of Vitamin D Status and Vitamin D3 Supplementation on Genome Wide Expression of White Blood Cells: A Randomized Double-Blind Clinical Trial. *PLoS ONE*. 2013;8(3):e58725.
- EURODIAB Study Group. Vitamin D supplement in early childhood and risk for type I (insulin-dependent) diabetes mellitus. *Diabetologia*. 1999;42:51-4.
- Borkar VV, Devidayal V, Verma S, Bhalla AK. Low level of vitamin D in North Indian children with newly diagnosed type 1 diabetes. *Pediatric Diabetes*. 2010; 11:345-50.
- Pozzilli P, Manfrini S, Crinò A, Picardi A, Leomanni C, Cherubini V, et al. Low levels of 25-hydroxyvitamin D3 and 1,25-dihydroxyvitamin D3 in patients with newly diagnosed type 1 diabetes. *Hormone and Metabolic Research*. 2005;37:680-3.
- Littorin B, Blom P, Schölin A, Arnqvist HJ, Blohmè G, Bolinder J, et al. Lower levels of plasma 25-Hydroxyvitamin D among young adults at diagnosis of autoimmune type 1 diabetes compared with control subjects: results from the nationwide Diabetes Incidence Study in Sweden (DISS). *Diabetologia*. 2006; 49:2847-52.
- Cooper JD, Smyth DJ, Walker NM, Stevens H, Burren OS, Wallace C, et al. Inherited variation in vitamin D genes is associated with predisposition to autoimmune disease type 1 diabetes. *Diabetes*. 2011;60:1624-31.
- Svoren BM, Volkeneing LK, Wood JR, Laffel LM. Significant vitamin D deficiency in youth with type 1 diabetes mellitus. *J Pediatrics*. 2009;154:132-4.
- Frederiksen BN, Kroehl M, Fingerlin TE, Wong R, Steck AK, Rewers M, et al. Association between vitamin D metabolism gene polymorphisms and risks of islet autoimmunity and progression to type 1 diabetes: the diabetes autoimmunity study in the young (DAISY). *J Clin Endocrinol Metab*. 2013;98:1845-51.
- Zipitis CS, Akobeng AK. Vitamin D supplementation in early childhood and risk of type 1 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Arch Dis Child*. 2008; 93(6):512-7.
- Pitocco D, Crino A, di Stasio E, Manfrini S, Guglielmi C, Spera S. The effects of calcitriol and nicotinamide on residual pancreatic beta-cell function in patients with recent-onset Type 1 diabetes. *Diabetes Med*. 2006; 23(8):920-3.
- Walter M, Kupper T, Adler K, Foersch J, Bonifacio E, Ziegler AG. No effect of the 1 alpha-hydroxyvitamin D3 on beta-cell residual function and insulin requirement in adults with new onset type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 2010;33(7):1443-8.
- Wang J, Lv S, Chen G, Gao C, He J, Zhong H. Meta-analysis of the association between vitamin D and autoimmune thyroid disease. *Nutrients*. 2015; 7(4):2485-98.
- Simsek Y, Cakır I, Yetmiş M, Dizdar OS, Baspınar O, Gökay F. Effects of Vitamin D treatment on thyroid autoimmunity. *J Res Med Sci*. 2016;18(21):85.
- Silverberg SJ. Vitamin D deficiency and primary hyperparathyroidism. *J Bone Miner Res*. 2007 Dec;22 Suppl 2:V100-4. doi: 10.1359/jbmr.07s202.
- Grey A, Lucas J, Horne A, Gamble G, Davidson JS. Vitamin D repletion in patients with primary hyperparathyroidism and coexistent vitamin D insufficiency. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005;90:2122-6.
- Holick MF, Binkley NC, Schoff-Ferrari HA, Gordon CM, Hanley DA, Heaney RP, et al. Evaluation, Treatment, and Prevention of Vitamin D Deficiency: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;93(7):1911-30.
- Khan AA, Hanley DA, Rizzoli R, Bollerslev J, Young J, Rejnmark L, et al. Primary hyperparathyroidism: review and recommendations on evaluation, diagnosis, and management. A Canadian and international consensus. *Osteoporos Int*. 2011;28:1-19.
- Wortsman J, Matsuoka LY, Chen TC, Lu Z, Holick MF. Decreased bioavailability of vitamin D in obesity. *Am J Clin Nutr*. 2000;72:690-3.
- Durá-Travé T T, Gallinas-Victoriano F, Chueca-Guindulain MJ, Berrade-Zubiri S. Prevalence of hypovitaminosis D and associated factors in obese Spanish children. *Nutr Diabetes*. 2017 Mar 13;7(3):e248. doi: 10.1038/nutd.2016.50.
- Parikh SJ, Edelman M, Uwaifo GI. The relationship between obesity and serum 1,25-dihydroxy vitamin D concentrations in healthy adults. *J Clin Endocrinol Metabol*. 2004;89:1196-9.
- Stokic E, Kupusinac A, Tomic-Naglic D. Vitamin D and dysfunctional adipose tissue in obesity. *Angiology*. 2014; 66:613-8.
- Nimitphong H, Holick MF, Fried SK, Lee MJ. 25-hydroxyvitamin D3 and 1,25-dihydroxyvitamin D3 promote the differentiation of human subcutaneous preadipocytes. *Plos One*. 2012;7(12).