

Revisión



## “La Vitamina D prevendría la diabetes”

**MANSUR JL<sup>1\*</sup>**<sup>1</sup>Centro de Endocrinología y Osteoporosis La Plata. Buenos Aires. Argentina.

### INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido: 28 de marzo de 2021

Revisión: 20 de abril de 2021

Aceptado: 27 de abril de 2021

Palabras clave:

Vitamina D  
prediabetes  
diabetes

### RESUMEN

El déficit de Vitamina D sería un factor de riesgo para diabetes tipo 2, ya que existe asociación clara entre ambas situaciones y se ha planteado si la suplementación podría disminuir el riesgo de diabetes. Numerosos ensayos, horizontales y longitudinales, han reportado consistentes asociaciones inversas entre el nivel de 25(OH)Vit D y el riesgo de diabetes. Estudios de cohortes mostraron que las categorías con menor Vitamina D tenían un riesgo mucho mayor de pasar a diabetes. Dos grandes estudios con suplementación con Vitamina D en pacientes con prediabetes no resultaron positivos, el Tromso y el D2D. Pero en este último un análisis post hoc en el subgrupo que tenía menos de 12 ng/ml demostró un HR de 0.38 contra placebo. Dos nuevos meta-análisis mostraron prevención en los pacientes no obesos: 0.73 para Zhang y 0.68 para Barbarawi. Finalmente, el nuevo re análisis del 2D2 evaluó el promedio de sus dosajes anuales intra-estudio. Tomando como referencia al grupo con 20 a 30 ng/ml, el riesgo de desarrollar diabetes en los suplementados fue 0.48 para el grupo con promedio entre 40 y 50 ng/ml y de 0.29 si lo tenían en más de 50 ng/ml, concluyendo que la suplementación que mantenga un valor mayor de 40 ng/ml es prometedora para reducir el riesgo de diabetes en adultos con prediabetes. En conclusión, la asociación entre deficiencia de Vitamina D y numerosas patologías está claramente demostrada, pero recién en los últimos años van emergiendo estudios de suplementación contra placebo que demuestran beneficio. Es posible que niveles umbrales mayores a los necesarios para mantener adecuado el metabolismo fosfocálcico sean necesarios para prevenir o tratar otras enfermedades como diabetes, infecciones y enfermedades autoinmunes.

\*Autor para correspondencia: joseluismansur@yahoo.com.ar

---

## ABSTRACT

---

**Keywords:**

Vitamin D  
prediabetes  
diabetes

Vitamin D deficiency is a risk factor for type 2 diabetes, since there is a clear association between both situations and it has been considered whether supplementation could reduce the risk of diabetes. Numerous horizontal and longitudinal trials have reported consistent inverse associations between the 25(OH)Vit D level and the risk of diabetes. Cohort studies showed that the categories with the lowest Vitamin D had a much higher risk of progressing to diabetes. Two large trials with Vitamin D supplementation in patients with prediabetes were not positive, Tromso and D2D. But in the latter a post hoc analysis in the subgroup that had less than 12 ng/ml showed a HR of 0.38 against placebo. Two new meta-analyses showed prevention in non-obese patients: 0.73 for Zhang and 0.68 for Barbarawi. Finally, the new re-analysis of 2D2 evaluated the average of its annual intra-study dosages. Taking the group with 20 to 30 ng/ml as a reference, the risk of developing diabetes in those supplemented was 0.48 for the group with an average between 40 and 50 ng/ml and 0.29 if they had it in more than 50 ng/ml, concluding that supplementation that maintains a value above 40 ng/ml is promising to reduce the risk of diabetes in adults with prediabetes. In conclusion, the association between Vitamin D deficiency and numerous pathologies is clearly demonstrated, but it is only in recent years that supplementation studies against placebo have emerged that show benefit. It is possible that threshold levels higher than those necessary to maintain adequate phosphocalcic metabolism are necessary to prevent or treat other diseases such as diabetes, infections and autoimmune diseases.

---



---

## INTRODUCCIÓN

Se ha considerado que los sujetos con Prediabetes progresan a Diabetes en un 5-10% por año<sup>(1)</sup>, y es sabido que los cambios en el estilo de vida y disminución de peso podrían disminuir ese riesgo. En la última década el déficit de Vitamina D emergió como un factor de riesgo para diabetes tipo 2, ya que existe asociación clara entre ambas situaciones y se ha planteado si la suplementación podría disminuir el riesgo de diabetes<sup>(2-3)</sup>.

Los mecanismos por los cuales el status de Vitamina D influye en el metabolismo de la glucosa se han ido explicitando, e incluyen acciones directas e indirectas sobre las células beta y sobre la insulino resistencia<sup>(4-5)</sup>. Las acciones directas sobre las células beta son aumentando la activación del gen de la insulina para su síntesis, y las indirectas modificando el flujo de calcio transmembrana (que es fundamental para la secreción de insulina) y regulando la Calbindina, proteína citosólica que regula la secreción estimulada por la despolarización celular. Las acciones directas sobre la insulinoresistencia son aumentando la expresión de los receptores de insulina y de los receptores PPAR implicados en la regulación del metabolismo de los ácidos grasos, y las indirectas regulando el flujo de calcio transmembrana, por efecto antiapoptótico, y a través de la inhibición del sistema Renina-Angiotensina, ya que la Angiotensina II inhibe la acción de la insulina disminuyendo la

captación de glucosa.

Muchas patologías se asocian claramente a déficit de Vitamina D (esclerosis múltiple, cáncer de mama y de colon, enfermedad inflamatoria intestinal, afecciones autoinmunes, etc) pero no está claro todavía si la administración de la Vitamina D podría prevenir o disminuir la gravedad de alguna de estas afecciones.

Analizaremos los estudios observacionales y los trabajos de suplementación sobre el paso de prediabetes a diabetes, los meta-análisis y finalmente el re análisis de uno de los estudios de suplementación (D2D) que consideramos que ayuda a aclarar este tema.

## DESARROLLO

### Estudios observacionales

Numerosos estudios, horizontales y longitudinales, han reportado consistentes asociaciones inversas entre el nivel de 25(OH)Vit D y el riesgo de diabetes. Un meta-análisis disponible sobre 21 cohortes y 76.220 participantes encontró una disminución de riesgo del 38 % para diabetes incidental en la categoría de mayor nivel comparado con la de menor<sup>(6)</sup>. Otro estudio de 16 cohortes comparando cuartiles encontró que el menor tenía un riesgo 50 % mayor de diabetes comparado con el mayor<sup>(7)</sup>. Finalmente, en otro estudio de 22 cohortes se concluyó

---

que por cada 10 ng/ml menos de 25(OH)Vit D existía un riesgo de diabetes incidental 30 % mayor<sup>(8)</sup>. Como analiza Pittas en su reciente revisión<sup>(9)</sup>, cuando divide a los sujetos en categorías según su valor sérico de Vitamina D, los grupos de mayor nivel tiene dosajes entre 25 y 30 ng/ml (y tienen menor riesgo de pasar a diabetes), y los de menor nivel tienen entre 10 y 15 ng/ml. De esta forma quedaba claro que no hay datos si un nivel mayor de 30 ng/ml puede otorgar aún mayor protección. Sin embargo, existen otras evidencias de que el nivel de corte deseable para prevenir patologías podría ser mayor. Park publicó en 2018 los resultados de la cohorte de Rancho Virginia, en California<sup>(10)</sup>. Estos sujetos son los que tienen el mayor nivel de 25(OH)Vit D publicado en la bibliografía: 42 ng/ml en los hombres y 39 ng/ml en mujeres, debido a la mayor exposición al Sol de los participantes. Fueron seguidos por 12 años 903 adultos sin diabetes ni prediabetes, de edad promedio de 74 años. Se transformaron en diabéticos 47 y en prediabéticos 337. Un nivel de 25(OH)Vit D mayor de 30 ng/ml se asoció a menor riesgo de diabetes: comparando con los de menos de 30 ng/ml, los sujetos entre 30 y 39 ng/ml tuvieron un HR de 0.31, entre 40 y 49 ng/ml un HR de 0.29, y los de más de 50 ng/ml un HR de 0.19.

#### Estudios con suplementación en pacientes con prediabetes.

Se han publicado resultados de varios estudios con suplementación contra placebo. ¿Cuáles son los problemas de la mayoría de esos estudios? 1) en qué población se realizaron (deficientes o población general)? 2) que régimen y que dosis de tratamiento se usó? 3) estaba claramente definido el objetivo? 4) la duración del estudio fue suficiente? 5) fue un número suficientemente grande de sujetos?

Una vez descartados estudios por estas falencias (pocos pacientes, dosis de 400 UI/día, duración menor a 1 año), merecen comentarse dos estudios: Tromsø<sup>(11)</sup> y D2D<sup>(12)</sup>, dos meta análisis y la nueva interpretación del estudio D2D que cambia la historia del tema. 1-El estudio Tromsø<sup>(11)</sup>. Incluyó 511 adultos con prediabetes (definida por glucemia basal 108–125 mg/dl; o post carga 2 horas entre 140–199 mg/dl) que recibieron 20 000 UI de Vitamina D3 semanal (promediando 2857 UI/d) o placebo. El nivel basal pasó de 24 ng/ml a 44,1 ng/ml en el grupo suplementado, y tenían menos 20 ng/ml al ingreso el 68 % de los participantes. Luego de 2,5 años pasaron a diabetes 103 pacientes del grupo Vitamina D y 112 del grupo placebo. El riesgo no fue menor en el grupo con Vitamina D (HR 0.90; [CI]: 0.69–1.18). 2-El estudio D2D, de Pittas y cols<sup>(12)</sup>, incluyó 2423 adultos con al menos 2 estos criterios glucémicos de prediabetes: glucemia en ayunas entre 100-124 mg/dl, glucemia a las 2 hs de TTOG entre 140 y 199 mg/dl, o Hb A1C entre 5,7 y 6,4 %. El esquema fue 4.000 UI/día de Vitamina D3 vs placebo, y la prevención fue no significativa (HR: 0.88 p=0.12 CI:0.75-1.04), incluso en el subgrupo que tenía menos de 20 ng/ml de basal. La 25(OH)Vit D basal era 28 ng/mL (8 ng/ml más que el nivel que pide el Institute of Medicine o IOM) y un 78% de los participantes tenía un nivel mayor de 20 ng/ml. Se alcanzó un valor promedio de 54 ng/ml en el grupo suplementado. Agregaron en el comentario que un análisis post hoc en el

subgrupo que tenía menos de 12 ng/ml demostró un HR de 0.38 (CI: 0.18–0.80; p = 0.023) contra placebo (previno un 62%) pero que no habían planeado estudiar a ese subgrupo cuando diseñaron el estudio. Nuestra carta de lectores cuestionando estas conclusiones y sugiriendo que la conclusión debería haber sido que no prevenía el paso a la diabetes en los sujetos sin déficit, fue publicada por el New England Journal of Medicine<sup>(13)</sup> y los autores admitieron que la observación era correcta.

#### Meta-análisis.

En el 2020 se publicaron dos meta análisis sobre el tema (si la suplementación prevenía o no el paso de prediabetes a diabetes), el trabajo de Zhang con 8 estudios(14), y en el de Barbarawi con nueve<sup>(15)</sup> (siete eran los mismos, incluyendo al D2D de Pittas); la conclusión de ambos fue similar: en los no obesos la suplementación disminuyó el riesgo de pasar a ser diabético, RR 0.73 CI 0.57–0.92 para Zhang, y 0.68 CI 0.53-0.89 para Barbarawi si excluía a los dos trabajos con dosis menores de 1.000 UI/día.

#### Re análisis del D2D

Un re análisis del estudio D2D publicado ahora en Diabetes Care (Dawson Hughes y cols) se realizó con una metodología estadística distinta<sup>(16)</sup>. Los dividieron en 4 grupos de acuerdo al promedio de sus niveles de Vitaminas D anuales intra estudio: menor de 20, 20-30, 30-40, 40-50 y mayor de 50 ng/ml, y se tomó como referencia para comparar al grupo 20 a 30 ng/ml. Se analizó de esta manera a todos los pacientes, al grupo suplementado y al grupo placebo. El resultado en los suplementados fue un riesgo de desarrollar diabetes de 0.48 (CI 0.20-0.80) para los que mantuvieron un promedio de 25(OH)Vit D entre 40 y 50 ng/ml, y de 0.29 (CI 0.17-0.50) si estuvieron por encima de 50 ng/ml, comparados con el grupo entre 20 y 30 ng/ml. Concluyen que la suplementación con Vit D que mantenga un valor mayor de 40 ng/ml es prometedora para reducir el riesgo de diabetes en adultos con prediabetes.

#### ¿Qué nos deja este estudio?

1. Ver como un re-análisis por otros métodos puede brindar resultados muy distintos.
2. La confirmación de qué para efectos “no clásicos” existen distintos umbrales de 25(OH)Vit D en sangre. Recién quedó más claro con los estudios de infección respiratoria que un valor mayor de 38 o 40 ng/ml podía ser preventivo. Y este año aplicado para COVID-19.
3. Es de suponer que a mediano plazo quede más en claro que otras patologías (autoinmunes, esclerosis múltiple, EPOC, Crohn y colitis ulcerosa, quizás Parkinson, autismo, bronquiolitis, pre eclampsia) también se puedan prevenir y/o tratar con dosis altas de Vitamina D y niveles séricos mayores a 40 ng/ml.

## CONCLUSIONES

La asociación entre deficiencia de Vit D y numerosas patologías está claramente confirmada, pero recién ahora aparecen estudios y meta-análisis de RCT contra placebo que empiezan a mostrar que los sujetos que reciben Vit D tienen mejor evolución en alguna patología no ósea. En primer término, el meta-análisis de Martineau que demostró menor incidencia de nueva infección respiratoria en sujetos con déficit que recibían Vit D<sup>(17)</sup>. Ahora surge evidencia por los meta-análisis citados<sup>(15-16)</sup> de que el paso de prediabetes a diabetes puede ser prevenido. El nuevo análisis del estudio D2D agrega un nuevo dato, ya que sabíamos que el valor “deseable” de 25(OH)Vit D fue cambiando a lo largo del tiempo a medida que se evaluaron distintas patologías: para raquitismo es 10 ng/ml, para prevención de osteoporosis es 20 o 30 ng/ml según interpretación de IOM o de Endocrine Society respectivamente, y ahora es posible que mayores valores de corte sean necesarios para prevenir o tratar enfermedades no clásicas<sup>(18)</sup>. De esta manera, distintos escalones indicarían niveles deseables para estas afecciones (Figura 1).

**Figura 1.** (Mansur JL. Vitamina D, sus acciones “no clásicas” y su utilidad en la pandemia del COVID-19. Rev Nefrol Dial Traspl. 2020; 40:330-40)



Dr. José L. Mansur, octubre 2020

En conclusión, pareciera que la chance de pasaje de prediabetes a diabetes es menor si se tiene un nivel de 25(OH)Vit D suficiente, aunque no esté todavía claro si existe un valor de corte, y si es superior a 30 o a 40 ng/ml.

## BIBLIOGRAFIA

1. Knowler WC, Crandall JP. Pharmacologic randomized clinical trials in prevention of type 2 diabetes. *Curr Diab Rep.* 2019; 19:154.
2. Lu L, Bennett DA, Millwood IY, et al. Association of vitamin D with risk of type 2 diabetes: a Mendelian randomisation study in European and Chinese adults. *PLoS Med.* 2018; 15(5):e100256.
3. Pittas AG, Lau J, Hu FB, Dawson-Hughes B. The role of vitamin D and calcium in type 2 diabetes. A systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007; 92:2017–2029.
4. Harinarayan CV. Vitamin D and diabetes mellitus. *Hormones (Athens).* 2014; 13:163-81.
5. Mathieu C. Vitamin D and diabetes: Where do we stand? *Diabetes Res Clin Pract.* 2015; 108:201-9.
6. Song Y, Wang L, Pittas AG, et al. Blood 25-hydroxy vitamin D levels and incident type 2 diabetes: a meta-analysis of prospective studies. *Diabetes Care.* 2013; 36:1422-8.
7. Afzal S, Bojesen SE, Nordestgaard BG. Low 25-hydroxyvitamin D and risk of type 2 diabetes: a prospective cohort study and metaanalysis. *Clin Chem.* 2013; 59:381-91.
8. Ye Z, Sharp SJ, Burgess S, et al. InterAct Consortium. Association between circulating 25-hydroxyvitamin D and incident type 2 diabetes: a mendelian randomisation study. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2015; 3:35-42.
9. Pittas AG, Jorde R, Kawahara T, Dawson-Hughes B. Vitamin D Supplementation for Prevention of Type 2 Diabetes Mellitus: To D or Not to D? *J Clin Endocrinol Metab.* 2020; 105:3721-33.
10. Park SK, Garland CF, Gorham ED, BuDoff L, Barrett-Connor E. Plasma 25-hydroxyvitamin D concentration and risk of type 2 diabetes and pre-diabetes: 12-year cohort study. *PLoS One.* 2018; 13:e0193070.
11. Jorde R, Sollid ST, Svartberg J, et al. Vitamin D 20,000 IU per week for five years does not prevent progression from prediabetes to diabetes. *J Clin Endocrinol Metab.* 2016; 101:1647–55.
12. Pittas AG, Dawson-Hughes B, Sheehan P, et al.; D2d Research Group. Vitamin D supplementation and prevention of type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2019; 381:520-30.
13. Mansur JL. Vitamin D Supplementation and Prevention of Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2019; 381:1785.
14. Zhang Y, Tan H, Tang J, Li J, Chong W, Hai Y, Feng Y, Dade Lunsford L, Xu P, Jia D, Fang F. Effects of Vitamin D Supplementation on Prevention of Type 2 Diabetes in Patients With Prediabetes: A Systematic Review and Meta-analysis. *Diabetes Care* 2020; 43:1650–8.
15. Barbarawi M, Zayed Y, Barbarawi O, Bala A, Alabdouh A, Gakhal I, Rizk F, Alkasasbeh M, Bachuwa G, Manson JE. Effect of Vitamin D Supplementation on the Incidence of Diabetes Mellitus. *J Clin Endocrinol Metab.* 2020; 105:dgaa335.
16. Dawson-Hughes B, Staten MA, Knowler WC, Nelson J, Vickery EM, LeBlanc ES, Neff LM, Park J, Pittas AG; D2d Research Group. Intratrial Exposure to Vitamin D and New-

---

Onset Diabetes Among Adults With Prediabetes: A Secondary Analysis From the Vitamin D and Type 2 Diabetes (D2d) Study. *Diabetes Care*. 2020; 43:2916-22.

17. **Martineau AR, Jolliffe DA, Hooper RL, Greenberg L, Aloia JF, Bergman P, Dubnov-Raz G, Esposito S, Ganmaa D, Ginde AA, Goodall EC, Grant CC, Griffiths CJ, Janssens W, Laaksi I, Manaseki-Holland S, Mauger D, Murdoch DR, Neale R, Rees JR, Simpson S Jr, Stelmach I, Kumar GT, Urashima M, Camargo CA Jr.** Vitamin D supplementation to prevent acute respiratory tract infections: systematic review and meta-analysis of individual participant data. *BMJ*. 2017; 15;356:i6583.
  18. **Mansur JL.** Vitamina D, sus acciones “no clásicas” y su utilidad en la pandemia del COVID-19. *Rev Nefrol Dial Traspl*. 2020; 40:330-40.
-