



Alba Casellas Comallonga

Investigadora del Centro de Investigación Biomédica en Red (CIBER)
 Centro de Biotecnología Animal y Terapia Génica (CBATEG), Universitat Autònoma de Barcelona (UAB)
 Profesora Asociada de la Universitat de Vic, Universitat Central de Catalunya (UVic-UCC)



Papel de la Vitamina D en la célula beta.

Luces y sombras

La vitamina D (calciferol), a diferencia de otras vitaminas, es principalmente producida por el propio cuerpo, concretamente en la piel y gracias a la acción de la luz solar.

Principalmente, existen 2 formas distintas de vitamina D: la vitamina D₂ (ergocalciferol), presente en levaduras, hongos y algunas plantas, y la vitamina D₃ (colecalfiferol), presente en alto porcentaje en el pescado azul y los huevos. Aunque una dieta equilibrada es una fuente de vitamina D, el 80-90% de la vitamina D presente en el organismo proviene de la transformación del 7-dehidroxi-colesterol. Como se ha comentado anteriormente, esta transformación tiene lugar en la piel y gracias a la acción de los rayos UVB al tomar el sol. La vitamina D obtenida de la dieta o producida en la piel no es activa y necesita madurar para que pueda ejercer sus funciones. Las distintas formas inmaduras de vitamina D (la D₂ o D₃) deben primero

transformarse en calcidiol (25-OH-D₃) en el hígado, para seguidamente transformarse a su forma activa denominada calcitriol (1,25(OH)₂-D₃) en su paso por el riñón. La forma inmadura calcidiol, la producida en el hígado, puede estar circulando en la sangre varios días, a diferencia de la producida en el riñón cuya vida media es solo de unas horas. Por este motivo los niveles séricos de la forma calcidiol, producida en el hígado son un reflejo del estado nutricional de vitamina D en un sujeto.

La organización mundial de la salud (OMS) destaca que un 40% de la población europea presenta deficiencia de vitamina D y un 13% una insuficiencia severa (1). La deficiencia de Vitamina D está asociada a un mayor riesgo de padecer múltiples enfermedades y trastornos de la salud, como enfermedades crónicas inflamatorias, alergias, cáncer, infecciones, trastornos mentales, enferme-

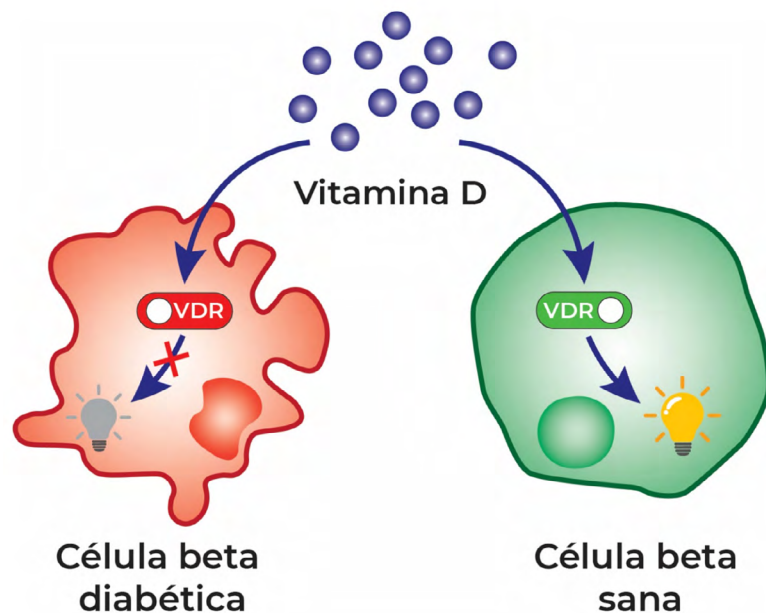
dades neurodegenerativas y enfermedades autoinmunes. Asimismo, la deficiencia de vitamina D se ha asociado con la diabetes, tanto en individuos con diabetes tipo 1 como en sujetos con resistencia a la insulina y/o diabetes tipo 2. Además, la prevalencia de diabetes y el déficit de vitamina D han aumentado en paralelo, a nivel mundial, en los últimos años. Este déficit puede ser resultado tanto de una exposición solar deficiente como de una dieta inadecuada.

La vitamina D para ejercer sus acciones debe unirse a su receptor llamado VDR. VDR es la puerta de entrada a la célula y el interruptor para que la vitamina D produzca todos sus efectos beneficiosos.

Así pues, tan importante es que los niveles de vitamina D sean los adecuados, como que su receptor VDR esté disponible. De hecho, alteraciones como son las mutaciones en el receptor VDR se han asociado a un mayor riesgo de padecer diabetes tipo 2 en distintas poblaciones. Asimismo, pequeñas variaciones de secuencia (SNPs) en el gen VDR también se han relacionado con un mayor riesgo de presentar diabetes tipo 1.

Se ha planteado la hipótesis de que la vitamina D podría tener un rol protector en la diabetes. En el proceso diabético juegan un papel principal las células productoras de insulina, las células beta pancreáticas. Su muerte o su pérdida de función son las principales causas de la aparición de diabetes. Concretamente, la diabetes tipo 1 es el resultado de la pérdida de las células beta pancreáticas debida a la destrucción selectiva de estas células por un ataque autoinmunitario. Se sabe que la vitamina D tiene capacidades inmunomoduladoras e inmunosupresoras, como por ejemplo inducir la producción de proteínas anti-inflamatorias y la inhibición de las pro-inflamatorias (2). Estudios en modelos animales de diabetes tipo 1 tratados con vitamina D revelan un efecto protector de la vitamina D frente al desarrollo de la diabetes gracias a su capacidad inmunoprotectora. No obstante, los resultados obtenidos en ensayos clínicos en pacientes con diabetes tipo 1, tratados con vitamina D, han sido limitados y poco

FIGURA 1. La vitamina D no puede dar luz a sus acciones debido que su interruptor, el receptor VDR, está disminuido en las células beta diabéticas.



LA VITAMINA D PARA EJERCER SUS ACCIONES DEBE UNIRSE A SU RECEPTOR LLAMADO VDR. VDR ES LA PUERTA DE ENTRADA A LA CÉLULA Y EL INTERRUPTOR PARA QUE LA VITAMINA D PRODUZCA TODOS SUS EFECTOS BENEFICIOSOS

prometedores. Por otro lado, a la vitamina D se le conocen propiedades que mejoran la sensibilidad a la insulina (3), aumentando directamente la estimulación del transporte de glucosa mediado por esta hormona. Igualmente, gracias a su capacidad inmunomoduladora e inmunosupresora (2), podría reducir de forma indirecta la respuesta inflamatoria, una de las causas del desarrollo de la resistencia a la insulina y de la diabetes tipo 2 (3).

Todas estas acciones beneficiosas de la vitamina D son posibles gracias a la presencia de VDR en una multitud de tipos celulares. Así pues, VDR que está presente también en las células beta pancreáticas podría jugar un papel importante en la funcionalidad y su- >>



LOS DATOS OBTENIDOS DE ESTUDIOS CLÍNICOS SOBRE LA EFICACIA DE LOS TRATAMIENTOS CON SUPLEMENTOS DE VITAMINA D PARA LA DIABETES SON CONTROVERTIDOS. MIENTRAS QUE ALGUNOS DATOS REVELAN EFECTOS BENEFICIOSOS DE LA SUPLEMENTACIÓN CON VITAMINA D SOBRE EL METABOLISMO DE LA GLUCOSA, OTROS NO MUESTRAN EFECTO ALGUNO

» pervivencia de estas células. Parece claro que el receptor VDR da **luz** a las acciones de la vitamina D en las células beta, pero aún hay algunas **sombras** sobre qué papel juega y cómo puede influir en la protección contra el desarrollo de la diabetes. De hecho, estudios en cultivos de islotes de rata demuestran que la síntesis y liberación de insulina pueden mejorarse mediante el tratamiento con altas dosis de vitamina D (4). Además, ratones con ausencia de VDR presentan intolerancia a la glucosa y secreción deficiente de insulina, lo que sugiere que VDR es un factor clave en la función de las células beta (5).

Así pues, la pregunta que podríamos hacernos es *¿Podrían estar disminuidos los niveles de VDR en los islotes de individuos*

diabéticos y en consecuencia contribuir al proceso diabético? En el laboratorio, el análisis de islotes pancreáticos procedentes de ratones modelos de diabetes tipo 1 y diabetes tipo 2, revela que hay una reducción de la cantidad de VDR disponible en los ratones diabéticos comparado con sus hermanos sanos (6). Incluso, se ha observado que la cantidad de VDR presente en el islote correlaciona de forma inversamente proporcional con la glucemia y con la evolución de la enfermedad. Por consiguiente, se podría especular que esta reducción contribuye significativamente al proceso diabético. Una estrategia para esclarecer esta hipótesis ha sido mantener niveles elevados de VDR en las células beta pancreáticas durante la diabetes. Para ello se han generado ratones transgénicos que presentan producción sostenida de VDR en sus células beta. Esta estrategia ha demostrado que la sobreproducción de VDR protege a estos ratones frente al desarrollo de diabetes inducida experimentalmente. Parece ser que los niveles mantenidos de VDR en las células beta permiten preservar la funcionalidad y la supervivencia del islote frente a un proceso diabético. Estos son datos experimentales obtenidos en el laboratorio utilizando ratones como modelo, pero la pregunta es *¿Pasará lo mismo en los islotes humanos?*

Los datos obtenidos de estudios clínicos sobre la eficacia de los tratamientos con suplementos de vitamina D para la diabetes son controvertidos. Mientras que algunos datos revelan efectos beneficiosos de la suplementación con vitamina D sobre el metabolismo de la glucosa (7), otros no muestran efecto alguno (8). A su vez, los resultados de la suplementación con vitamina D pueden estar influenciados por factores como el estado basal de vitamina D del paciente, la variabilidad en las dosis y las variantes de vitamina D utilizadas, la duración de la intervención o la heterogeneidad de los pacientes (9). También se ha sugerido que la variación genética de VDR puede influir en los efectos metabólicos de los tratamientos con suplementos de vitamina D para la diabetes tipo 2 (10). Con

el fin de responder a la pregunta anterior, el análisis de islotes procedentes de pacientes diabéticos tipo 2 en dos poblaciones distintas, revela que los niveles de VDR son menores en los islotes de los sujetos diabéticos comparado con los niveles de los sujetos sanos (6), confirmando lo que se ha observado experimentalmente en ratones diabéticos. Así pues, según todos estos datos, los niveles de VDR en los islotes tendrían gran relevancia para el correcto funcionamiento y protección de la célula beta durante el proceso diabético.

Como se ha comentado, hay muchas sombras sobre la efectividad real de los tratamientos con suplementos de vitamina D. Estas sombras podrían disiparse gracias a la luz de estos datos que indican que los niveles de VDR, el interruptor para que la vitamina D pueda ejercer sus efectos, están disminuidos en sujetos con diabetes. Confirmando la importancia de la premisa que tan importante es que los niveles de vitamina D sean los adecuados, como que su receptor (VDR) esté disponible. Esto podría afectar a la efectividad de los tratamientos con suplementos de vitamina D y al menos en parte explicar la variabilidad observada en los datos existentes.

Para finalizar, aunque existen ya muchas evidencias de los beneficios de la vitamina D para la diabetes, es necesario profundizar y conocer los mecanismos que están involucrados en este proceso. Por todo ello, centrándonos en el efecto sobre el islote, se abren muchas preguntas que en el futuro se deberán responder, cómo: *¿cuál es el mecanismo específico que hace que VDR disminuya en los islotes diabéticos?*, Si ocurre esto en los islotes *¿qué sucede en otros tipos celulares que también son importantes en el control de la glucemia?*, *¿Qué vías claves para la funcionalidad de la célula beta están reguladas por VDR?* Igualmente, sería interesante y de gran importancia saber cómo se podría evitar la pérdida o disminución de VDR en los islotes y del mismo modo como restablecer los niveles idóneos de VDR para evitar el proceso diabético tal y como se ha observado de forma experimental en animales de laboratorio (6). **D**

MUCHAS SON LAS PREGUNTAS, QUE CUANDO PUEDAN SER RESPONDIDAS PODRÁN APORTAR LUZ A LAS SOMBRAS QUE SE CIERNEN SOBRE LA CONTROVERTIDA VITAMINA D.

BIBLIOGRAFÍA

1. Amrein K, Scherkl M, Hoffmann M, Neuwersch-Sommeregger S, Köstenberger M, Tmava Berisha A, et al. Vitamin D deficiency 2.0: an update on the current status worldwide. *European Journal of Clinical Nutrition*. 2020 Nov;74(11):1498–513.
2. Baeke F, Takiishi T, Korf H, Gysemans C, Mathieu C. Vitamin D: modulator of the immune system. *Current Opinion in Pharmacology*. 2010 Aug 1;10(4):482–96.
3. Sung C-C, Liao M-T, Lu K-C, Wu C-C. Role of Vitamin D in Insulin Resistance [Internet]. *BioMed Research International*. 2012 [cited 2018 Mar 1]. Available from: <https://www.hindawi.com/journals/bmri/2012/634195/>
4. Takiishi T, Gysemans C, Bouillon R, Mathieu C. Vitamin D and Diabetes. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America*. 2010 Jun 1;39(2):419–46.
5. Zeitze U, Weber K, Soegiarto DW, Wolf E, Balling R, Erben RG. Impaired insulin secretory capacity in mice lacking a functional vitamin D receptor. *The FASEB Journal*. 2003 Mar;17(3):509–11.
6. Morró M, Vilà L, Franckhauser S, Mallol C, Elias G, Ferré T, et al. Vitamin D Receptor Overexpression in β -Cells Ameliorates Diabetes in Mice. *Diabetes*. 2020 May;69(5):927–39.
7. Mathieu C. Vitamin D and diabetes: Where do we stand? *Diabetes Res Clin Pract*. 2015 May;108(2):201–9.
8. 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, ISRCTN 51647438). *Age and Ageing*. 2009 Sep 1;38(5):606–9.
9. Santos RKF, Brandão-Lima PN, Tete RMDD, Freire ARS, Pires LV. Vitamin D ratio and glycaemic control in individuals with type 2 diabetes mellitus: A systematic review. *Diabetes/Metabolism Research and Reviews*. 2018;34(3):e2969.
10. Al-Daghri NM, Mohammed AK, Al-Attas OS, Ansari MGA, Wani K, Hussain SD, et al. Vitamin D Receptor Gene Polymorphisms Modify Cardiometabolic Response to Vitamin D Supplementation in T2DM Patients. *Sci Rep*. 2017 Aug 15;7(1):1–10.