

Vitamina D como terapia coadyuvante en la diabetes tipo 1

D bitamina 1. motako diabetesean lagungarri den therapian

T. Durá Travé

Profesor de Pediatría. Universidad de Navarra.

INTRODUCCIÓN

La diabetes mellitus tipo 1 (DMT1) es una de las enfermedades autoinmunes crónicas más comunes en niños y adolescentes como consecuencia de la destrucción autoinmune de las células β de los islotes pancreáticos de Langerhans, que conlleva una deficiencia absoluta de insulina y, en consecuencia, una dependencia permanente de insulina exógena⁽¹⁾. Se trata de una enfermedad multifactorial cuya destrucción selectiva de las células β parece deberse a una interacción entre una predisposición genética (HLA-DR3-DQ2, HLA-DR4-DQ8 o ambos) y factores ambientales⁽²⁾. Las infecciones virales se han considerado los factores ambientales más importantes en el inicio del proceso de destrucción autoinmune de las células β . Aunque no existe un “virus de la diabetes” específico, se han asociado con la DMT1 diversos agente virales (rubéola, parotiditis, sarampión, varicela-zóster, enterovirus, adenovirus, rotavirus, Coxsackies, citomegalovirus, parvovirus B19, Epstein-Barr, etc.) que inducirían una respuesta autoinmune como resultado de un fenómeno de mimetismo molecular⁽³⁾. Su diagnóstico clínico suele estar precedido por un largo periodo silente (prediabetes) caracterizado por lesiones histológicas específicas (insulitis autoinmune) y la presencia secuencial de autoanticuerpos frente a las células β (IAA, ICA, GAD65, anti-IA2 y ZnT8) predictivos de la enfermedad sintomática cuya aparición tendrá lugar cuando la mayoría de las células β pancreáticas hayan sido irreversiblemente dañadas⁽⁴⁾.

La vitamina D está considerada una hormona pleiotrópica que ejerce una amplia variedad de efectos extraesqueléticos mediante su interacción con un factor de transcripción nuclear o receptor de vitamina D y su posterior unión a secuencias específicas de ADN, regulando la expresión de un número considerable de genes codificantes (alrededor del 5-10% del genoma humano total) implicados en múltiples procesos fisiológicos, incluyendo la regulación de la inmunidad innata y adaptativa. El efecto inmunomodulador de la vitamina D se basaría en su capacidad para modificar la transcripción génica e inducir tolerancia inmunitaria y, en

consecuencia, disminuir la respuesta inflamatoria⁽⁵⁾. La mayoría de las células del organismo, incluyendo las células inmunitarias y las células β pancreáticas, contienen receptores de vitamina D, lo que sugiere la posibilidad de que el estatus de la vitamina D pudiera influir en la patogénesis de la DMT1⁽⁶⁻⁹⁾. Asimismo, evoca que la deficiencia de vitamina D podría ser un factor ambiental importante en el desarrollo de DMT1 y que la suplementación de vitamina D como terapia coadyuvante podría desempeñar un papel relevante en la reducción del riesgo de padecer el proceso autoinmune en la DMT1⁽⁹⁻¹⁷⁾.

SUPLEMENTOS DE VITAMINA D EN LA DIABETES MELLITUS TIPO 1

Estudios experimentales han demostrado efectos protectores de la vitamina D contra la autoinmunidad de los islotes pancreáticos y la destrucción progresiva de las células β : la administración de calcitriol y/o análogos previenen la insulitis autoinmune y, por tanto, la diabetes, especialmente cuando el ataque inmunitario a las células β se encuentra en sus primeras fases⁽¹⁸⁾. Sin embargo, la suplementación con vitamina D en niños/adolescentes con DMT1 establecida (duración de la enfermedad > 12 meses) no muestra efectos protectores sobre la función de las células β pancreáticas o el control glucémico⁽¹⁹⁻²¹⁾.

La eficacia de la vitamina D para detener o revertir la autoinmunidad de los islotes pancreáticos observada en estudios preclínicos ha impulsado estudios de intervención que evidencian resultados clínicos beneficiosos tras la administración de diferentes formas de vitamina D o análogos, como terapia coadyuvante a la insulino terapia, en pacientes con DMT1. En la Tabla I se muestran algunos estudios de intervención realizados en niños/adolescentes con DMT1 de reciente diagnóstico que dieron como resultado una conservación significativa de la función residual de las células β pancreáticas y una mejora del control glucémico.

Colecalciferol (vitamina D3)

Diversos estudios de intervención han demostrado los efectos beneficiosos de la

TABLA I. TERAPIA COADYUVANTE CON VITAMINA D Y ANÁLOGOS EN NIÑOS/ADOLESCENTES CON DMT1 DE RECIENTE DIAGNÓSTICO.

Autor	Tipo de suplementación	Resultados
Gabbay et al., 2012 (23)	Colecalciferol (2.000 UI/día durante 18 meses)	- Disminución de los niveles de Hb1Ac - Disminución de los títulos de autoanticuerpos - Aumento del péptido C post-estimulación - Aumento porcentual de T reguladores
Ataie-Jafari et al., 2013 (33)	Alfacalcidol (0,25 µg/12 horas durante 6 meses)	Aumento del péptido C post-estimulación
Federico et al., 2014 (29)	Calcidiol (10-30 µg/día durante 12 meses)	- Disminución de los requerimientos de insulina - Estabilidad de los niveles de péptido C en ayunas - Inhibición de anticuerpos GAD-65
Treiber et al., 2015 (23)	Colecalciferol (70 UI/kg/día durante 12 meses)	- Disminución de los niveles de Hb1Ac - Aumento del péptido C post-estimulación - Reducción de la dosis diaria de insulina - Aumento porcentual de T reguladores
Panjiyar et al., 2018 (24)	Colecalciferol (3.000 UI/día durante 12 meses)	- Disminución de los niveles de Hb1Ac - Reducción de las dosis diarias de insulina - Aumento del péptido C post-estimulación
Cadario et al., 2019 (25)	Colecalciferol (1.000 UI/d) más EPA + DHA (50-60 mg/kg/d) durante 12 meses	Disminución de los requerimientos de insulina
Reddy et al., 2022 (26)	Colecalciferol (2.000 UI/día) más lansoprazol (15-30 mg) durante 6 meses	- Disminución de los requerimientos de insulina - Disminución más lenta del péptido C en ayunas
Nwosu et al., 2022 (28)	Ergocalciferol (50.000 UI/semanal durante 2 meses, luego quincenal durante 10 meses)	- Disminución de los requerimientos de insulina - Reducción de citoquinas inflamatorias (TNF-α)
Pinheiro et al., 2023 (27)	Colecalciferol (5.000 UI/día) más sitagliptina (50 mg/día) durante 12 meses	Mayor duración de la fase de remisión

administración de suplementos de colecalciferol como terapia coadyuvante en niños con DMT1 de reciente diagnóstico en cuanto a la preservación de la función residual de las células β y la mejora del control glucémico. Además, el colecalciferol también parece reducir los títulos de autoanticuerpos y las necesidades diarias de insulina⁽²²⁻²⁴⁾.

Colecalciferol combinado con agentes antiinflamatorios y anti-hiperglucémicos

Varios estudios en niños con DMT1 de nueva aparición han descrito efectos protectores sobre la función de las células β con la administración de colecalciferol, como terapia coadyuvante, en combinación con ácidos grasos poliinsaturados omega-3 (PUFA), lansoprazol o sitagliptina.

Los PUFA omega-3, especialmente el ácido eicosapentaenoico (EPA) y el ácido docosahexaenoico (DHA) tienen propiedades antiinflamatorias. En un estudio de cohortes controlado con placebo en 26 niños con DMT1

de nueva aparición, la combinación de dosis elevadas de colecalciferol (1.000 UI/día) con PUFA omega-3 (EPA + DHA, 50-60 mg/kg/día), como terapia adyuvante, mostró una reducción de las necesidades de insulina después de 12 meses de suplementación. Estos resultados sugieren que esta combinación preservaría la secreción endógena residual de insulina al atenuar la autoinmunidad y contrarrestar la inflamación⁽²⁵⁾. El lansoprazol es un inhibidor de la bomba de protones (IBP) que aumenta los niveles de gastrina, y la gastrina desempeña un papel importante en la regulación de la neogénesis de las células β. En un estudio observacional controlado con placebo de 14 niños con DMT1 de nueva aparición, el tratamiento adyuvante de colecalciferol (2.000 UI/día) con lansoprazol 15 mg (< 30 kg) o 30 mg (> 30 kg) durante 6 meses se asoció con un descenso más lento de la función residual de las células β y con menores necesidades de insulina⁽²⁶⁾. La sitagliptina es un inhibidor de la dipeptidil peptidasa-4 utilizado como

hipoglucemiante. Reduce la secreción de glucagón de las células α, aumenta la secreción de insulina de las células β y puede estimular la proliferación de células β. Un reciente estudio retrospectivo de casos y controles en 46 niños/adolescentes con DMT1 recién diagnosticada demostró que la administración adyuvante de colecalciferol (5.000 UI/día) con sitagliptina (50 mg/día) prolonga significativamente la duración de la fase de remisión clínica gracias a sus propiedades sinérgicas antiinflamatorias e inmunomoduladoras⁽²⁷⁾.

Ergocalciferol (Vitamina D2)

Existen pocos datos sobre la eficacia del ergocalciferol en la DMT1. No obstante, un reciente ensayo aleatorizado y controlado con placebo demostró que la administración, como terapia coadyuvante, de suplementos de ergocalciferol (50.000 UI/semana durante 2 meses, y luego quincenalmente durante 10 meses) en niños y adolescentes con DMT1 recién diagnosticada mejoraba el control glucémico y reducía

la dosis diaria total de insulina y los niveles de la citoquina proinflamatoria TNF- α ⁽²⁸⁾.

Calcidiol (25-Hydroxyvitamina D3)

También hay pocos datos sobre la eficacia de los suplementos de calcidiol como terapia coadyuvante en la DMT1. Una intervención piloto en 15 niños con DMT1 de nueva aparición que recibieron suplementos de calcidiol durante un año mostró una reducción significativa de la reactividad mononuclear frente a GAD-65 junto a una disminución de la dosis diaria de insulina, lo que sugiere un efecto potencialmente conservador de las células β ⁽²⁹⁾.

Calcitriol (1,25-Dihydroxyvitamin D3)

Los estudios sobre la terapia coadyuvante de suplementos de la forma activa de la vitamina D en el tratamiento de la DMT1 de nueva aparición han sido decepcionantes. Dos ensayos aleatorizados controlados con placebo mostraron que la administración de suplementos de calcitriol a una dosis de 0,25 μg /día durante 18 a 24 meses era ineficaz para preservar la función residual de las células β y mejorar el control glucémico en niños y adultos jóvenes con DMT1 de nueva aparición^(30,31). Los resultados negativos podrían deberse bien a las dosis de calcitriol administradas en ambos estudios, o bien a la corta vida media del calcitriol que podría dar lugar a fluctuaciones en su concentración sérica condicionando sus efectos inmunomoduladores sobre las células β .

Alfacalcidol (1 α -hydroxycholecalciferol)

El alfacalcidol es un análogo de la vitamina D que se convierte en calcitriol en el hígado mediante la enzima vitamina D-25-hidroxilasa sin necesidad de hidroxilación renal secundaria. Además, el alfacalcidol actúa como agente antiinflamatorio y mejora la inmunidad celular a través de un aumento del cociente CD4/CD8⁽³²⁾. Pocos estudios han investigado la eficacia del alfacalcidol como terapia adyuvante en la DMT1; sin embargo, un ensayo controlado aleatorizado ha confirmado que el alfacalcidol (a dosis de 0,5 μg /día durante 6 meses) puede preservar de forma segura la función de las células β en niños con DMT1 de reciente diagnóstico⁽³³⁾.

CONCLUSIONES

El efecto protector sobre la función de las células β pancreáticas o el control glucémico de la suplementación con vitamina D parece confirmarse que solo tiene lugar en DMT1 de corta evolución. De hecho, en la edad pediátrica los ensayos clínicos tienen, en el mejor de los casos, un efecto positivo a corto plazo solamente en pacientes con DMT1 de reciente diagnóstico. Las discrepancias en los resultados clínicos se han atribuido a diversas razones, tales como la heterogeneidad en el diseño o la población estudiada, así como a las diferentes formulaciones y dosis de vitamina D utilizadas o a la duración de los distintos ensayos y, en muchos casos, al pequeño tamaño muestral. Pero la debilidad de los estudios de intervención mencionados no radicaría exclusivamente en la heterogeneidad de sus características metodológicas, sino más bien en su relación con la masa funcional o residual de células β en el momento del inicio de la suplementación vitamínica. En realidad los estudios de intervención siempre se han llevado a cabo en la fase clínica de la DMT1, cuando la mayoría de las células β pancreáticas ya han sido irreversiblemente destruidas, mientras que sería deseable poder hacerlo en las primeras etapas del proceso autoinmune (prediabetes).

Por tanto, la terapia coadyuvante de la vitamina D en la DMT1 deberían dirigirse a prevenir la aparición de la enfermedad más que a tratarla una vez ya se ha manifestado clínicamente. Es decir, los esfuerzos de los futuros ensayos clínicos deberían dirigirse principalmente a la obtención de biomarcadores que pudieran detectar la aparición de la insulinitis autoinmune y, en estas circunstancias precisas, iniciar la suplementación con vitamina D o análogos; y, de este modo, intentar ralentizar o prevenir el curso progresivo del proceso autoinmune y, en consecuencia, evitar la fase clínica e irreversible de la enfermedad.

BIBLIOGRAFÍA

1. Atkinson MA, Eisenbarth GS, Michels AW. Type 1 diabetes. *Lancet* 2014; 383: 69-82.

2. Paschou SA, Papadopoulou-Marketou N, Chrousos GP, Kanaka-Gantenbein C. On type 1 diabetes mellitus pathogenesis. *Endocr. Connect.* 2018; 7: 38-46.
3. Zorena K, Michalska M, Kurpas M, Jaskulak M, Murawska A, Rostami S. Environmental factors and the risk of developing type 1 diabetes—Old disease and new data. *Biology* 2022; 11: 608.
4. Infante M, Ricordi C, Sanchez J, Clare-Salzler MJ, Padilla N, Fuenmayor V, et al. Influence of vitamin D on islet autoimmunity and beta-cell function in type 1 diabetes. *Nutrients*. 2019; 11: 2185.
5. Durá-Travé T, Gallinas-Victoriano F. Type 1 diabetes mellitus and vitamin D. *Int J Mol Sci.* 2025; 26: 4593.
6. Marino R, Misra M. Extra-skeletal effects of vitamin D. *Nutrients*. 2019; 11: 1460.
7. Botelho J, Machado V, Proença L, Delgado AS, Mendes JJ. Vitamin D deficiency and oral health: A comprehensive review. *Nutrients*. 2020; 12: 1471.
8. Wu J, Atkins A, Downes M, Wei Z. Vitamin D in diabetes: Uncovering the sunshine hormone's role in glucose metabolism and beyond. *Nutrients*. 2023; 15: 1997.
9. Park CY, Shin S, Han SN. Multifaceted roles of Vitamin D for diabetes: From immunomodulatory functions to metabolic regulations. *Nutrients*. 2024; 16: 3185.
10. Prietl B, Treiber G, Pieber TR, Amrein K. Vitamin D and immune function. *Nutrients*. 2013; 5: 2502-21.
11. Dankers W, Colin EM, van Hamburg JP, Lubberts E. Vitamin D in autoimmunity: Molecular mechanism and therapeutic potential. *Front Immunol.* 2017; 7: 697.
12. Rak K, Bronkowska M. Immunomodulatory effect of vitamin D and its potential role in the prevention and treatment of type 1 diabetes mellitus—A narrative review. *Molecules*. 2018; 24: 53.
13. Cyprian F, Lefkou E, Varoudi K, Girard, G. Immunomodulatory Effects of Vitamin D in Pregnancy and Beyond. *Front Immunol.* 2019; 10: 2739.
14. He LP, Song YX, Zhu T, Gu W, Liu, CW. Progress in the relationship between vitamin D deficiency and the incidence of type 1 diabetes mellitus in children. *J Diabetes Res.* 2022; 2022: 5953562.
15. Gallo D, Baci D, Kustrimovic N, Lanzo N, Patera B, Tanda ML, et al. How does vitamin D affect immune cells crosstalk in autoimmune diseases? *Int J Mol Sci.* 2023; 24: 4689.
16. Ghaseminejad-Raeini A, Ghaderi A, Sharafi A, Nematollahi-Sani B, Moossavi M, Derakhshani A, et al. Immunomodulatory actions of vitamin D in various immune-related disorders: A comprehensive review. *Front Immunol.* 2023; 14: 950465.

17. Galdo-Torres D, Andreu S, Caballero O, Hernández-Ruiz I, Ripa I, Bello-Morales R, et al. Immune modulatory effects of vitamin D on herpesvirus infections. *Int J Mol Sci.* 2025; 26: 1767.
18. Kachapati K, Adams D, Bednar K, Ridgway WM. The non-obese diabetic (NOD) mouse as a model of human type 1 diabetes. *Methods Mol Biol.* 2012; 933: 3-16.
19. Mishra A, Dayal D, Sachdeva N, Attri SV. Effect of 6-months' vitamin D supplementation on residual beta cell function in children with type 1 diabetes: A case control interventional study. *J Pediatr Endocrinol. Metab.* 2016; 29: 395-400.
20. Sharma S, Biswa N, Bethou A, Rajappa M, Kumar S, Vinayagam V. Does vitamin D supplementation improve glycaemic control in children with type 1 diabetes mellitus?—A randomized controlled trial. *J Clin Diagn Res.* 2017; 11: SC15.
21. Perchard R, Magee L, Whatmore A, Ivison F, Murray P, Stevens A. A pilot interventional study to evaluate the impact of cholecalciferol treatment on HbA1c in type 1 diabetes (T1D). *Endocr Connect.* 2017; 6: 225-31.
22. Gabbay MA, Sato MN, Finazzo C, Duarte AJ, Dib SA. Effect of cholecalciferol as adjunctive therapy with insulin on protective immunologic profile and decline of residual β -cell function in new-onset type 1 diabetes mellitus. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2012; 166: 601-7.
23. Treiber G, Prietl B, Fröhlich-Reiterer E, Lechner E.; Ribitsch A. Fritsch, M. Cholecalciferol supplementation improves suppressive capacity of regulatory T-cells in young patients with new-onset type 1 diabetes mellitus—A randomized clinical trial. *Clin Immunol.* 2015; 161: 217-24.
24. Panjiyar RP, Dayal D, Attri SV, Sachdeva N, Sharma R, Bhalla AK. Sustained serum 25-hydroxy-vitamin D concentrations for one year with cholecalciferol supplementation improves glycaemic control and slows the decline of residual β cell function in children with type 1 diabetes. *Pediatr. Endocrinol. Diabetes Metab.* 2018; 2018: 111-7.
25. Cadario F, Pozzi E, Rizzollo S, Stracuzzi M, Beux S, Giorgis A, et al. Vitamin D and ω -3 supplementations in Mediterranean diet during the 1st year of overt type 1 diabetes: A cohort study. *Nutrients.* 2019; 11: 2158.
26. Reddy R, Dayal D, Sachdeva N, Attri, SV, Gupta VK. Combination therapy with lansoprazole and cholecalciferol is associated with a slower decline in residual beta-cell function and lower insulin requirements in children with recent onset type 1 diabetes: Results of a pilot study. *Einstein.* 2022; 20: eAO0149.
27. Pinheiro MM, Pinheiro FMM, de Arruda MM, Beato GM, Verde GACL, Bianchini G, et al. Association between sitagliptin plus vitamin D3 (VIDPP-4i) use and clinical remission in patients with new-onset type 1 diabetes: A retrospective case-control study. *Arch Endocrinol. Metab.* 2023; 67: e000652.
28. Nwosu BU, Parajuli S, Jasmin G, Fleshman J, Sharma RB, Alonso LC, et al. Ergocalciferol in new-onset type 1 diabetes: A randomized controlled trial. *J Endocrine Soc.* 2022; 6: bvab179.
29. Federico G, Focosi D, Marchi B, Randazzo E, De Donno M, Vierucci F. Administering 25-hydroxy-vitamin D3 in vitamin D-deficient young type 1A diabetic patients reduces reactivity against islet autoantigens. *Clin. Nutr.* 2014; 33: 1153-1156.
30. Bizzarri C, Pitocco D, Napoli N, di Stasio E, Maggì D, Manfrini S. No protective effect of calcitriol on beta-cell function in recent-onset type 1 diabetes: The IMDIAB XIII trial. *Diabetes Care.* 2010; 33: 1962-3.
31. Walter M, Kauppper T, Adler K, Foersch J, Bonifacio E, Ziegler AG. No effect of the 1 α ,25-dihydroxyvitamin D3 on beta-cell residual function and insulin requirement in adults with new-onset type 1 diabetes. *Diabetes Care.* 2010; 33: 1443-8.
32. Rizka A, Setiati S, Harimurti K, Sadikin M, Mansur IG. Effect of alfalcidol on inflammatory markers and T cell subsets in elderly with frailty syndrome: A double blind randomized controlled trial. *Acta Med Indones.* 2018; 50: 215-21.
33. Ataie-Jafari A, Loke SC, Rahmat AB, Larijani B, Abbasi F, Leow MK. A randomized placebo-controlled trial of alphacalcidol on the preservation of beta cell function in children with recent onset type 1 diabetes. *Clin Nutr.* 2013; 32: 911-7.