

# TRABAJO DE FIN DE GRADO



---

**Universidad de Valladolid**

FACULTAD DE MEDICINA

Grado en Nutrición Humana y Dietética

## **“Efecto de los niveles de vitamina D en la Diabetes Mellitus tipo 1”**

Autora: Celia Sánchez Centeno

Tutora: Yolanda Bayón Prieto

Valladolid, 18 junio de 2018

# ÍNDICE

<b>INTRODUCCIÓN:</b> .....	<b>4</b>
1. Diabetes mellitus.....	4
2. Vitamina D .....	13
3. Relación de la vitamina D y la diabetes mellitus tipo 1 .....	17
<b>OBJETIVOS DEL ESTUDIO BIBLIOGRÁFICO:</b> .....	<b>18</b>
<b>METODOLOGÍA EMPLEADA:</b> .....	<b>18</b>
<b>RESULTADOS OBTENIDOS:</b> .....	<b>19</b>
1. Niveles de vitamina D en pacientes con DM1 .....	19
2. Efecto de la suplementación con vitamina D en pacientes con DM1.....	24
3. Efecto de los niveles de vitamina D maternos sobre la incidencia de DM1 en sus hijos .....	28
4. Efecto de los niveles de vitamina D en el nacimiento y el desarrollo de DM1 .....	30
<b>DISCUSIÓN:</b> .....	<b>32</b>
<b>CONCLUSIONES:</b> .....	<b>33</b>
<b>REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS Y OTRAS FUENTES CONSULTADAS:</b> .....	<b>34</b>

## ABREVIATURAS:

DM1= Diabetes Mellitus tipo 1

HbA1c= Prueba de hemoglobina glicosilada

FGP= Glucosa plasmática en ayunas

PG de 2h= Glucosa plasmática de 2 horas

OGTT= Prueba de tolerancia oral a la glucosa

OMS= Organización mundial de la salud

ADA= Asociación Americana de Diabetes

DM2= Diabetes mellitus tipo 2

ICA= Anticuerpos contra el islote pancreático

AAI= Anticuerpos antiinsulina

GADA= Anticuerpos contra la descarboxilasa del ácido glutámico

IA2= Anticuerpos contra la tirosinofosfatasa

UVB= Radiación ultravioleta B

Vitamina D= VD

Vitamina D<sub>3</sub>= Colecalciferol

Vitamina D<sub>2</sub>= Ergocalciferol

VDBP= Proteína de unión a la vitamina D/ Vitamin D binding protein

25(OH)D= Calcidiol/ 25-hidroxivitamina D

1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>= Calcitriol/ 1,25-dihidroxivitamina D

VDR= Receptor de la 1,25 dihidroxivitamina D<sub>3</sub>

VDD= Deficiencia de vitamina D

VDI= Insuficiencia de vitamina D

VDS= Suficiencia de vitamina D

PCR= Proteína C reactiva

PTH= Hormona Paratiroidea

## RESUMEN:

En este trabajo se han revisado diferentes estudios relacionados con el efecto de los niveles de la vitamina D en la DM1. La DM1 es una enfermedad autoinmune crónica cuya tasa de incidencia está aumentando constantemente; por lo que resulta de utilidad investigar el papel inmunomodulador que desempeña la vitamina D en estos pacientes. Para ello, se han revisado diferentes trabajos de investigación que estudian la relación entre los niveles séricos de 25(OH)D y la DM1. De este trabajo se puede concluir que existe una asociación entre los niveles bajos de 25(OH)D y el riesgo de padecer DM y que la suplementación con vitamina D ayuda a tener un mejor control de la enfermedad. Por otro lado, no se ha observado una asociación significativa entre los niveles de vitamina D maternos y la incidencia de DM1 en sus hijos.

## PALABRAS CLAVES:

Diabetes mellitus tipo 1 (DM1), vitamina D, 25(OH)D, colecalciferol, función inmune

## ABSTRACT:

This work is a review of different studies related to the effect of vitamin D levels in T1D. T1D is a chronic autoimmune disease whose incidence rate is constantly increasing; so it is useful to investigate the immunomodulatory role played by vitamin D in these patients. To this end, we have reviewed different research articles that study the relationship between serum level of 25(OH)D and T1D. From this work it can be concluded that there is an association between low levels of 25(OH)D and the risk of diabetes mellitus, and that vitamin D supplementation helps in having a better control of the disease. On the other hand, no significant association was observed between maternal vitamin D levels and the incidence of T1D in their children.

## KEY WORDS:

Type 1 diabetes (T1D), vitamin D, 25(OH)D, colecalciferol, immune function

## INTRODUCCIÓN:

### 1. Diabetes mellitus:

#### a) Definición actual:

La diabetes mellitus es una enfermedad crónica que se caracteriza por una hiperglucemia secundaria a una alteración en la secreción de insulina, a una deficiencia en su mecanismo de acción, o a ambas circunstancias. (1)

Según la OMS, la diabetes mellitus describe una enfermedad metabólica de etiología múltiple caracterizada por un aumento mantenido de la glucemia (hiperglucemia crónica) y una alteración del metabolismo de los hidratos de carbono, las grasas y las proteínas causada por: déficit en la secreción de insulina, alteraciones en la acción de la insulina, o ambas. (2) (3)

#### b) Incidencia y prevalencia de la diabetes:

La diabetes mellitus es una enfermedad frecuente, se calcula que en el año 2012, la carga total de mortalidad asociada con la hiperglucemia fue de 3,7 millones de defunciones. Esta cifra comprende 1,5 millones de defunciones causadas directamente por la propia diabetes y 2,2 millones de muertes atribuibles a las enfermedades cardiovasculares, nefropatía crónica y tuberculosis que guardan relación con elevaciones de la glucemia por encima de los valores ideales. Aproximadamente la mitad de las muertes atribuibles a la hiperglucemia tienen lugar antes de los 70 años de edad y según proyecciones de la OMS, la diabetes será la séptima causa de mortalidad en 2030.

A escala mundial, se ha observado a partir de diferentes estudios, que el número de enfermos diabéticos ha aumentado notablemente entre 1980 y 2014. En 1980 se estimaban alrededor de 108 millones de diabéticos. Sin embargo, la OMS calculó que en el año 2014, a nivel mundial, 422 millones de personas mayores de 18 años padecían diabetes (Tabla 1)

Asimismo, la prevalencia de diabetes mellitus también está aumentando. En 1980 se observó que solamente un 4,7% de la población padecía diabetes mientras que en el año 2014 el 8,5% de la población eran diabéticos. (3) (4)

Regiones de la OMS	Prevalencia (%)		Número (millones)	
	1980	2014	1980	2014
Región de África	3.1 %	7.1 %	4	25
Región de las Américas	5 %	8.3 %	18	62
Región del Mediterráneo Oriental	5.9 %	13.7 %	6	43
Región de Europa	5.3 %	7.3 %	33	64
Región de Asia Sudoriental	4.1 %	8.6 %	17	96
Región del Pacífico Occidental	4.4 %	8.4 %	29	131
Total	4.7 %	8.5 %	108	422

Tabla 1. Estimaciones de la prevalencia de la diabetes y del número de personas con la enfermedad. Informe mundial sobre la diabetes (OMS) (3)

A diferencia de lo que ocurre con otras enfermedades crónicas que aparecen también en los primeros años de vida, se ha visto que la incidencia de DM1 es diferente en las distintas poblaciones del mundo. Estas variaciones se pueden explicar por los diferentes factores genéticos y ambientales, además de los distintos estilos de vida de cada población. (5)

c) Criterios diagnósticos:

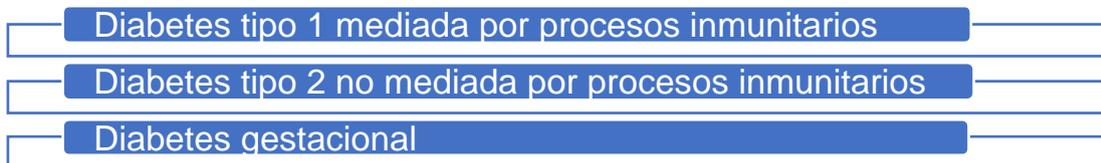
El diagnóstico de la diabetes se basa en los criterios de glucosa en plasma, ya sea glucosa plasmática en ayunas (FPG) o la glucosa plasmática de 2 horas (PG 2 h) durante una prueba de tolerancia oral a la glucosa (OGTT) de 75 g. Por otro lado, también se utiliza la prueba de la hemoglobina glicosilada (HbA1C) que es un marcador que refleja los niveles promedio de glucosa en sangre durante un período de tiempo de 2 a 3 meses. (6)

Glucosa plasmática en ayunas $\geq 126\text{mg/dl}$ ( $79\text{mmol/L}$ ). El ayuno se define como la no ingesta calórica durante al menos 8 horas.
ó
Glucosa plasmática de 2 horas $\geq 200\text{mg/dl}$ ( $11.1\text{mmol/L}$ ) durante la prueba de tolerancia oral a la glucosa. La prueba debe realizarse utilizando una carga de glucosa que contenga el equivalente de 75 g de glucosa anhidra.
ó
HbA1C $\geq 6,5\%$ ( $48\text{ mmol/mol}$ ).
ó
En un paciente con síntomas clásicos de hiperglucemia (polidipsia, poliuria, polifagia, pérdida de peso) o crisis hiperglucémica una glucosa plasmática aleatoria $\geq 200\text{ mg/dl}$ ( $11.1\text{mmol/L}$ ) <ul style="list-style-type: none"> <li>○ En ausencia de hiperglucemia inequívoca, los resultados deben confirmarse repitiendo la prueba.</li> </ul>

Tabla 2. Criterios para el diagnóstico de la diabetes. (7)

d) Clasificación etiológica:

La clasificación de la Diabetes mellitus realizada por el Comité de Expertos de la ADA y la OMS se observa en el Esquema 1. Todas las clases de diabetes tienen en común hiperglucemia atribuida a insuficiencia de insulina o resistencia a la insulina. (1)



Esquema 1. Clasificación de la diabetes

➤ Diabetes mellitus tipo 1:

Consiste en la destrucción de las células  $\beta$ , que generalmente conduce a una deficiencia absoluta de insulina. (7) En este trabajo me centraré más detalladamente en este tipo de diabetes mellitus, en el apartado e.

➤ Diabetes mellitus tipo 2:

Consiste en la pérdida progresiva de secreción de insulina por las células  $\beta$ , con frecuencia en el contexto de resistencia a la insulina. Es la más frecuente, ya que representa al 90-95% de las personas con diabetes. La mayoría de los pacientes con esta forma de diabetes son obesos, y la obesidad en sí misma causa cierto grado de resistencia a la insulina. Por ello, en estos pacientes se puede mejorar la resistencia a la insulina con la pérdida de peso y/ o el tratamiento farmacológico de la hiperglucemia. Otros factores que aumentan el riesgo de padecer la DM2 son: la edad, la obesidad y la falta de actividad física. También es más frecuente en mujeres que han padecido diabetes gestacional y en aquellos individuos que presenten hipertensión o dislipemia; y su frecuencia varía en los diferentes subgrupos raciales/étnicos. (8) (7)

➤ Diabetes gestacional:

Es aquella diabetes que se diagnostica por primera vez en el segundo o tercer trimestre del embarazo y no es claramente una diabetes preexistente de tipo 1 o tipo 2. (7)

➤ Otros tipos específicos de diabetes:

- Defectos genéticos de la célula beta:

Existen varias formas de diabetes que se asocian con defectos monogénicos en la función de las células  $\beta$ . Estas formas de diabetes se caracterizan por la aparición de hiperglucemia a una edad temprana (generalmente antes de los 25 años), una secreción alterada de insulina con defectos mínimos o nulos en la acción de la insulina y una herencia autosómica dominante. (8)

- Defectos genéticos en la acción de la insulina:

Hay causas inusuales de diabetes que resultan de anomalías genéticas en la acción de la insulina. Las anomalías metabólicas asociadas con mutaciones del receptor de insulina pueden variar desde la hiperinsulinemia e hiperglucemia moderada a diabetes grave. (8)

- Enfermedades del páncreas exocrino:

Cualquier proceso que ocasione un daño en el páncreas puede provocar que se desencadene la diabetes. Dentro de estos procesos encontramos: la pancreatitis, infección, pancreatectomía y carcinoma pancreático. Para que estas enfermedades causen diabetes, el daño del páncreas debe ser extenso, a excepción de que se produzca por un cáncer de páncreas. (8)

- Endocrinopatías:

Existen varias hormonas que antagonizan la acción de la insulina, como es el caso de la hormona del crecimiento, el glucagón, el cortisol y la epinefrina. El exceso de estas hormonas recibe los siguientes nombres: acromegalia, glucagonoma, síndrome de Cushing y feocromocitoma respectivamente; y pueden causar la aparición de la diabetes. Estas endocrinopatías generalmente ocurren en individuos con defectos preexistentes en la secreción de insulina, y la hiperglucemia que se produce suele solucionarse cuando se resuelve el exceso de la hormona. (8)

- Diabetes inducida por medicamentos o productos químicos:

Se ha observado que muchos medicamentos pueden perjudicar la secreción de insulina, sin embargo, estas reacciones afortunadamente son infrecuentes. Además, los medicamentos pueden ser que no sean directamente los responsables de que se origine la diabetes, sino que pueden precipitar la aparición de la misma en aquellas personas que tengan resistencia a la insulina.

- Infecciones:

Ciertos virus como el adenovirus y el citomegalovirus se han asociado con la destrucción de las células  $\beta$  pancreáticas. (8)

- Síndromes genéticos a veces asociados con diabetes:

Existen muchos síndromes genéticos que se asocian con una mayor incidencia de diabetes. Por ejemplo, las anomalías cromosómicas del síndrome de Down, el síndrome de Klinefelter, el síndrome de Wolfram y el síndrome de Turner. (8)

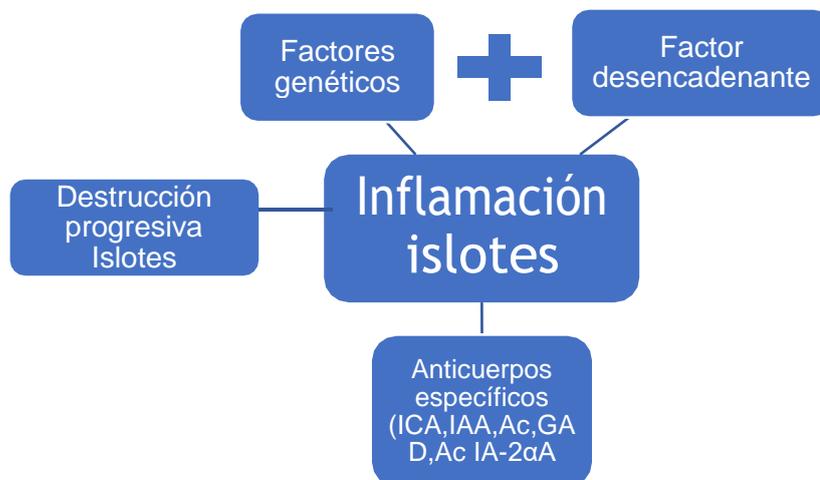
- e) Diabetes mellitus tipo 1:

Como he mencionado anteriormente, en este trabajo me centraré en la diabetes mellitus tipo 1, en la cual, el defecto se origina en la imposibilidad de secretar insulina por la destrucción específica de las células  $\beta$  en los islotes de Langerhans del páncreas, y se produce una deficiencia absoluta de insulina. (1) (9)

- Etiopatogenia:

La destrucción de las células beta es mediada por una respuesta autoinmune celular en individuos genéticamente predispuestos, expuestos a alguna noxa o factor diabetogénico que la desencadena. La naturaleza de dicha noxa aún es desconocida, aunque existen hipótesis sobre que los posibles factores implicados en el desarrollo de la DM1 podrían ser los siguientes: infecciones víricas, factores dietéticos (proteínas de la leche de vaca, grasas, nitritos, deficiencia de vitamina D, deficiencia de zinc, gluten...), toxinas, factores psicosociales, geográficos (latitud, temperatura), factores de riesgo ante y perinatales... Es decir, como sucede en la mayoría de enfermedades autoinmunes, el proceso resulta de la interacción de factores genéticos y ambientales, y como ocurre en gran parte de ellas, en la DM1 tenemos poca información acerca de los factores ambientales desencadenantes. Únicamente conocemos algo de los factores

genéticos, que son aquellos que hacen susceptible a un determinado individuo a padecer la enfermedad. (1) (10)

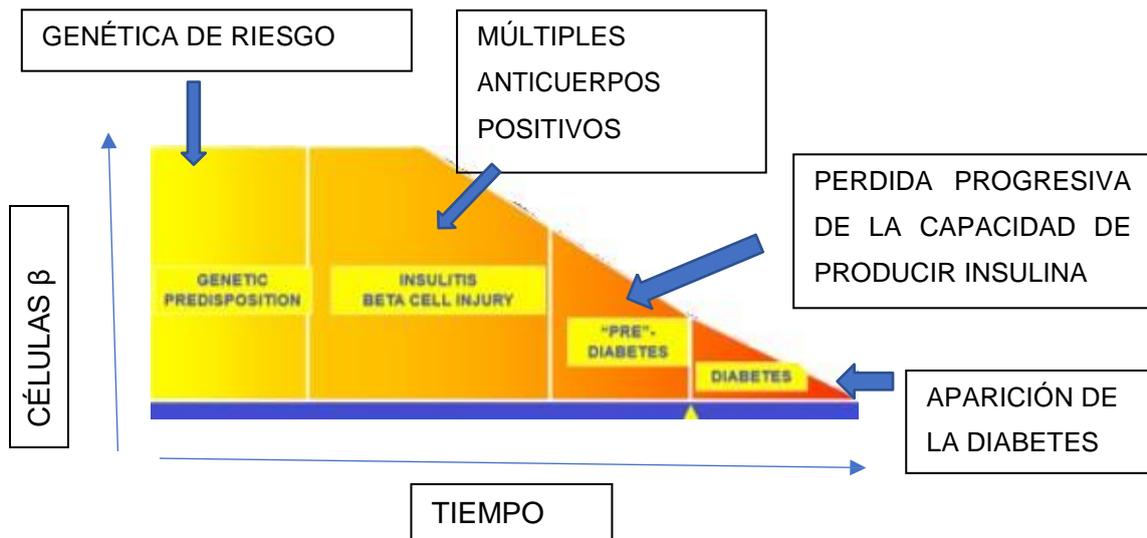


**Esquema 2. Etiopatogenia de la diabetes mellitus tipo 1**

Se ha observado que alrededor de un 30% de riesgo para padecer la enfermedad se asocia a la presencia de determinados haplotipos en la región que codifica para los genes HLA en el cromosoma 6, y en especial con los alelos HLA DR y DQ. También se ha visto que en el 80-85% de los pacientes que padecen DM1 podemos detectar algún marcador serológico en forma de anticuerpos contra el islote pancreático (ICA), contra la insulina (AAI), contra la descarboxilasa del ácido glutámico (GADA) y contra la tirosinofosfatasa (IA2). Por lo tanto, es posible identificar individuos con riesgo de DM1, a través de marcadores genéticos, alelos HLA de clase II DR y DQ, y marcadores inmunológicos, autoanticuerpos ICA, GADA, IA2 y AAI. (9) (11) (1)

Aunque exista una determinada susceptibilidad genética que predispone a desarrollar la DM1; en la práctica diaria el 70-80% de los casos en los que se diagnostica un nuevo caso de la enfermedad, no existen antecedentes familiares de la misma. (9)

En la diabetes de origen autoinmune el sistema inmune deja de funcionar correctamente, y no reconoce como propias las células  $\beta$  pancreáticas, y lo que hace es agredirlas mediante la producción de anticuerpos; y se produce la apoptosis de estas células. La continua destrucción de las células  $\beta$  por parte de los anticuerpos hace que el organismo pierda su capacidad de producir insulina; originándose la DM1. (12)



**Gráfico 1. Fases del desarrollo de la diabetes mellitus tipo 1**

Adaptado de: La presentación del D. Mauricio, Universitat de Lleida, Fisiopatología de la DM1. (10)

➤ Clínica:

La forma de presentación de la DM1 abarca un amplio espectro clínico, que comprende desde formas asintomáticas hasta situaciones que ponen en riesgo la propia vida del paciente.

La presentación clínica de la DM1 suele estar precedida por un periodo latente asintomático que se caracteriza por la presencia de autoanticuerpos asociados a la diabetes, que reflejan el daño de las células β. Este periodo preclínico es de duración variable, puede durar meses o incluso años. Y tras este periodo prediabético, cuando la masa de células productoras de insulina llega a un valor crítico, el paciente presenta la sintomatología clásica que se genera por la insulinopenia y la hiperglucemia. (9) (13)

Los principales síntomas antes del diagnóstico de la DM1 son: poliuria (aumento de la cantidad de orina), polidipsia (sed intensa), polifagia (aumento del apetito), astenia (cansancio), pérdida de peso inexplicable y una irrefrenable tendencia a la cetosis sino se instaura un tratamiento con insulina exógena. Además, otros síntomas menos frecuentes pero que pueden aparecer cuando la glucemia está muy elevada son: visión borrosa, sentir entumecimiento u hormigueo en los pies, respiración profunda y rápida, boca y piel seca, cara enrojecida, aliento con olor a fruta, náuseas o vómitos (incapacidad para retener líquidos) y dolor de estómago. (9) (14)

➤ Tratamiento:

El principal objetivo del tratamiento de la DM1 es conseguir un control metabólico óptimo, es decir, que los pacientes tengan unas glucemias próximas a la normalidad evitando las hiperglucemias y sobre todo las hipoglucemias. En los niños que padecen DM1 se pretende que tengan un crecimiento y un desarrollo adecuado, una buena calidad de vida; y prevenir las complicaciones crónicas de la diabetes.

Los objetivos glucémicos deben de ser individualizados, es decir, se ha de tener en cuenta las características y la edad de cada paciente. En términos generales, se aconseja mantener una glucemia en ayunas y antes de las comidas entre 80 y 140 mg/dl; entre 100 y 180 mg/dl dos horas postingesta y, superior a 100 mg/dl a las tres de la madrugada. Para lograr todos estos objetivos, se precisa que el tratamiento insulínico vaya acompañado de un programa de educación diabetológica continuado. (15)

- Tratamiento intensivo con insulina:

Al comienzo de la DM1 se ha de instaurar un tratamiento intensivo con insulina mediante múltiples inyecciones, de esta manera se pretende controlar la glucemia de un modo semejante a lo que ocurre en un sujeto sano; y así evitar las hiperglucemias postpandriales y las hipoglucemias tardías. Para ello, se suelen utilizar análogos de insulina de acción lenta o basal y de acción rápida para controlar los picos de hiperglucemia postpandrial. (15) (16)

En la actualidad, la estrategia más aceptada y utilizada en el tratamiento de la DM1 en la edad pediátrica es el régimen basal-bolus, ya que permite asemejarse lo más posible al patrón fisiológico de la secreción de insulina. Este régimen basal-bolus consiste en que los requerimientos basales se cubren con la insulina de acción retardada, o con un análogo de insulina de acción lenta y para evitar la hiperglucemia postpandrial hay que administrar análogos de insulina de acción rápida antes de cada ingesta. (15)

En cualquier caso, siempre se aconseja realizar una valoración individualizada del tratamiento, y para ello es fundamental el análisis combinado de la HbA1c y los controles de glucemia capilar. Estos datos nos pueden servir como herramienta para evaluar mejor el control glucémico, y nos permitirán personalizar el tratamiento. (16)

- Educación diabetológica continuada:

La educación del paciente con DM1 es muy importante para conseguir controlar la enfermedad. En los primeros días, una vez que el paciente ha sido informado de que padece DM1, debe recibir los conceptos básicos de la educación diabetológica para

poder ser capaz de: administrarse la insulina, realizar los autoanálisis de glucemia capilar, identificar y tratar las hipoglucemias. Además, durante el primer año de seguimiento se debe intentar conseguir la optimización del control metabólico y la integración del tratamiento a la vida cotidiana de cada paciente. (16)

Es importante concienciar a los pacientes de que un estilo de vida saludable junto con la administración de una dosis de insulina adecuada, tiene una gran importancia. Ya que de esta manera conseguirán mantener un buen control metabólico, estabilizar los niveles de glucosa en sangre, reducir el riesgo de hipoglucemias y evitar el desarrollo de complicaciones derivadas de la enfermedad en las próximas décadas. (1)

➤ Complicaciones:

Cuando una persona padece DM1, puede tener dos tipos de complicaciones: las agudas y las crónicas:

- Complicaciones agudas:

Se producen en un determinado momento en el tiempo y son principalmente estas dos:

- Hipoglucemia:

En la práctica clínica, hablamos de hipoglucemia cuando la glucemia en sangre está por debajo de 50mg/dl independientemente de la aparición o no de sintomatología. (17)

- Presencia de hiperglucemia con cetonas, que puede derivar en una cetoacidosis aguda.

Ambas situaciones si no se manejan de la manera adecuada pueden suponer un importante riesgo vital. (18)

- Complicaciones crónicas:

El aumento persistente de azúcar en sangre hace que los vasos sanguíneos se vayan taponando, de manera que cada vez es más difícil que la sangre circule hacia un órgano determinado (los ojos, el riñón, etc.). Por lo tanto, estos órganos dejan de funcionar bien. Está claro que aquellos vasos sanguíneos que son estrechos y pequeños se obstruirán antes; por este motivo las complicaciones más precoces son las microvasculares. Estas incluyen ceguera secundaria a la retinopatía diabética, insuficiencia renal secundaria a la nefropatía diabética y pérdida de sensibilidad al dolor secundaria a la neuropatía diabética. (17) (18)

Por otro lado, las complicaciones macrovasculares afectan a los vasos sanguíneos más grandes como la aorta, la carótida o los vasos sanguíneos de las extremidades. Este daño puede originar: mala irrigación de la sangre, en las piernas principalmente, infarto de corazón e infarto cerebral. (18)

## 2. Vitamina D:

### a) Definición de la vitamina D:

Es un esteroide que se sintetiza en la piel gracias a la luz solar y también se puede obtener mediante la ingestión de alimentos que la contienen. Desempeña un papel fundamental en la mineralización del sistema óseo en todas las edades, por lo tanto, no es solamente un nutriente, sino que se considera una verdadera hormona con diversas funciones, entre las que destaca mantener el calcio sérico en un nivel fisiológicamente aceptable para que desempeñe sus funciones metabólicas, la transducción de señales y la actividad neuromuscular. (19)

### b) Fuentes de la vitamina D:

La vitamina D existente en el organismo tiene dos orígenes:

#### ➤ Fuente endógena:

Más del 90% de la vitamina D que encontramos en nuestro organismo proviene de la transformación del 7-dehidrocolesterol en previtamina D<sub>3</sub> y posteriormente en vitamina D<sub>3</sub> por la acción de la radiación ultravioleta B (UVB) de la luz solar sobre la piel. Es decir, en los seres humanos, la vitamina D se sintetiza principalmente en la piel después de la exposición a los rayos UVB. (20) (21)

#### ➤ Fuente exógena:

El 10 % restante de la vitamina D que encontramos en nuestro organismo se obtiene por absorción intestinal, bien a partir de la dieta (aunque los alimentos que contienen vitamina D no aportan cantidades suficientes) o bien por la toma de suplementos. (20)

Se ha visto que la vitamina D se encuentra en algunos productos naturales y no fortificados, como es el caso de los pescados grasos (salmón, sardinas, hígado de bacalao), también algunos tipos de hongos contienen cantidades relevantes de una de las dos formas principales; colecalciferol (vitamina D<sub>3</sub>) o ergocalciferol (vitamina D<sub>2</sub>). (21)

c) Metabolismo de la vitamina D:

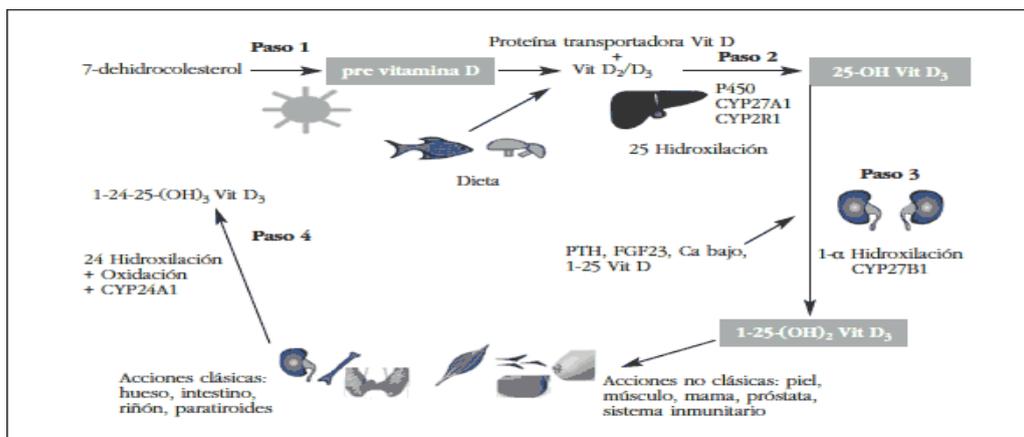
El proceso se inicia porque en la piel humana la vitamina D<sub>3</sub> se sintetiza a partir de 7-dehidrocolesterol cuando estamos expuestos a los rayos UVB; es decir, el metabolismo de la vitamina D comienza con la transformación del 7-dehidrocolesterol a provitamina D y posteriormente a vitamina D, inicialmente inerte, que requiere de dos hidroxilaciones para ser biológicamente activa. (19) (21)

La vitamina D<sub>3</sub> y la vitamina D<sub>2</sub> pasan a la circulación sanguínea unidas a una proteína específica, que recibe el nombre de VDBP (vitamin D binding protein). Se unen a este tipo de proteína para ser transportadas a través de la sangre, hasta el hígado, donde sufrirán una primera transformación.

En el hígado, es donde se produce la primera hidroxilación, ya sea sobre la vitamina D<sub>2</sub> o sobre la vitamina D<sub>3</sub>; esta reacción es catalizada por las enzimas CYP2R1 y CYP27A1, y de esta manera se obtiene la 25-hidroxivitamina D (calcidiol o 25(OH)D). La 25(OH)D es el principal metabolito circulante de la vitamina D y es el parámetro más fiable para definir el estado de la vitamina D en el cuerpo humano (19) (21)

A continuación, se produce la segunda hidroxilación que tiene lugar fundamentalmente en el riñón, y como resultado se convierte en la forma biológicamente activa, 1,25-dihidroxivitamina D (calcitriol o 1,25 (OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>); esta reacción está catalizada por la enzima 1- $\alpha$ -hidrolasa (CYP27B1). (19) (21)

En resumen, desde el punto de vista biológico, la vitamina D es intrínsecamente inactiva y requiere sucesivas hidroxilaciones en el hígado y en el riñón para formar el calcitriol; que es su forma biológicamente más activa.



Esquema 3. Pasos en la síntesis y metabolización de la vitamina D (19)

d) Funciones y acciones biológicas de la vitamina D:

La  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  actúa como un mensajero químico y puede inducir respuestas a nivel genómico (regulando la transcripción de genes) y no genómico (rápidas), una vez se une al receptor de la  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  (VDR), el cual se ha encontrado en más de 30 tejidos.

(22)

- Efecto intestinal:

La  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  aumenta la absorción de calcio y de fósforo en el intestino delgado e induce la captación de calcio por mecanismos de transporte activo. Para la captación de calcio intestinal se requieren canales epiteliales TRPV6, y en menor frecuencia TRPV5, calbindina D (proteína fijadora del calcio citosólico) y transportadores Na/Ca, entre otros.

La  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  aumenta la expresión de estos canales y transportadores de calcio. Los canales TRPV5 y TRPV6 se expresan también en células renales, bajo la inducción de la  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ .

Adicionalmente la  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  incrementa el transporte de fosfato a través de la estimulación de la expresión de la proteína cotransportadora de sodio-fosfato tipo 2, en la superficie luminal de los enterocitos de yeyuno e íleon, y cambia la composición de la membrana plasmática del enterocito para incrementar la fluidez de la captación de fosfato. (22)

- Efecto óseo:

La  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  es esencial para el desarrollo y mantenimiento del esqueleto mineralizado. Participa en múltiples procesos que van desde el desarrollo de la placa de crecimiento, hasta el control de la homeostasis ósea, al regular el equilibrio entre la formación ósea osteoblástica y la resorción ósea osteoclástica. Su deficiencia produce raquitismo en niños y adolescentes, mientras que en los adultos origina osteomalacia.

(22)

- Efecto renal:

El efecto renal más importante de la vitamina D es la regulación de su propia homeostasis a través de la supresión de la  $1\alpha$ -hidroxilasa y de la inducción de la  $24$ -hidroxilasa. Además, aumenta la reabsorción tubular de calcio, la expresión de calbindina y acelera el transporte de calcio en el túbulo distal inducido por la paratohormona. El TRPV 5 es un canal muy importante para la reabsorción del calcio y es inducido por la  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ . (22)

(22)

- Efecto pancreático:

Se ha demostrado que la  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  modula la expresión de la calbindina mediada por el receptor VDR, la cual participa en el control de flujo intracelular de calcio en las células  $\beta$ , por lo tanto, puede inducir la liberación de insulina. Adicionalmente, el estímulo

de los VDR de las células  $\beta$  por parte de la  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  genera un aumento de la síntesis y secreción de insulina, favoreciendo una mayor sensibilidad a ella en los tejidos blancos, hígado, músculo esquelético y tejido adiposo. (22)

e) Determinación de la vitamina D en sangre:

Desde hace años la medición en sangre de los niveles del metabolito 25(OH)D se considera el marcador del estatus corporal de vitamina D, incluyendo síntesis endógena por exposición a la luz solar, ingesta dietética en comidas suplementadas o no y tratamientos farmacológicos. Sin embargo, esta medición del metabolito 25(OH)D ha sido, y continúa siendo muy problemática, pese a las mejoras actuales en cuanto a su precisión y exactitud. Aun así, en la práctica clínica los niveles plasmáticos de 25(OH)D se consideran el mejor parámetro y el más fiable para definir el estatus corporal de vitamina D, debido a su larga vida media. (19) (20)

f) Niveles plasmáticos de vitamina D: definición de insuficiencia y deficiencia de vitamina D:

Los niveles de vitamina D deben ser óptimos para que se puedan desempeñar sus múltiples funciones. Sin embargo, actualmente todavía existe mucha controversia sobre cuáles son los niveles óptimos de 25(OH)D. En general, el acuerdo de los expertos y de la mayoría de las sociedades científicas es considerar deficiencia de vitamina D a valores inferiores a 20ng/ml, insuficiencia entre 21-29 ng/ml y suficiencia a valores > 30ng/ml. (19)

25(OH) Vitamina D (ng/ml)	25(OH) Vitamina D (nmol/l)	Diagnóstico
<20	<50	Deficiencia de vitamina D
20-30	50-75	Insuficiencia de vitamina D
>30	>75	Niveles suficientes de vitamina D

Tabla 3. Niveles para el diagnóstico de deficiencia de vitamina D. (19)

g) Requerimientos de vitamina D

Conocer los niveles óptimos de 25(OH)D en plasma es el punto de partida para saber cuál es el aporte necesario de vitamina D y de esta manera conseguir llegar a esos niveles, ya que existe una deficiencia general de vitamina D en la población. (19)

Recientemente, la IOF recomienda dosis de 800-1.000 UI/día, aunque en sujetos con

riesgo de niveles séricos bajos de 25(OH)D (obesidad, osteoporosis, malabsorción, baja exposición solar, etc.) estas dosis diarias deben subir a 2.000 UI. En mujeres postmenopáusicas, al igual que en ancianos, ambas poblaciones con alto riesgo de pérdida ósea, las cantidades que recomiendan los expertos llegan a ser mayores, entre 2.000 y 3.000 UI/día. Se ha observado que cuando se dan dosis diarias de 1.000 UI durante 3 ó 4 meses, los niveles séricos de 25(OH)D aumentan 10 ng/ml, de forma que un sujeto con niveles de 10 ng/ml necesitaría 2.000 UI/día para alcanzar los 30 ng/ml considerados óptimos. (20)

El miedo a la toxicidad ha limitado las recomendaciones de los autores. En el año 2007, un panel de expertos llegó a la conclusión de que el límite superior de ingesta de vitamina D en adultos debía ser de 10.000 UI diarias. Esto indica que el límite de seguridad está muy por encima de cualquiera de las cantidades recomendadas en la actualidad. (20)

### 3. Relación de la vitamina D y la diabetes mellitus tipo 1:

La primera evidencia del efecto positivo de la ingesta de vitamina D se obtiene de estudios que tratan del raquitismo y de la osteomalacia, en los que se ha visto que la estrategia de suplementar a los lactantes con al menos 200 IU de vitamina D por día, reduce la incidencia de raquitismo en los Estados Unidos y en otros países de manera sustancial. (21)

La deficiencia de vitamina D también se ha relacionado con el desarrollo de enfermedades cardiovasculares, varios tipos de cáncer, y desórdenes autoinmunes, como es la DM1, la esclerosis múltiple, y la enfermedad inflamatoria intestinal. (21)

En este sentido, se ha descubierto que el receptor de la vitamina D (VDR) y el enzima 1- $\alpha$ -hidrolasa (CYP27B1), activador de la vitamina D, se expresa en muchos tipos de células que no están involucradas en el metabolismo mineral óseo, como en el intestino, páncreas, próstata, y células del sistema inmune. Esto sugiere que la vitamina D tiene un amplio impacto en muchos aspectos relacionados con la salud del hombre.

En el campo de la inmunología humana, la síntesis extra-renal del metabolito activo 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> por las células inmunes y los tejidos periféricos, ha llevado a atribuir a la vitamina D propiedades inmunomoduladoras similares a las de citoquinas locales activas. Entre otras funciones, se ha visto que se encarga de regular la proliferación de las células del sistema inmune y su diferenciación, inhibe la activación de linfocitos y

afecta a otros elementos del sistema inmune como a la producción de citoquinas y de inmunoglobulinas. (5) (21)

Evidencias recientes sugieren que la insuficiencia de vitamina D puede considerarse un factor de riesgo tanto para la DM1 como para la DM2. Se ha observado que tener niveles bajos de vitamina D en pacientes con DM1 parece que da lugar a un estado de inflamación en los islotes pancreáticos, produciendo una menor producción de insulina debido a la destrucción de las células  $\beta$  que se encuentran en los islotes de Langerhans. (23)

### OBJETIVOS DEL ESTUDIO BIBLIOGRÁFICO:

El objetivo general de este trabajo es elaborar una revisión bibliográfica con el fin de conocer los distintos efectos que producen los niveles de la vitamina D en el desarrollo de la DM1.

Los objetivos específicos son:

- Determinar la relación entre los niveles séricos de vitamina D y la DM1.
- Conocer el efecto de la suplementación con vitamina D en pacientes con DM1.
- Evaluar el efecto de los niveles de vitamina D maternos sobre la incidencia de DM1 en sus hijos.
- Observar la asociación entre los niveles de vitamina D en el nacimiento y el desarrollo de la DM1.

### METODOLOGÍA EMPLEADA:

En este trabajo se ha realizado una exhaustiva búsqueda de artículos que tuviesen como temática principal los efectos que originan los niveles de vitamina D en la DM1; ya sea en individuos que padezcan la DM1, o en individuos con alto riesgo de tener la enfermedad en un futuro, con el objetivo de prevenir o retrasar su aparición. Todos estos artículos se han buscado en la base de datos de pubmed: (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>)

Tras realizar una primera búsqueda en la que se seleccionaron los artículos que contenían las palabras “vitamin D” y “type I diabetes” en el título, fueron hallados 168 artículos, evidenciando así la gran cantidad de estudios que se realizan en esta temática. Por este motivo, se seleccionaron aquellos artículos que habían sido

publicados en los últimos 5 años. De esta manera conseguimos reducir la búsqueda a 72 artículos.

De entre esos 72 artículos, muchos de ellos no trataban concretamente la relación de la vitamina D con la DM1, sino que asociaban los niveles de vitamina D con otras enfermedades en individuos diabéticos y no estudiaban específicamente el efecto de los niveles de la vitamina D en la DM1. Una vez descartados todos estos nos quedamos con 47.

La posterior selección de los artículos se realizó tras leer los resúmenes de todos ellos, lo que condujo a descartar aquellos que se centraban en la relación existente entre distintos polimorfismos de genes implicados en el metabolismo de la vitamina D y el riesgo de desarrollar DM1, debido a que no estudiaban específicamente los efectos de los niveles de la vitamina D en la DM1, que es el tema principal de esta revisión bibliográfica. De esta manera se descartaron 13 artículos, por lo que nuestra búsqueda bibliográfica se basa finalmente en un total de 34 artículos científicos.

## RESULTADOS OBTENIDOS:

### 1. Niveles de vitamina D en pacientes con DM1:

La DM1, es una enfermedad autoinmune crónica, que generalmente resulta de la destrucción de las células  $\beta$  por las células T; con un inicio típico en la infancia o en la adolescencia. (21)

La tasa de incidencia de DM1 está aumentando constantemente y los datos obtenidos muestran que se correlaciona con una insuficiencia de vitamina D, lo que podría justificar el tratamiento con vitamina D. (24) (25)

Se ha observado que la insuficiencia y la deficiencia de vitamina D son comunes en el **momento de diagnóstico** de la DM1. Esto se ha estudiado por ejemplo en una revisión retrospectiva realizada por Al-Zubeidi H et al., en la región de San Diego, en el que se observó que el 40% de los sujetos con DM1 presentaban insuficiencia de vitamina D, el 18% tenían deficiencia de vitamina D y solamente el 42% poseían niveles suficientes de vitamina D. También concluye que, los sujetos que tenían disminuidos los niveles de vitamina D cuando se les diagnosticaba de DM1, presentaban una mayor tendencia a la cetoacidosis que los que tenían niveles de vitamina D suficientes (77 vs 23% respectivamente). (26)

Además, otro estudio realizado en Italia por Bruna Franchi et al., muestra unos resultados muy similares, en el que se observa que los pacientes diabéticos presentan

niveles de 25(OH)D más bajos que los controles (36,2nmol/L vs 48,7nmol/L respectivamente). Por lo que también concluye que niveles bajos de 25(OH)D parecen aumentar la probabilidad de desarrollar DM1. Además, muestra que el nivel medio de 25(OH)D fue significativamente menor en pacientes ingresados por cetoacidosis diabética que en los pacientes sin cetoacidosis (30,2nmol/L vs 40,7 nmol/L respectivamente) (27)

Se han publicado hallazgos similares en un metaanálisis realizado por Changwei lu et al., en el que se incluyeron un total de 10 estudios, y como resultado se obtuvo que los niveles séricos de vitamina D fueron significativamente menores en los niños con DM1 que en los sanos. (28)

Hay otros estudios que corroboran esta información como pueden ser el estudio de casos y controles realizado por Majedah A. Rasoul et al., en el que se observa que el 99% de los niños Kuwaitis recién diagnosticados de DM1 presentaban niveles de vitamina D deficientes o insuficientes en comparación con el 92% de los controles. Aunque hay que tener en cuenta que la prevalencia de deficiencia de vitamina D tanto en los pacientes con DM1 como en los sujetos sanos en Kuwaiti es mucho más alta que la informada en otros estudios similares que se han realizado en otras poblaciones del mundo. (5)

También se han realizado estudios **en adolescentes o adultos que padecen DM1 con unos años de evolución**. Un ejemplo sería el ensayo aleatorizado prospectivo cruzado realizado por Erin M. Shih et al., en el que se observa que un 63% de los sujetos, entre 13-26 años que habían sido diagnosticados de DM1 hace un año o más, presentaban deficiencia de vitamina D. Además, los pacientes que pertenecían al grupo de deficiencia de vitamina D presentaban IL-6 más alta en comparación con los que tenían niveles de vitamina D suficientes, lo cual indica una posible asociación entre la deficiencia de vitamina D y el estado de inflamación representado por la IL-6 y otros cambios en los marcadores inflamatorios. (29)

Otro ejemplo, sería el estudio de casos y controles realizado por Enric Serra-Planas et al. El resultado de este estudio fue que los sujetos con DM1 mostraron una alta prevalencia de deficiencia de 25(OH)D 43,2 % vs 21,7 % en los controles. Y también se observaba que la deficiencia severa de vitamina D (25(OH)D<15 ng/ml) en los pacientes con DM1 era de un 20,5%; mientras que en los controles representaba solamente un 3%. (30)

Otros estudios han evaluado la prevalencia de deficiencia de vitamina D en **pacientes prediabéticos** (presencia de múltiples autoanticuerpos de los islotes) para compararlos

con sujetos diabéticos y sanos. Por ejemplo, el estudio de cohortes prospectivo realizado Jennifer Raab et al., en el que se observó que la prevalencia de deficiencia de vitamina D fue mayor en niños que tenían múltiples autoanticuerpos de los islotes, en comparación con los que poseían autoanticuerpos negativos (39,8% vs 28,3% respectivamente). Y la deficiencia de vitamina D fue incluso mayor en los niños recientemente diagnosticados de DM1 (51,2%). También se observó que los niveles de 25(OH)D fueron significativamente más bajos en los niños diabéticos (49,7nmol/L) y en los que tenían múltiples autoanticuerpos de los islotes (59,9nmol/L) en comparación con los que no poseían anticuerpos en los islotes (71,9nmol/L). Sin embargo, en este estudio los niveles de 25(OH)D o la deficiencia de vitamina D no se asoció con una progresión más rápida de la DM1 en niños con múltiples autoanticuerpos de los islotes. (31)

Por otro lado, entre la bibliografía revisada se ha encontrado un pequeño número de ensayos que presentan hallazgos contrarios a los que muestran los estudios mencionados anteriormente respecto a los niveles de 25(OH)D en **pacientes con DM1 recién diagnosticada**. Por ejemplo, en el estudio realizado por Steden U. Thorsen et al., en una población de Dinamarca se observa que los niveles de 25(OH)D fueron un 5,2% más altos en los pacientes con DM1 de nueva aparición que en sus hermanos. (32)

Otro ejemplo que muestra resultados diferentes a los obtenidos en la mayoría de los estudios anteriores es el realizado por Hwa Young Kim et al., en la población de Corea del Sur, en el que no se encontró una diferencia significativa en la prevalencia de deficiencia de vitamina D entre el grupo control y los sujetos con DM1. Se observó que los niveles de 25(OH)D en el grupo control fueron de  $21,3 \pm 6$  ng/ml mientras que los pacientes con DM1 presentaban niveles de  $20 \pm 6,4$  ng/ml. Esto puede deberse a que la frecuencia de la deficiencia de vitamina D es alta en los niños coreanos sanos durante el período invernal; por lo tanto, la prevalencia de deficiencia de vitamina D podría no diferir entre los sujetos que padezcan DM1 y los que pertenecen al grupo control durante esta temporada. (33)

En resumen, la mayoría de los estudios observan el impacto que ocasiona tener niveles bajos de vitamina D en pacientes con DM1 debido a su posible efecto sobre el mecanismo de destrucción autoinmune de las células  $\beta$ . Por lo tanto, la determinación de los niveles de 25(OH)D, especialmente en los casos de DM1 recientemente diagnosticados, puede ser beneficioso para la prevención o el retraso de la dependencia a la insulina que se puede lograr mediante la suplementación con vitamina D o sus análogos. (5)

Resumen de los estudios utilizados en el apartado “Niveles de vitamina D en pacientes con DM1”

Autor/año/Region (tipo de estudio)	Tamaño de la muestra y sus características	Procedimientos/ Determinaciones	Resultados del estudio
<b>Hiba Al-Zubeidi et al., 2016</b> <b>San Diego</b> <b>Revisión retrospectiva (26)</b>	185 sujetos recién diagnosticados de DM1 con autoanticuerpos positivos, y una edad media de 9,8 años	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 25(OH)D en el diagnóstico.</li> <li>• Estado de cetoácidos</li> <li>• Anticuerpos</li> <li>• Péptido C</li> <li>• HbA1c</li> </ul>	VDI=40% de los sujetos VDD= 18% de los sujetos VDS=42% de los sujetos
<b>Majedah A. Rasoul et al., 2016</b> <b>Kuwaiti</b> <b>Estudio de casos y controles (5)</b>	216 casos son sujetos recién diagnosticados de DM1. 204 controles La edad media de los casos y controles es de 9,5 años.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• HbA1c</li> <li>• 25(OH)D en el momento de diagnóstico.</li> </ul>	VDDcasos=84% de los sujetos con DM1 VDDcontroles=77% de los sujetos sanos VDIconos= 15% de los sujetos con DM1 VDIcontroles14=% de los sujetos sanos VDScasos=1% de los sujetos con DM1 VDScontroles= 5% de los sujetos sanos
<b>Changwei Liu et al., 2015</b> <b>China</b> <b>Metaanálisis (28)</b>	Se incluyeron un total de 10 estudios.	-	Los niveles séricos de VD son significativamente menores en los niños con DM1 que en los sanos
<b>Enric Serra-Planas et al., 2015</b> <b>España</b> <b>Casos y controles (30)</b>	145 casos son sujetos con DM1 > 10 años de evolución, y una media de edad de 38 años 48 controles	<ul style="list-style-type: none"> <li>• HbA1c</li> <li>• 25(OH)D</li> <li>• Proteína C reactiva</li> </ul>	Deficiencia de 25(OH)D= 43,2% de los casos Deficiencia de 25(OH)D= 21,7% de los controles Deficiencia severa de VD= 20,5% de los casos Deficiencia severa de VD= 3% de los controles
<b>Erin M. Shih et al., 2014</b> <b>Los Ángeles</b> <b>Estudio aleatorizado cruzado (29)</b>	25 adolescentes con DM1 de >1 año de evolución con una edad de 13-26 años	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 25(OH)D</li> <li>• HbA1c</li> <li>• CRP</li> <li>• IL-6</li> <li>• TNF-α</li> </ul> <p>Los sujetos recibieron VD3 20000 UI/sem durante 6 meses</p>	63% de los sujetos al inicio del estudio eran deficientes de VD. El grupo con niveles suficientes de VD tenía la IL-6 más baja, que el grupo con deficiencia de VD.

<b>Jennifer Raab et al., 2014</b> <b>Alemania</b> <b>Estudio de cohorte (31)</b>	108 sujetos con múltiples autoanticuerpos de islotes que se siguieron durante 6 años para controlar la progresión a DM1. 406 sujetos con autoanticuerpos negativos a los islotes. 244 sujetos con DM1 recién diagnosticados	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 25(OH)D</li> </ul>	Prevalencia de deficiencia de VD: <ul style="list-style-type: none"> <li>• en sujetos con autoanticuerpos positivos =39,8%</li> <li>• en sujetos con autoanticuerpos negativos=28,3%</li> <li>• en sujetos con DM1=51,2%</li> </ul> Niveles de 25(OH)D: <ul style="list-style-type: none"> <li>• en sujetos con autoanticuerpos positivos la media es de 59,9nmol/L</li> <li>• en sujetos con autoanticuerpos negativos la media es de 71,9nmol/L</li> <li>• en sujetos DM1 la media es de 49,7nmol/L</li> </ul>
<b>Bruna Franchi et al., 2013</b> <b>Italia</b> <b>Casos y controles (27)</b>	58 casos que son sujetos recién diagnosticados de DM1. 166 controles son sujetos que padecen otras enfermedades	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 25 (OH)D</li> </ul>	Niveles de 25(OH)D: <ul style="list-style-type: none"> <li>• en pacientes con DM1 la media es de 36,2 nmol/l <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ DM1 sin cetoacidosis la media es de 40,7 nmol/l</li> <li>▪ DM1 con cetoacidosis la media es de 30,2nmol/l</li> </ul> </li> <li>• en el grupo control la media es de 48,7nmol/l</li> </ul>
<b>Stefen U Thorsen et al., Dinamarca 2013</b> <b>Casos y controles (32)</b>	1803 niños en total <ul style="list-style-type: none"> <li>• 907 con DM1 y su edad media es de 10,6 años</li> <li>• 896 hermanos sanos edad media 9,9 años</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 25(OH)D</li> <li>• PTH</li> <li>• Niveles de calcio</li> </ul>	En el modelo univariante, los niveles de 25 (OH)D fueron 2,6% más altos en los pacientes con DM1 que en sus hermanos. Y en el modelo ajustado los niveles fueron 5,2% más altos en los DM1 que en sus hermanos
<b>Hwa Young Kim et al., Corea del Sur 2017</b> <b>Estudio transversal (33)</b>	42 sujetos con DM1 con una evolución media de 6,5 años y lo sujetos tienen una edad media de 14 años. 29 controles con una edad media de 11 años	<ul style="list-style-type: none"> <li>• VDBP en suero y en orina.</li> <li>• 25(OH)D</li> <li>• 1,25(OH)<sub>2</sub>D</li> <li>• PTH</li> <li>• Calcio,</li> <li>• Fosfato</li> <li>• fosfatasa alcalina</li> </ul>	No hubo diferencias significativas en la frecuencia de la deficiencia de VD o el nivel sérico de 25(OH)D entre los dos grupos. <ul style="list-style-type: none"> <li>• Grupo control con unos niveles medios de 25(OH)D= 21,3±6 ng/ml</li> <li>• Sujetos con DM1 tienen unos niveles medios de 25(OH)D= 20±6,4ng/l</li> </ul>

## 2. Efecto de la suplementación con vitamina D en pacientes con DM1:

Debido a la gran cantidad de estudios en los que se ha observado que la insuficiencia y la deficiencia de vitamina D son más frecuentes en el momento de diagnóstico de la DM1; hay autores que han decidido evaluar el papel que desempeña la suplementación con vitamina D en estos pacientes.

La mayoría de los estudios han observado que los niños con DM1 muestran una deficiencia generalizada de 25(OH)D que afecta al estado metabólico. Por lo que consideran que la suplementación con vitamina D debería considerarse una terapia adicional o un coadyuvante para mejorar el control glucémico.

Por ejemplo, un ensayo controlado aleatorizado a doble ciego realizado por Shreya Sharma et al., determinó que de su muestra de sujetos diabéticos el 63,5% presentaba deficiencia de vitamina D, es decir, de un total de 52 niños con DM1 33 tenían déficit de vitamina D. Se decidió dividir a los pacientes en dos grupos, con el objetivo de evaluar el efecto que tendría suplementar a un grupo con 60000 UI de colecalciferol una vez al mes durante 6 meses y después compararlo con el grupo no intervenido. Y se observó que los niveles séricos de vitamina D en los pacientes suplementados alcanzaban un rango suficiente (el nivel medio de 25(OH)D fue de 68,64ng/ml). Acompañando a ese aumento de vitamina D se observó que los niveles medios del péptido C fueron significativamente más altos en los individuos que recibieron suplementos de colecalciferol en comparación con los sujetos del grupo control, lo que indica que los sujetos que habían recibido suplementos presentaban una mejor función de las células  $\beta$  residuales. Sin embargo, no se mostraron diferencias significativas en la HbA1c ni en el requerimiento de insulina a los 6 meses entre los 2 grupos. (24)

De la misma manera en el estudio realizado por Silvia Savastio et al., se observó que la mayoría de sujetos con DM1 presentaban déficit de vitamina D, por lo que se decidió suplementar con colecalciferol 1000 UI/día a aquellos sujetos que presentaran niveles de 25(OH)D deficientes o insuficientes, con una duración media de 17 meses. Como resultado se encontró un aumento de los niveles de 25(OH)D y una disminución de la HbA1c y de la dosis diaria requerida de insulina en los sujetos suplementados. (23)

Se han encontrado hallazgos similares en un estudio realizado por Sakineh Mohammadian et al., en el que se incluyeron a 53 pacientes con DM1. Al inicio del estudio se observó que el 94,3% de los participantes presentaban insuficiencia o deficiencia de vitamina D, mientras que sólo un 5,66% de los sujetos presentaban los niveles de vitamina D en un rango adecuado. Se decidió suplementar a los sujetos que presentaban deficiencia de vitamina D (<50nmol/L) con 300000UI de colecalciferol

durante 3 meses; y los resultados obtenidos mostraron como los sujetos que tenían una HbA1c media de 9,73% antes de recibir la suplementación, después de recibir el tratamiento con colecalciferol presentaban una HbA1c media de 8,55%. También se observó como aumentaron los niveles de 25(OH)D, ya que antes del tratamiento los sujetos presentaban unos niveles medios de 25(OH)D de 17,33nmol/L; y después de la suplementación estos niveles aumentaban a 39nmol/L. (34)

De forma similar D. Bogdanou y sus colaboradores en un ensayo aleatorio a doble ciego controlado con placebo y de diseño cruzado observaron que los niveles de HbA1c disminuyeron una vez que los pacientes recibieron altas dosis de colecalciferol (4000IU al día) durante 3 meses, de 6,8% a 6,2%. También observaron que los sujetos diabéticos tras recibir tratamiento con colecalciferol necesitan una dosis de insulina menor. Este estudio tiene gran relevancia porque nos permite evaluar los efectos que se producen en base a los cambios intraindividuales entre los periodos de tratamiento y placebo, aunque el número de individuos que completaron el estudio fue limitado (39 pacientes) y el tiempo que duró la intervención fue corto (3 meses). (35)

Por otra parte, hay estudios que tienen como objetivo evaluar la cantidad de casos de DM1 que podrían prevenirse al suplementar a la población con vitamina D. Un ejemplo es la revisión realizada por Christos S Zipitis et al., en la que los datos estadísticos que se obtienen concluyen que si a todos los bebés nacidos en Inglaterra y en Gales durante el año 2012 se les administrara 300IU/día de colecalciferol durante 5 años, se podrían prevenir un total de 374 casos de DM1 durante los próximos 18 años de un total de 1357. (36)

También, se han realizado un pequeño número de ensayos que presentan hallazgos contrarios a los que muestran los estudios mencionados anteriormente. Por ejemplo, el estudio de Erin M. Shih et al., en el que se suplementó con 20000UI/semana de colecalciferol a 25 pacientes con DM1 durante 6 meses y se observó que el tratamiento con vitamina D aumentó los niveles séricos de 25(OH)D, siendo la media de este aumento de 22 a 35ng/ml. Sin embargo, a diferencia de lo que ocurre en otros estudios, la administración de vitamina D durante estos 6 meses no afectó a la HbA1c, ni a varios parámetros inflamatorios (la PCR, IL-6, TNF- $\alpha$ ), ni a la dosis de insulina que necesitan estos pacientes. Hay que tener en cuenta que la muestra que se utilizó en este estudio era pequeña y que es posible que los pacientes con DM1 una vez que alcancen los niveles de vitamina D adecuados necesiten un periodo de tiempo más largo para ver si se afectan las citoquinas inflamatorias, la dosis diaria de insulina y el control glucémico. (29)

Otro estudio diferente que no refleja una mejora en los pacientes con DM1 tras recibir suplementación de vitamina D es el que realizó Michael J. Haller et al. En este ensayo aleatorio participaron 15 pacientes con DM1 y se dividieron en dos grupos; un grupo de intervención que constaba de 10 sujetos con DM1 que recibieron: sangre del cordón umbilical autóloga, suplementos de vitamina D oral (2000IU/día), DHA y la insulina necesaria para manejar la DM1. El segundo fue el grupo control, que constaba de 5 sujetos, los cuales solamente recibieron la insulina necesaria para manejar la DM1. En este ensayo no se observaron cambios en la HbA1c en ninguno de los dos grupos, los requerimientos de insulina aumentaron significativamente en ambos grupos, y la tasa absoluta de disminución del péptido C fue más lenta en los sujetos tratados que en los del grupo control; sin embargo, no fue significativa. Estos datos que no muestran una mejora en el manejo de la DM1 en el grupo de intervención pueden deberse a que la muestra utilizada era pequeña, lo que limitó la capacidad de demostrar la preservación del péptido C después del tratamiento con sangre del cordón umbilical autóloga, suplementos de vitamina D y DHA. Además de la limitación que ocasiona el pequeño número de sujetos que participan en el estudio, la capacidad de preservar la función de las células  $\beta$  puede estar limitada por una serie de factores. En primer lugar, es posible que se haya transferido a los pacientes con DM1 una cantidad insuficiente de células con capacidad inmunorreguladora. En segundo lugar, la respuesta autoinmune en curso en sujetos con DM1 de inicio reciente puede contener células T de memoria, que facilitan la destrucción autoinmune continua de células  $\beta$ . En tercer lugar, la vitamina D y DHA, elegidas como terapias complementarias pueden carecer de la capacidad inmunomoduladora necesaria para proporcionar un tratamiento significativo frente a un ataque autoinmune bien establecido. (37)

En resumen, en la mayoría de los estudios se ha observado que la suplementación con vitamina D puede retrasar el debut de la DM1, principalmente a través de la inmunomodulación. Esto puede deberse a que la  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  protege directamente a las células  $\beta$  pancreáticas. También se ha visto que la forma activa de la vitamina D afecta directamente a la respuesta de las células T inhibiendo la producción de citoquinas que median la inmunidad celular y estimulando la secreción de citoquinas Th2. Además, un gran número de artículos revisados muestran que la vitamina D mejora el control glucémico. (25)

Resumen de los estudios utilizados en el apartado “Efecto de la suplementación con vitamina D en pacientes con DM1”

Autor/año/Región (tipo de estudio)	Tamaño de la muestra y sus características	Mediciones e Intervención (tipo, dosis, duración)	Resultados del estudio
<b>Shreya Sharma et al., 2017</b> <b>India</b> <b>Ensayo controlado aleatorizado a doble ciego (24)</b>	52 niños con DM1 de 1-8 años	Un grupo de 26 sujetos reciben 60000 UI de colecalciferol +insulina durante 6 meses. Otro grupo de 26 sujetos reciben solo insulina. Mediciones: <ul style="list-style-type: none"> <li>• HbA1c</li> <li>• 25(OH)D</li> <li>• Péptido C</li> <li>• Dosis de insulina</li> </ul>	Prevalencia de deficiencia de VD al inicio del estudio=63,5% Grupo suplementado a los 6 meses tenían los niveles séricos de VD en un rango suficiente y péptido C más alto que el grupo control. No hubo diferencias significativas en la HbA1c, ni en los requerimientos de insulina a los 6 meses.
<b>Silvia Savastio 2016</b> <b>Italia</b> <b>Estudio transversal (23)</b>	141 sujetos con DM1 diagnosticados hace >12 meses, con una edad media al inicio del estudio de 7,7 años	A todos los pacientes con <75nmol/l de 25(OH)D se les da suplementos de colecalciferol 1000UI/día durante 17 meses de media	Individuos con 25(OH)D<25nmol/l mostraban unos requerimientos de insulina y valores de HbA1c más altos.
<b>Sakineh Mohammadian 2015</b> <b>Irán</b> <b>(34)</b>	53 sujetos con DM1, de edades comprendidas entre los 6 meses y los 17 años <ul style="list-style-type: none"> <li>• 44 sujetos, fue la muestra utilizada al final del estudio</li> </ul>	Se midió: <ul style="list-style-type: none"> <li>• el nivel de 25(OH)D</li> <li>• HbA1c</li> </ul> Los que tenían deficiencia de VD<50nmol/L eran tratados con 300 000UI de colecalciferol durante 3 meses	La media de Hb1Ac: <ul style="list-style-type: none"> <li>• antes de la suplementación= 9,73%</li> <li>• después de la suplementación= 8,55%</li> </ul> La media 25(OH)D: <ul style="list-style-type: none"> <li>• antes de la suplementación= 17,33nmol/l</li> <li>• después de la suplementación=39nmol/L</li> </ul>
<b>D. Bogdanou 2015</b> <b>Alemania</b> <b>Ensayo aleatorio a doble ciego controlado con placebo y diseño cruzado (35)</b>	39 pacientes con DM1, con una media de edad de 44 años y la duración media de la DM1 fue de 12,3 años	Los pacientes recibieron durante 3 meses colecalciferol 4000UI/día seguidos por 3 meses de placebo o la alternativa secuencial. Se les midió: <ul style="list-style-type: none"> <li>• HbA1c</li> <li>• el péptido C</li> <li>• la 25(OH)D y la 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub></li> </ul>	Los niveles de HbA1c disminuyeron después del tratamiento con VD de 6,8% a 6,2%. Y se necesitó una dosis de insulina menor después de los 3 meses de tratamiento con VD.
<b>Erin M. Shih 2014</b> <b>Los Ángeles</b> <b>Estudio cruzado aleatorizado (29)</b>	25 adolescentes con DM1 de >1 año de evolución, y con una edad comprendida entre 13-26 años	Se les midió: <ul style="list-style-type: none"> <li>• 25(OH)D</li> <li>• HbA1c</li> <li>• CRP</li> <li>• IL-6</li> <li>• TNF-α</li> </ul> Los sujetos recibieron VD <sub>3</sub> 20000 UI/sem durante 6 meses	El tratamiento con VD aumentó los niveles séricos de 25(OH)D de 22 a 35 ng/ml. Sin embargo, no afectó a ninguno de estos parámetros: la Hb1Ac, PCR, IL-6, TNF-α, ni a la dosis de insulina.
<b>Michael J. Haller 2013</b> <b>Florida</b> <b>Ensayo aleatorio (37)</b>	15 sujetos con DM1 <ul style="list-style-type: none"> <li>• 10 sujetos en el grupo intervenido (grupo 1)</li> <li>• 5 sujetos en el grupo tratado (grupo 2)</li> </ul>	Grupo 1: recibieron infusión de UCB autóloga + vitamina D oral durante 1 año (2000IU/día) + DHA (38mg/L) y manejo DM1. Grupo 2: solo manejo DM1	HbA1c sin cambios en ambos grupos Los requerimientos de insulina aumentaron significativamente en ambos grupos La tasa absoluta de disminución del péptido C fue más lenta en los sujetos tratados que en los sujetos control, pero no fue significativa.

### 3. Efecto de los niveles de vitamina D maternos sobre la incidencia de DM1 en sus hijos:

El proceso que lleva a la destrucción de las células  $\beta$  puede iniciarse incluso antes del nacimiento, por lo tanto, el efecto de los determinantes ambientales tempranos en el útero puede tener una importancia crucial. Debido a que la ingesta y el estado de vitamina D durante el embarazo afectan al estado de la vitamina D neonatal, se considera un área importante para estudiar cuando se buscan factores potencialmente implicados en el desarrollo de la DM1. (38)

El metaanálisis de estudios observacionales realizado por Jia-Yi Dong et al., evaluó la posible asociación entre la ingesta materna de vitamina D y el riesgo de DM1 en la descendencia. Su estudio se basó en 3 estudios (2 de cohortes y uno de casos y controles) y todos ellos indicaron que no existían asociaciones significativas. (39)

Se han encontrado hallazgos similares en un estudio de cohortes prospectivo realizado por Maria Granfors et al., este estudio contaba con un total de 14528 sujetos de los cuales 108 desarrollaron DM1 antes de los 14-16 años. En él se observó que la suplementación con vitamina D durante el embarazo fue consumida por el 9,3% de las madres cuyos hijos más tarde tuvieron DM1 y por el 11,3% de las madres cuyos hijos nacieron sanos. Por lo tanto, en este estudio tampoco se encontró una asociación significativa entre la ingesta de suplementos de vitamina D durante el embarazo y el riesgo de DM1, incluso cuando se ajustan los factores que podrían influir en esta asociación. (40)

Por el contrario, un estudio de casos y controles realizado por Ingvild M. Sørensen et al., mostró resultados diferentes a los obtenidos en los estudios mencionados anteriormente. En este estudio se analizaron las concentraciones de la 25(OH)D y se observó que la concentración de la 25(OH)D durante el primer y segundo trimestre de embarazo no fue significativamente diferente. Sin embargo, durante el tercer trimestre se mostró una asociación entre las concentraciones más bajas y un mayor riesgo de DM1 en la descendencia. (41)

En la actualidad la evidencia de los efectos de la ingesta materna de vitamina D durante el embarazo en el desarrollo posterior de la DM1 en niños es bastante limitada e inconsistente. Por este motivo, se necesitan más estudios para determinar el papel que desempeña la vitamina D en el periodo fetal en relación con el desarrollo de la DM1.

Resumen de los estudios utilizados en el apartado “Efecto de los niveles de vitamina D maternos sobre la incidencia de DM1 en sus hijos”

Autor/año/Región (tipo de estudio)	Tamaño de la muestra y sus características	Intervención/ Determinaciones	Resultados del estudio
<b>Jia-Yi Dong 2013 China Metaanálisis (39)</b>	3 estudios: <ul style="list-style-type: none"> <li>• 2 de cohortes</li> <li>• 1 de casos y controles</li> </ul>		Todos ellos informaron de que no existe una asociación entre la ingesta materna de VD y el riesgo de DM1 en la descendencia
<b>Maria Granfors 2016 Suecia Estudio de cohortes prospectivo (40)</b>	14528 sujetos: <ul style="list-style-type: none"> <li>• 108 sujetos con DM1 antes de los 14-16 años</li> </ul>	Cuestionarios para determinar si las madres habían tomado suplementos mientras estaban embarazadas.	La suplementación con VD durante el embarazo fue consumida por un 9,3% de las madres cuyos hijos más tarde tuvieron DM1, y por 11,3% de madres cuyos hijos fueron sanos
<b>Ingild M. Sørensen 2016 Noruega Casos y controles (41)</b>	113 casos con DM1 220 controles	Análisis de la proteína de unión a la VD y de los niveles de 25(OH)D	Las concentraciones más bajas de 25(OH)D y de la proteína de unión a la VD durante el tercer trimestre del embarazo tendieron a asociarse con un mayor riesgo de DM1 en la descendencia.

#### 4. Efecto de los niveles de vitamina D en el nacimiento y el desarrollo de DM1

Hay evidencia de que la suplementación con vitamina D en las primeras etapas de la vida, debido a su potencial inmunomodulador, puede considerarse un factor de protección contra la aparición de la DM1. Además, la mayoría de los niños que desarrollan la DM1 presentaban niveles bajos de vitamina D al nacimiento.

En el metaanálisis mencionado anteriormente realizado por Jia-Yi Dong et al., también se estudió la asociación entre la ingesta de vitamina D durante los primeros años de vida y el riesgo de DM1. Al combinar los resultados obtenidos de dos estudios de cohortes y 6 estudios de casos y controles, se sugirió que la ingesta de vitamina D durante los primeros años de vida presenta una asociación inversa significativa con el riesgo de padecer de DM1 en 5 de estos estudios, mientras que en los otros 3 estudios no se encontró ninguna asociación. (39)

Por otro lado, dos grandes estudios poblacionales daneses (uno de casos y controles y otro de una cohorte de casos) realizados por Ramune Jacobsen et al., mostraron resultados diferentes a los obtenidos en el metaanálisis anterior. En ambos estudios se determinaron los niveles de 25(OH)D en el nacimiento y en ninguno de los dos estudios se encontró una asociación entre los niveles de 25(OH)D y el riesgo posterior de desarrollar DM1. Por ejemplo, en el estudio de la cohorte de casos se observó que los niveles medios de 25(OH)D fueron de 23,8 nmol/L en individuos de la sub-cohorte y de 24,3 nmol/L en los casos con DM1, por lo que la diferencia entre ambos grupos no fue significativa. Lo mismo ocurrió en el estudio de casos y controles, donde los valores medios de 25(OH)D para los controles fueron de 21,1nmol/L y de 21,3 nmol/L en los casos. Es decir, los niveles totales de 25(OH)D no difieren entre los casos y la sub-cohorte ni entre los controles y los casos en ambos estudios. (42)

Asimismo, en el estudio de casos y controles realizado por Francesco Cadario et al., se midieron los niveles de 25(OH)D al nacimiento y se observaron hallazgos similares. Debido a que la media de los niveles de vitamina D al nacimiento era similar en los casos y en los controles, no se consiguió demostrar una asociación entre los niveles de vitamina D al nacer y el riesgo de padecer DM1 antes de los 10 años de edad. (43)

Hoy en día, la evidencia de que los niveles de vitamina D al nacimiento influyen en el desarrollo de la DM1 es muy limitada e inconsistente, ya que los diferentes estudios que se han realizado muestran resultados inconcluyentes.

Resumen de los estudios utilizados en el apartado “Efecto de los niveles de vitamina D en el nacimiento y en el desarrollo de DM1”

Autor/año/Región (tipo de estudio)	Tamaño de la muestra y sus características	Intervención/ Determinaciones	Resultados del estudio
<b>Jia-Yi Dong 2013 China Metaanálisis (39)</b>	8 estudios: <ul style="list-style-type: none"> <li>• 2 de cohortes</li> <li>• 6 de casos y controles</li> </ul>	Utilizan cuestionarios para determinar el consumo de VD durante los primeros años de vida	De los 8 estudios incluidos, 5 informaron de una asociación inversa significativa entre la ingesta de VD y el riesgo de desarrollar DM1. Mientras que los otros 3 encontraron asociaciones nulas.
<b>Ramune Jacobsen 2016 Dinamarca (43)</b>	2 estudios: <ul style="list-style-type: none"> <li>• 1 estudio de casos y controles</li> <li>• y otro estudio de una cohorte de casos</li> </ul>	25(OH)D	Ambos estudios no encontraron asociación entre los niveles de 25(OH)D y el riesgo de DM1 En el estudio de casos y controles se observó que: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Los niveles medios de 25(OH)D en los controles eran de 21,1nmol/L</li> <li>• Y en los casos los niveles medios de 25(OH)D eran de 21,3nmol/L</li> </ul> En el estudio de cohorte de casos se observó que: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Los niveles medios de 25(OH)D en la subcohorte eran de 23,8nmol/L</li> <li>• Y en los casos los niveles medios de 25(OH)D eran de 24,3nmol/L</li> </ul>

## DISCUSIÓN:

Grandes estudios de cohortes han confirmado una asociación significativa de la deficiencia de vitamina D con la DM1. Asimismo, se ha visto en la mayoría de estudios una correlación positiva entre la suplementación regular de vitamina D en las primeras etapas de la vida y un menor riesgo de DM1 y de desarrollar autoanticuerpos relacionados con la DM1. A pesar del hecho de que la suplementación con vitamina D no se asocie siempre con disminuir el riesgo de DM1 y con mejorar los parámetros de la DM1 (HbA1c, marcadores inflamatorios...), es importante tener en cuenta que en ningún estudio se ha observado que la suplementación con vitamina D aumente el riesgo de DM1. Por este motivo, se sugiere que la vitamina D pueda usarse como terapia preventiva o de intervención para pacientes con DM1, o con alto riesgo genético. (44) (25)

Por otro lado, hay estudios que tienen en cuenta que los niveles de vitamina D no solo muestran variaciones estacionales, sino también geográficas y étnicas (se ha observado que las áreas que presentan altas tasas de incidencia de DM1 se encuentran en regiones geográficas de baja exposición a los rayos ultravioleta, lo cual se correlacionan con una menor síntesis cutánea de vitamina D). Además, la capacidad fisiológica para sintetizar y reabsorber la vitamina D a través de la nutrición difiere entre individuos. Por lo tanto, se ha argumentado que la dosis para la suplementación puede necesitar ajustarse a los distintos individuos teniendo en cuenta la edad, sexo, regiones, trastorno subyacente y la genética de los polimorfismos de la vía de la vitamina D. (44)

Otra serie de estudios se centran en cómo afecta la ingesta de vitamina D de la madre durante el embarazo al riesgo de que los descendientes con susceptibilidad genética padezcan DM1. Hasta ahora, la evidencia de los efectos de la ingesta materna de vitamina D durante el embarazo en el desarrollo posterior de DM1 en niños es bastante limitada. Hay estudios que muestran un efecto beneficioso, mientras que en otros observamos que no existe una asociación significativa. Por lo tanto, se necesitan más estudios para llegar a una conclusión. (38)

De la misma manera hay otros aspectos que quedan por determinar, como pueden ser el tipo de suplemento que se debe utilizar, la duración y la dosis. De esta manera, se podrá aclarar la duda de si solo los niveles muy altos de vitamina D son protectores o si por el contrario solo los niveles extremadamente bajos son un riesgo. (45)

## CONCLUSIONES

En este trabajo se realizó una revisión bibliográfica a partir de diferentes estudios que tratan sobre los niveles de vitamina D y su relación con la DM1. Tras su lectura y análisis se concluyó que:

- La mayoría de los estudios observan el impacto negativo que ocasiona tener niveles bajos de vitamina D en pacientes con DM1.
- La suplementación con vitamina D puede prevenir o retrasar el debut de la DM1 y también ayuda a tener un mejor control de la enfermedad.
- La evidencia de los efectos de la ingesta materna de vitamina D durante el embarazo en el desarrollo posterior de la DM1 en niños es bastante limitada e inconsistente.
- La relación entre los niveles de vitamina D al nacimiento y el desarrollo de la DM1 no queda suficientemente probada, ya que los resultados que se muestran son inconcluyentes.

Por este motivo, estudios adicionales están definitivamente justificados debido a la discusión en curso sobre si la suplementación de vitamina D disminuye el riesgo de aparición de DM1; si una vez que aparece la enfermedad, la vitamina D ayuda al paciente a controlar la enfermedad; o si por el contrario la suplementación con vitamina D no presenta ningún beneficio. Además, el papel de la vitamina D como inmunomodulador debe investigarse más a fondo en pacientes con DM1. Preferiblemente se deben realizar estudios que tengan un tamaño de muestra más grande y una mayor duración en el tratamiento, de esta manera se conseguirá aclarar la duda de si la suplementación con vitamina D a los pacientes con DM1 resulta de utilidad, ya sea en la prevención o en el tratamiento de la enfermedad.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS Y OTRAS FUENTES CONSULTADAS

- 1 Rodota L. Diabetes Mellitus. En Nutrición clínica y dietoterapia. Buenos Aires: Editorial médica panamericana; 2012. p. 149-151.
- 2 Intramed. Diabetes mellitus: clasificación y diagnóstico. [Online]; 2010. Acceso 2 de Abril de 2018. Disponible en: <http://www.intramed.net/contenidover.asp?contenidoID=66337>.
- 3 OMS. Informe mundial sobre la Diabetes. [Online].; 2016. Acceso 1 de Mayo de 2018. Disponible en: <http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/254649/9789243565255-spa.pdf?sequence=1>.
- 4 Ezzati M. Worldwide trends in diabetes since 1980: a pooled analysis of 751 population-based studies with 4.4 million participants. *The Lancet*. 2016; 387(10027).
- 5 Majedah A. Rasoul HAK. Low serum vitamin-D status is associated with high prevalence and early onset of type- 1 diabetes mellitus in Kuwaiti children. 2016.
- 6 Workgroup A. International expert committee. Report on the role of the A1C Assay in the diagnosis of diabetes. *Diabetes Care*. 2009; 32(7).
- 7 Classification and diagnosis of diabetes. *Standars of Medical care in Diabetes 2018*. *Diabetes Care*. 2018; 41(1).
- 8 Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care*. 2014; 37(1).
- 9 Conget I. Diagnóstico, clasificación y patogenia de la diabetes mellitus. *Revista española de cardiología*. 2002; 55(5).
- 10 Mauricio D. Redgdps. [Online]; 2010. Acceso 3 de Abril de 2018. Disponible en: [http://www.redgdps.org/gestor/upload/file/VII%20Curso%20residentes%20familia-2010/Fisiopatolog%C3%ADa%20DM1%20Dr\\_%20Mauricio.pdf](http://www.redgdps.org/gestor/upload/file/VII%20Curso%20residentes%20familia-2010/Fisiopatolog%C3%ADa%20DM1%20Dr_%20Mauricio.pdf).
- 11 Mark A. Atkinson NMM. The Pathogenesis of Insulin-Dependent Diabetes Mellitus. *The new England journal of medicine*. 1994.
- 12 Federación Mexicana de diabetes. [Online]; 2015. Acceso 11 de Abril de 2018. Disponible en: <http://fmdiabetes.org/disfuncion-pancreas-diabetes-tipo-1-y-2/>.
- 13 M K. Natural course of preclinical type 1 diabetes. *Karger*. 2002; 57(1).
- 14 Tango D. Medlineplus. [Online]; 2017. Acceso 2 de Mayo de 2018. Disponible en: <https://medlineplus.gov/spanish/ency/article/000305.htm>.

- 15 R Barrio Castellanos PRP. Insulinoterapia en la diabetes tipo 1 en la edad pediátrica. Asociación Española de pediatría. 2011.
- 16 Enric Serra EGEA. Diagnóstico y manejo del paciente adulto con diabetes tipo 1A al inicio de la enfermedad. Elsevier. 2013; 29(2).
- 17 Calvo Ferrer FLGMJRRM. Sociedad española de endocrinología pediátrica. [Online]. Acceso 14 de Marzo de 2018. Disponible en:  
<http://www.seep.es/privado/documentos/consenso/cap23.pdf>.
- 18 Guía de diabetes tipo 1. [Online]; 2014. Acceso 6 de Marzode 2018. Disponible en:  
<https://www.diabetes-cidi.org/es/diabetes-tipo-1/debut/ejercicio>.
- 19 Torres del Pliego E. NSX. Scielo. [Online]; 2014. Acceso 9 de Marzo de 2018. Disponible en:  
[http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1889-836X2014000500001](http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1889-836X2014000500001).
- 20 Gómez de Tejada Romero MJ SHM. Revista de osteoporosis y metabolismo mineral. [Online]; 2011. Acceso 12 de Abril de 2018. Disponible en:  
<http://www.revistadeosteoporosisymetabolismomineral.com/pdf/articulos/12011030100530064.pdf>.
- 21 Barbara Priet. Vitamin D and Immune Function. [Online]; 2013. Acceso 5 de Febrero de 2018. Disponible en: <http://www.mdpi.com/2072-6643/5/7/2502>.
- 22 Espinosa NAZ. Vitamina D: nuevos paradigmas. [Online]; 2011. Acceso 23 de Abril de 2018. Disponible en: <http://www.medigraphic.com/pdfs/medlab/myl-2011/myl115-6b.pdf>.
- 23 Silvia Savastio GG. Vitamin D Deficiency and Glycemic Status in Children and Adolescents with Type 1 Diabetes Mellitus. Plos One. 2016.
- 24 Shreya Sharma NB. Does vitamin D supplementation improve glycaemic control in children with type 1 diabetes mellitus?-A randomized controlled trial. Journal of clinical and diagnostic research. 2017; 11(9).
- 25 Tatiana Takiishi TVB. Effects of vitamin D on antigen-specific and non-antigen-specific immune modulation: relevance for type 1 diabetes. Pediatric Diabetes. 2012; 14.
- 26 Hiba Al-Zubeidi LLC. Low vitamin D level in pediatric patients with new onset type 1 diabetes is common, especially if in ketoacidosis. Pediatric Diabetes. 2015; 17.
- 27 Bruna Franchi MP. Vitamin D at the onset of type 1 diabetes in Italian children. Springer. 2013; 173.

- 28 Liu C. Correlation of serum vitamin D level with type 1 diabetes mellitus in children: a meta-analysis. *Nutrición hospitalaria*. 2015; 32(4).
- 29 Shih EM. Effects of vitamin D repletion on glycemic control and inflammatory cytokines in adolescents with type 1 diabetes. *Pediatric Diabetes*. 2014; 17.
- 30 Serra-Planas E. High prevalence of vitamin D deficiency and lack of association with subclinical atherosclerosis in asymptomatic patients with type 1 diabetes mellitus from a Mediterranean area. Springer. 2015; 52.
- 31 Raab J. Prevalence of vitamin D deficiency in pre-type 1 diabetes and its association with disease progression. Springer. 214; 57.
- 32 Thorsen SU. No difference in vitamin D levels between children newly diagnosed with type 1 diabetes and their healthy siblings: A 13-year nationwide danish study. *Diabetes care*. 2013; 36.
- 33 Kim HY. A lack of association between vitamin D-binding protein and 25- hydroxyvitamin D concentrations in pediatric type 1 diabetes without microalbuminuria. *Annals of pediatric endocrinology and metabolism*. 2017.
- 34 Mohammadian S. Effect of vitamin D3 supplement in glycemic control of pediatrics with type 1 diabetes mellitus and vitamin D deficiency. *Journal of clinical and diagnostic research*. 2015; 9(3).
- 35 D. Bogdanou MPM. T-lymphocyte and glycemic status after vitamin D treatment in type 1 diabetes: A randomized controlled trial with sequential crossover. 2016.
- 36 Zipitis CS. Assessing the population impact of low rates of vitamin D supplementation on type 1 diabetes using a new statistical method. *Journal of the Royal Society of Medicine*. 2016; 7(11).
- 37 Haller MJ. Autologous umbilical cord blood infusion followed by oral docosahexaenoic acid and vitamin D supplementation for C-peptide preservation in children with type 1 diabetes. *National institutes of health*. 2013; 19(7).
- 38 L. Marjamäki SN. Maternal intake of vitamin D during pregnancy and risk of advanced beta cells autoimmunity and type 1 diabetes in offsprings. Springer. 2010; 53.
- 39 Dong JY. Vitamin D intake and risk of type 1 diabetes: a meta-analysis of observational studies. *Nutrients*. 2013; 5.

- 40 Maria Granfors HA. No association between use of multivitamin supplement containing vitamin D during pregnancy and risk of type 1 diabetes in the child. *Pediatric diabetes*. 2015; 17.
- 41 Sørensen I. Vitamin D-binding protein and 25-hydroxyvitamin D during pregnancy in mothers whose children later developed type 1 diabetes. 2016; 32.
- 42 Jacobsen R. Neonatal vitamin D status is not associated with later risk of type 1 diabetes: results from two large Danish population-based studies. Springer. 2016; 59.
- 43 Cadario F. Vitamin D levels at birth and risk of type 1 diabetes in childhood: a case- control study. Springer. 2015; 52.
- 44 Klaus Badenhoop HK. Vitamin D, immune tolerance, and prevention of type 1 diabetes. Springer. 2012; 12.
- 45 M. Simpson HB. No association of vitamin D intake or 25-hydroxvitamin D levels in childhood with risk of islet autoimmunity and type 1 diabetes: DAISY. *National Institutes of health*. 2012; 54(11).
- 46 Irene Vinagre MR. Aparición de diabetes mellitus tipo 1 durante el tratamiento con interferón alfa: dos casos clínicos. Elsevier. 2010; 57(8).