



**FACULTAD DE FARMACIA
UNIVERSIDAD COMPLUTENSE**

TRABAJO FIN DE GRADO

TÍTULO:

Deficiencia de vitamina D y resistencia a la insulina

Autor: Miguel Perea Tajuelo

Fecha: 20 de Junio de 2020

Tutor: Beatriz Navia Lombán

ÍNDICE

RESUMEN.....	3
ABSTRACT.....	4
1 INTRODUCCIÓN Y ANTECEDENTES	5
1.1 Resistencia a la insulina	5
1.2 Vitamina D	6
2 OBJETIVOS.....	7
3 MATERIAL Y MÉTODOS.....	7
4 RESULTADOS Y DISCUSIÓN	7
4.1 Vitamina D, mecanismos epigenéticos y genómicos.....	8
4.2 Influencia de la vitamina D en la síntesis y secreción de la insulina.....	9
4.3 Influencia de la vitamina D en la captación de la glucosa hepática y tejidos periféricos.....	10
4.4 Influencia de la vitamina D en la adipogénesis.....	11
4.5 Influencia de la vitamina D en la apoptosis de adipocitos	12
4.6 Influencia de la vitamina D en la inflamación.....	13
5 CONCLUSIÓN.....	14
6 BIBLIOGRAFIA.....	16

Resumen

La relación entre los niveles de vitamina D en el organismo y la resistencia a la insulina parece cada día más evidente. De hecho, esta vitamina regula la expresión de un gran número de genes, además de intervenir en la regulación de otros procesos celulares. Por otra parte, se define resistencia a la insulina como la disminución de la respuesta metabólica de la célula al efecto de la insulina, lo que provoca un aumento de los niveles de glucosa circulante en sangre. En la actualidad, la hipovitaminosis D está muy extendida a nivel mundial, siendo el déficit vitamínico más prevalente. Además, también se ha observado un aumento de patologías relacionadas con la resistencia a la insulina en las últimas décadas.

El objetivo de este trabajo es revisar la relación existente entre la deficiencia de vitamina D y la resistencia a la insulina, así como conocer los mecanismos implicados en la misma. Para la realización del trabajo se ha realizado una revisión bibliográfica en buscadores científicos.

Los estudios señalan que la vitamina D puede disminuir la resistencia a la insulina través de mecanismos epigenéticos y genómicos (disminución de especies reactivas de oxígeno-ROS), regulación de la síntesis, secreción de la insulina en las células β -pancreáticas e inhibición de apoptosis de estas células, aumento de la captación de glucosa en células hepáticas y de tejidos periféricos, inhibición de los procesos de adipogénesis (inhibiendo la expresión del PPAR γ y C/EBP α), aumento de la apoptosis de adipocitos (disminución de la obesidad) y disminución de la inflamación (disminución de citoquinas proinflamatorias y aumento de citoquinas antiinflamatorias, y regulación de linfocitos a un perfil menos inflamatorio).

Palabras clave: vitamina D, hipovitaminosis D, resistencia a la insulina, tejido adiposo.

Abstract

The relationship between vitamin D levels in the body and insulin resistance seems increasingly evident. In fact, this vitamin regulates the expression of a large number of genes, in addition to intervening in the regulation of other cellular processes. Furthermore, insulin resistance is defined as the decrease in the metabolic response of the cell to the effect of insulin, which causes an increase in the levels of circulating glucose in the blood. Currently, hypovitaminosis D is very widespread worldwide, being the most prevalent vitamin deficiency. In addition, an increase in pathologies related to insulin resistance has also been observed in recent decades.

The objective of this work is to review the relationship between vitamin D deficiency in the body and insulin resistance, as well as to know the mechanisms involved. To carry out the work, a bibliographic review has been made in scientific search engines.

Studies show that vitamin D can decrease insulin resistance. through different mechanisms: epigenetic and genomic (reduction of reactive oxygen-ROS species), regulation of synthesis, insulin secretion in β -pancreatic cells and inhibition of apoptosis of these cells, increase in glucose uptake in liver and peripheral tissue cells, inhibition of adipogenesis processes (inhibiting PPAR γ and C / EBP α expression), increased adipocyte apoptosis (decreased obesity), and decreased inflammation (decreased proinflammatory cytokines and increased anti-inflammatory cytokines, and regulation of lymphocytes to a less inflammatory profile).

Key words: vitamin D, hypovitaminosis d, insulin resistance, adipose tissue.

1 Introducción y antecedentes

La deficiencia de vitamina D es cada día más común en la población de los países desarrollados y algunos autores la relacionan con alteraciones como la resistencia a la insulina, que a su vez se asocia con enfermedades como la obesidad y la diabetes¹.

1.1 Resistencia a la insulina

La insulina es una hormona que se produce en las células β pancreáticas, y constituye uno de los reguladores más importantes en el metabolismo de carbohidratos y lípidos. Su función principal es transportar la glucosa desde la circulación sanguínea al interior de las células, especialmente a las del músculo esquelético, además de inhibir la gluconeogénesis y la degradación de glucógeno, y detener la producción de glucosa en el hígado².

La insulina se transcribe a partir del gen INS (situado en el cromosoma 11) y se expresa en las células β -pancreáticas. Posteriormente, acaba llegando al hígado a través de la circulación portal, donde los hepatocitos eliminan, en este primer proceso, más del 50% de la insulina. La insulina resultante es transportada por la circulación venosa desde el hígado hasta el corazón, distribuyéndose desde aquí, mediante la circulación arterial, a todo el organismo. Durante este proceso, la insulina promueve la vasodilatación arterial y llega nuevamente hasta el hígado, donde sufre su segundo paso hepático, que conlleva una mayor eliminación de la misma. A través de la circulación, la insulina llega a células grasas y musculares, donde estimula la translocación del transportador GLUT 4, permitiendo, de este modo, el paso de glucosa al interior de la célula. Finalmente, la insulina restante es degradada por el riñón³.

La resistencia a la insulina (RI) se define como la disminución de la respuesta metabólica de la célula al efecto de la insulina, lo que provoca un aumento de los niveles de glucosa circulante en sangre⁴. Consiste, en una disminución de la acción de la hormona a nivel del transportador celular (GLUT4), y da lugar a alteraciones en el metabolismo de la glucosa, lípidos y proteínas. Para compensar la RI el páncreas secreta mayor cantidad de insulina llevando al organismo a un estado de hiperinsulinismo⁵.

El HOMA-IR es un modelo matemático propuesto por David Matthews en 1985 que sirve para evaluar la resistencia a la insulina utilizando los niveles de glucosa e insulina en ayunas. Este modelo nos ayuda a predecir si existe riesgo de diabetes o síndrome metabólico, y poder así evitarlo a través de la dieta y el ejercicio físico. La interpretación de este modelo se muestra en la tabla 1⁶.

Tabla 1. Valores de referencia HOMA-IR.

Valores de HOMA-IR	Interpretación
Inferiores a 1,96	No existe resistencia a la insulina
De 1,96 a 3	Hay sospechas de resistencia a la insulina

Superiores a 3	Existe resistencia a la Insulina
----------------	----------------------------------

$$\text{HOMA-IR} = \frac{\text{insulinemia en ayunas } \left(\frac{\mu\text{U}}{\text{mL}}\right) \times \text{glucemia en ayunas } \left(\frac{\text{mmol}}{\text{L}}\right)}{22,5}$$

1.2 Vitamina D

La vitamina D es una molécula liposoluble con carácter esteroideo y es la encargada de regular la expresión de un gran número de genes. Su receptor (VDR) está situado en la mayoría de células y tejidos del organismo. La función principal de la vitamina D es la regulación del metabolismo óseo y el mantenimiento de unos niveles correctos de calcio y fósforo, pero recientemente se ha observado que el déficit de vitamina D puede tener un papel muy relevante en enfermedades no esqueléticas, como cánceres, enfermedades autoinmunes, cardiovasculares, síndrome metabólico y diabetes^{7, 8}.

Se diferencian dos formas de la vitamina D, el ergocalciferol (vitamina D₂) y el colecalciferol (vitamina D₃). La vitamina D₃ que se sintetiza en la piel constituye la fuente principal de vitamina D para el organismo, aunque también se puede ingerir a través de la dieta mediante el consumo de alimentos como lácteos y aceites de pescado. La vitamina D₂, en cambio, tiene sólo procedencia dietética encontrándose únicamente en alimentos de origen vegetal. Tanto la vitamina D₂ como la vitamina D₃ llegan al organismo en forma inactiva, siendo necesaria su transformación a metabolitos activos⁹.

Tanto la vitamina D procedente de la dieta como la formada en la piel son transportadas al hígado para su activación. Una vez en el hígado, el citocromo P450 (concretamente el CYP2R1) transforma la vitamina en 25-hidroxicalcefirol (25 (OH)₂D; calcidiol), que se une a una proteína de unión específica de vitamina D (DBP) y es secretada a la sangre. Sin embargo, aún es necesaria otra hidroxilación, en concreto, a nivel renal y en posición 1 α para conseguirla forma activa de la vitamina, la 1 α , 25 dihidroxicolecalciferol o 1,25 (OH)₂ D, también denominada calcitriol. El 25 (OH)₂D o calcidiol tiene una vida media en plasma de 2 a 3 semanas, lo que hace que sus niveles séricos sean los indicadores del almacenamiento y el estado de vitamina D en nuestro organismo. Sin embargo, también hay que considerar que la vitamina D se puede almacenar en el tejido adiposo, acumulándose mayor cantidad en personas obesas que en personas con un peso normal, pero esta vitamina D no está disponible para las necesidades del organismo¹⁰.

En la actualidad, no hay un criterio unánime para definir la hipovitaminosis D, aunque diferentes sociedades han acordado establecer los límites en niveles entre 20 y 30 ng/mL. Por ejemplo, la Endocrine Society considera un límite de 29 ng/mL, mientras que la Academia de Ciencias de EE.UU. propone un valor de 20 ng/mL. En general, se considera que valores de 25(OH)D inferiores a 20 ng/mL indican la presencia de déficit, mientras que los comprendidos entre 20 y 30 ng/mL son indicativos de insuficiencia¹¹.

La hipovitaminosis D está muy extendida a nivel mundial, tanto que, algunos autores, la han catalogado de pandemia. En concreto, se ha señalado que, a nivel mundial, más del 80% de la

población presenta niveles de 25(OH)D inferiores a 30 ng/mL; el 37% tiene cifras por debajo de 20 ng/mL, e incluso, un 7%, no llega a alcanzar niveles de 10 ng/mL¹². En España, por su latitud, existe una alta disponibilidad de luz solar y, dado que la síntesis por efecto del sol sobre la piel constituye la fuente principal de la vitamina, cabría esperar una menor incidencia de déficit, sin embargo, Hilger et al. (2014) encontraron unos niveles de 25(OH)D en suero en nuestro país, similares a los observados en Europa central o los países nórdicos, y un 33% de la población española con niveles de 25(OH)D inferiores a 20 ng/mL^{13, 14}.

Durante los últimos años se ha investigado mucho sobre los efectos extra esqueléticos de la vitamina D, encontrándose entre ellos, la asociación entre el déficit de vitamina D y un aumento del riesgo de desarrollar resistencia a la insulina¹⁵.

2 Objetivos

En base a ello, el objetivo de este trabajo es revisar la relación que existe entre la deficiencia de vitamina D en el organismo y la resistencia a la insulina, así como conocer los mecanismos implicados en la misma.

3 Material y métodos

Se ha llevado a cabo una revisión bibliográfica de distintos libros y artículos científicos tanto en inglés como en español, con una antigüedad máxima de 10 años. Para ello se han utilizado los buscadores PubMed, Google Académico y World Wide Science. Los términos empleados para la búsqueda bibliográfica han sido “vitamin D”, “hypovitamin D”, “insulin resistance” y “adipose tissue”. Además, se han consultado las páginas webs de diversas asociaciones como la Federación Española de Diabetes (FEDE), la Asociación Española de Diabetes (SED), la Asociación Europea para el Estudio de la Diabetes (EASD) y la American Diabetes Association (ADA).

4 Resultados y discusión

Numerosos estudios han puesto de relieve que cantidades adecuadas de vitamina D en el organismo pueden reducir los niveles de diversos parámetros metabólicos como el colesterol total (CT) o los triglicéridos (TG), y disminuir el indicador de resistencia a la insulina HOMA-IR. A este respecto, se sabe que tanto en las células β pancreáticas, como en las células sensibles a la insulina y en los adipocitos, se encuentran receptores de vitamina D (VDR) y enzimas, que intervienen en la metabolización de la vitamina¹⁶. De hecho, son diversos los autores que han relacionado la alteración en la sensibilidad a la insulina con la obesidad y el déficit de vitamina D, sugiriendo que esta vitamina puede desempeñar un papel importante, a través de diferentes mecanismos, en la regulación de la homeostasis de la glucosa^{17,18,19}.

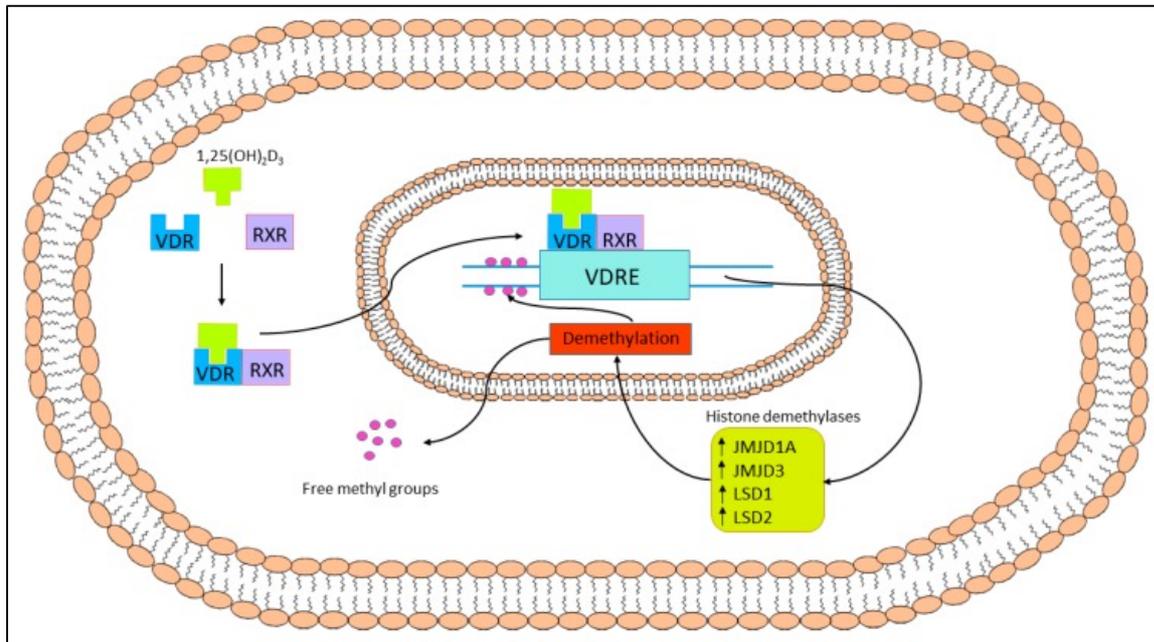
En concreto, se sabe que la vitamina D regula la homeostasis glucídica a través de mecanismos epigenéticos y genómicos, regulación de la síntesis y secreción de la insulina en las células β -pancreáticas, aumento de la captación de glucosa en células hepáticas y de tejidos periféricos, inhibición de los procesos de adipogénesis, aumento de la apoptosis de adipocitos y disminución de la inflamación. Todos ellos se describen de forma detallada a continuación.

4.1 Vitamina D, mecanismos epigenéticos y genómicos

Uno de los mecanismos epigenéticos que explican la relación entre la vitamina D y la disminución de la resistencia a la insulina es su participación en la expresión de los genes de ADN desmetilasas. Estas enzimas, impiden que se produzca la hipermetilación de regiones promotoras de genes, hecho que está considerado un factor de riesgo para el desarrollo de la resistencia a la insulina²⁰.

En la figura 1 se observa el mecanismo genómico por el cual se forman las desmetilasas a partir de la acción de la vitamina D. Esta vitamina se une a su receptor VDR, que a su vez forma un heterodímero con el receptor de retinoides (RXR), formando un complejo (1,25 (OH)₂ D - VDR-RXR) que llega hasta el núcleo celular uniéndose a los elementos sensibles a la vitamina D (VDRE). Esta unión, conlleva a la formación de las ADN demetilases LSD1, LSD2, JMJD1A y JMJD3, que evitan la hipermetilación y con ello, la codificación de un gran número de genes¹.

Figura 1. Mecanismo genómico de formación de desmetilasas.



Fuente: (1).

Entre los genes afectados por la posible hipermetilación se encuentran el del receptor Scavenger Clase A Miembro 3 (SCARA3) y el de la enzima antioxidante peroxiredoxina-2 (PRDX2), que son los encargados de reducir los niveles de especies reactivas de oxígeno (ROS)²¹.

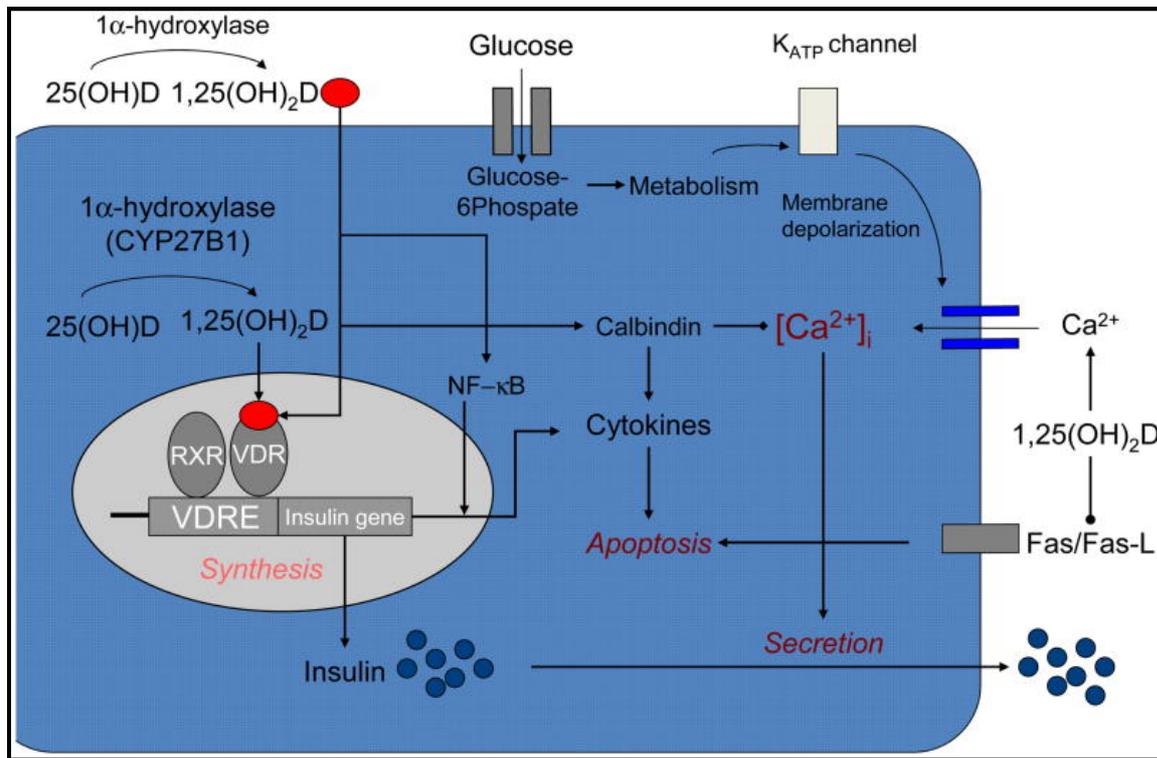
Por otra parte, la vitamina D también actúa, mediante mecanismos genómicos, regulando la expresión de la proteína desacoplante 3 (UCP-3), situada en la membrana mitocondrial interna y relacionada con la respiración mitocondrial. Por ello, la deficiencia de vitamina D conlleva a una expresión disminuida de la proteína UCP-3 que da lugar a que se genere menor cantidad de ATP y que se produzca un aumento de los niveles de ROS^{22, 23, 24}.

El aumento de ROS da lugar a dos mecanismos responsables de la alteración de las vías de señalización de la insulina, la inducción de la fosforilación de la serina-treonina de los receptores de la insulina y la disminución en la transcripción de los transportadores GLUT-4^{22,23}. En este sentido, también es interesante señalar que la vitamina D se relaciona con el aumento de la producción de glutatión (GSH), principal protector celular frente a las ROS²⁵.

4.2 Influencia de la vitamina D en la síntesis y secreción de la insulina.

Algunos autores destacan que la vitamina D tiene un papel importante en la regulación de la síntesis y secreción de la insulina, en la supervivencia de las células β y en la regulación del flujo de calcio en estas células. En ensayos realizados se ha podido observar que cuando hay déficit de vitamina D se presenta una secreción alterada de insulina tras el aumento de glucosa, mientras que la suplementación con esta vitamina consigue regular dicha secreción. Además, la vitamina D también tiene efectos directos sobre las células β pancreáticas, tras unirse a su receptor (VDR) presente en estas células^{26, 27}.

Figura 2. Vitamina D y secreción de insulina.



Fuente: (28).

En la figura 2 se muestra la acción de la Vitamina D sobre la secreción de insulina de las células β pancreáticas. En primer lugar, el calcitriol llega desde la circulación sanguínea hasta el núcleo de la célula β pancreática, dónde forma un complejo con su receptor y el receptor de retinoides (1,25 (OH)₂D - VDR- RXR). Posteriormente, el complejo formado interactúa con los elementos sensibles a la vitamina D (VDRE), situados en el promotor del gen de la insulina y activa su transcripción, estimulando de este modo la síntesis de insulina. Por otra parte, la

vitamina D también desempeña un papel importante en la regulación del calcio, despolarizando los canales de calcio tipo L, lo que aumenta sus concentraciones intracelulares, y estimula la secreción de insulina. A su vez, la vitamina D regula la calbindina, proteína que se une al calcio citosólico y modula la secreción de la hormona²⁸.

Además, la vitamina D contribuye a la supervivencia de estas células ya que inhibe el factor nuclear- $\kappa\beta$ (NF- κ b) y con ello los efectos de las citocinas que provocan la apoptosis. Además, la calbindina, regulada por la vitamina D, actúa sobre las citoquinas protegiendo a las células β pancreáticas de la apoptosis celular. Otro mecanismo antiapoptótico de la vitamina D es la inhibición de las vías relacionadas con la proteína relacionada con la apoptosis Fas (Fas / Fas-L)^{28, 29}.

4.3 Influencia de la vitamina D en la captación de la glucosa hepática y tejidos periféricos

La vitamina D también actúa en tejidos sensibles a la insulina, como el tejido adiposo, músculo esquelético e hígado. En este sentido, se han puesto de relieve diferentes mecanismos para explicar por qué la deficiencia de vitamina D podría causar alteraciones en la señalización y sensibilidad de la insulina, y afectar a la absorción de glucosa en los tejidos diana²⁷.

Por una parte, se sabe que el metabolito activo de la vitamina D estimula directamente la expresión de los receptores de insulina en las células de los tejidos periféricos, aumentando de esta manera la sensibilidad a la insulina³⁰.

Por otro lado, se ha observado que el déficit de vitamina D eleva el porcentaje de grasa en el músculo esquelético y en el tejido adiposo, independientemente de la masa corporal, lo que hace que disminuya la acción de la insulina y su sensibilidad³¹; mientras que, por el contrario, un aporte adecuado de esta vitamina induce la activación del receptor delta activado por proliferador de peroxisomas (PPAR- δ), un factor de transcripción regulador, que aumenta la movilización y metabolismo de ácidos grasos en estos tejidos disminuyendo la resistencia a la insulina^{30, 32}.

La vitamina D también actúa en el músculo esquelético y en el tejido adiposo regulando las concentraciones de calcio intracelular, que desempeñan una función esencial en los procesos relacionados con la captación de glucosa. Además, unos niveles intracelulares de calcio óptimos mejoran la traslocación del transportador GLUT-4 de las células musculares y adiposas, y permiten que estos actúen de manera correcta, mejorando la captación de glucosa, por lo que una alteración en las concentraciones de calcio intracelular en estos tejidos puede incrementar la resistencia a la insulina³².

Otro mecanismo a tener en cuenta, es que la vitamina D ejerce un efecto regulador en los niveles de la hormona paratiroidea (PTH), incrementándose los niveles de esta hormona en los tejidos más sensibles a la insulina, especialmente en tejido adiposo y músculo esquelético, cuando existe un déficit de la vitamina. En este sentido, estudios realizados en animales han resaltado que existe una estrecha relación entre el aumento de la hormona paratiroidea y la resistencia a la insulina, ya que no solo suprime la secreción de insulina, sino que también reduce el número de los transportadores de glucosa GLUT-1 (transportador de glucosa en el cerebro) y GLUT-4, afectando así a la absorción de la misma³³.

Por otro lado, la vitamina D también regula el sistema renina-angiotensina-aldosterona (RAAS). Se ha observado que RAAS produce especies de oxígeno reactivas (ROS) que generan resistencia a la insulina en tejidos periféricos. De hecho, en un estudio con ratones, se observó que la expresión de renina y angiotensina II estaba aumentada en ratones que no tenían VDR, y la administración de 1,25 (OH)₂ D inhibía su síntesis, por lo que se concluyó que la vitamina D mejoraba la sensibilidad a la insulina por la inhibición del sistema renina-angiotensina-aldosterona³⁴.

A nivel hepático, se ha observado que la vitamina D tiene efectos sobre la ruta del calcio/calmodulina proteína quinasa β (CaMKKβ) / AMPK. La activación de AMPK en el hígado tiene efectos antidiabéticos, entre los que destacan la disminución de la gluconeogénesis y la lipogénesis y el aumento de la oxidación de lípidos y la glucólisis³⁵. De hecho, Leung confirmó que dosis elevadas de vitamina D, en forma de calcitriol, en células hepáticas activan la vía del AMPK ayudando a regular el metabolismo glucídico y lipídico cuando existe resistencia a la insulina, sin presentar toxicidad³⁶.

4.4 Influencia de la vitamina D en la adipogénesis

El tejido adiposo tiene una gran relevancia en la regulación de la glucosa y el equilibrio energético en el organismo. Se diferencia en tejido adiposo blanco, situado en las vísceras y los depósitos subcutáneos, y tejido adiposo marrón, que solo se encuentra en mamíferos y su función principal es la regulación de la temperatura corporal³⁷.

La formación de adipocitos maduros, es un proceso de diferenciación que recibe el nombre de adipogénesis. Los adipocitos maduros pueden realizar diversas funciones, como la síntesis de lípidos, secreción de adipocinas (mediado por la insulina), y permitir el paso de ácidos grasos a través de la membrana³⁸.

Las alteraciones en el equilibrio energético que producen adiposidad visceral pueden dar lugar al desarrollo de resistencia a la insulina. En este sentido, la adipogénesis promueve el almacenamiento de ácidos grasos y la síntesis de triglicéridos, así como el aumento de la síntesis de adipocinas proinflamatorias (factor de necrosis tumoral TNFα, IL6, resistina) y la disminución de la de adipocinas antiinflamatorias (adiponectina) que actúan como importantes reguladores de la sensibilidad a la insulina³⁹. La diferenciación de los adipocitos se lleva a cabo mediante factores transcripcionales como son el regulador PPARγ y la proteína de unión potenciadora (C/EBPα), que inducen la expresión de genes que codifican el transportador GLUT-4, la LPL (lipoproteína lipasa), la FASN (sintasa de ácido graso) y la FABP4 (proteína de unión a ácidos grasos), implicados en los procesos de lipogénesis, lipólisis y sensibilidad a la insulina^{40, 41}.

En este sentido, se ha sugerido que la vitamina D podría estar implicada en la regulación de la adipogénesis, especialmente durante las primeras etapas, ya que la expresión del receptor de vitamina D disminuye a medida que avanza el proceso de diferenciación de adipocitos. De hecho, hay estudios que han puesto de relieve como la vitamina D podría inhibir el proceso de adipogénesis, inhibiendo la expresión del PPARγ y C/EBPα, y disminuir, de este modo, la resistencia a la insulina. No obstante, a pesar que muchos trabajos indican que la vitamina D

parece ejercer un efecto sobre la expresión de genes que juegan un papel clave en la adipogénesis, la mayoría de ellos no han encontrado resultados concluyentes, por lo que son necesarios más estudios para dilucidar la verdadera acción de la vitamina D sobre la adipogénesis^{40, 41, 42}.

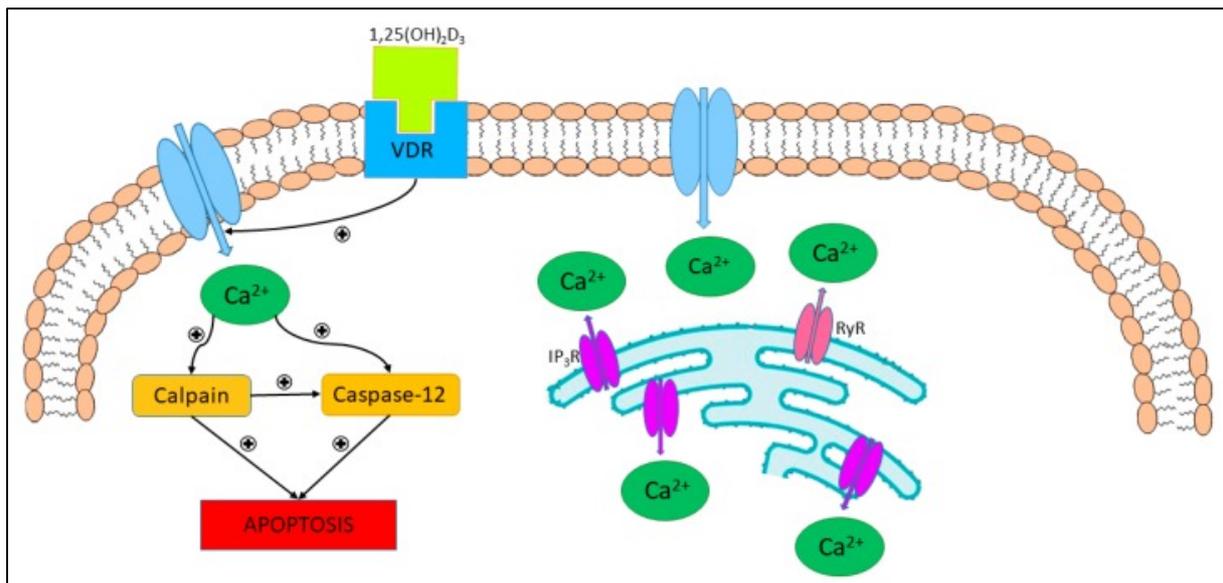
4.5 Influencia de la vitamina D en la apoptosis de adipocitos

Frente a la creencia de que el número de adipocitos en el tejido adiposo, en personas adultas, es un número constante y que únicamente se producía hipertrofia de los mismos, estudios recientes han destacado que además del aumento del volumen en los adipocitos, el tejido adiposo también sufre renovación. Los preadipocitos, se convierten en adipocitos maduros y estos, a su vez, van muriendo, dando lugar a una renovación anual de un 10%. Además, el número de adipocitos puede aumentar en la obesidad severa⁴³.

El recambio de los adipocitos maduros, mediante apoptosis, aumenta la termogénesis del tejido adiposo blanco, haciendo que se reduzca el grado de obesidad y aumente la sensibilidad a la insulina. En este sentido, se ha comprobado como las dosis elevadas de vitamina D estimulan la apoptosis de los adipocitos, mientras que una ingesta insuficiente de la vitamina la inhibe¹.

En la figura 3 se muestra el mecanismo de apoptosis de los adipocitos inducida por la vitamina D propuesto, según el cual, la 1,25 (OH)₂D₃ se une a su receptor (VDR), situado en la membrana de los adipocitos, y estimula la entrada de calcio al interior celular. También se estimula la liberación de calcio desde el retículo endoplasmático al citosol a través de los receptores IP₃R (receptor de inosol trifosfato) y RyR (receptor de rianodina). El aumento del calcio intracelular activa la proteasa calpaína, que a su vez activa la caspasa-12, coduciendo ambas a la apoptosis del adipocito¹.

Figura 3. Mecanismo de apoptosis inducido por la vitamina D.



Fuente: (1).

4.6 Influencia de la vitamina D en la inflamación

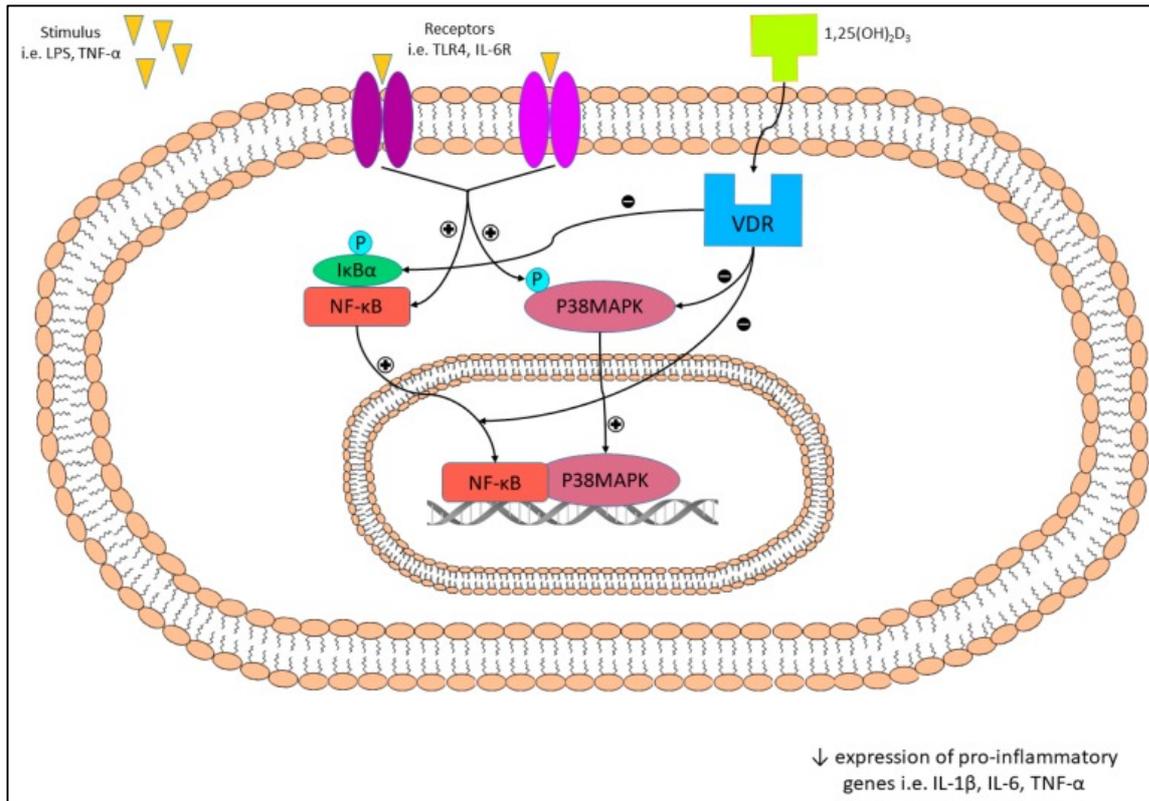
Se ha comprobado que existe una relación positiva entre los altos niveles de marcadores inflamatorios y la presencia de resistencia a la insulina. En este sentido, se han postulado dos posibles mecanismos que relacionan la inflamación con la resistencia a la insulina, dependiente y no dependiente de la obesidad y, en ambos, parece estar implicada la vitamina D. En concreto, la Inflamación relacionada con la obesidad se caracteriza por el aumento hipertrófico de los adipocitos, situación que provoca alteraciones que aumentan la resistencia a la insulina y que pueden ser reguladas por la vitamina D. En cuanto a la resistencia a la insulina relacionada con la edad, no dependiente de la obesidad, ésta se regula a través de las células T reguladoras residentes en el tejido adiposo (aTregs), que también pueden ser moduladas por la vitamina D^{44, 45}.

El mecanismo relacionado con la obesidad o hipertrofia de adipocitos produce alteraciones del flujo sanguíneo dando lugar al aumento de la inflamación. En primer lugar, se produce el acúmulo de macrófagos que liberan citoquinas proinflamatorias como la resistina, la interleucina 6 (IL-6), la interleucina 8 (IL-8), el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) y la proteína quimioatrayente de monocitos (MCP1), y disminuye la secreción de citoquinas antiinflamatorias como es el caso de la adiponectina. Estas citoquinas proinflamatorias estimulan las quinasas, que tras su activación fosforilan los receptores de insulina y producen una desensibilización de los mismos provocando la desregulación del metabolismo glucídico y lipídico en el organismo. En este sentido, algunos autores han indicado que la vitamina D puede contribuir a la disminución de la inflamación que se relaciona con la resistencia a la insulina al actuar como modulador en la secreción de citoquinas antiinflamatorias^{46, 47}.

Por otro lado, el factor de transcripción NF- κ B es un componente fundamental de los procesos de inflamación en el tejido adiposo. En la figura 4 puede observarse la vía de señalización del factor de transcripción NF- κ B y como la vitamina D inhibe este proceso. El factor de necrosis tumoral α (TNF α) y los liposacáridos (LPS) activan los receptores tipo Toll (TLR), y el receptor de interleucina-6 (IL-6R). Esto produce la fosforilación de I κ B α , cuya degradación activa el NF- κ B, que llega al núcleo y produce la transcripción de genes proinflamatorios dependientes de p38MAPK o NF- κ B: IL-1 β , IL-6 o TNF- α . La forma activa de la vitamina D actúa inhibiendo la fosforilación de I κ B α , lo que evita que los factores de transcripción NF- κ B y p38MAPK se transloquen al núcleo y disminuye la transcripción de genes proinflamatorios. La vitamina D también puede inhibir la translocación del factor de transcripción NF- κ B directamente en el núcleo⁴⁸.

Los niveles de vitamina D en el organismo se han relacionado con la adiponectina, hormona antiinflamatoria que aumenta la sensibilidad a la insulina. De hecho, diversos estudios han encontrado niveles bajos de esta hormona en personas obesas con déficit de vitamina D, mientras que las dietas ricas en vitamina D, incrementan las concentraciones de adiponectina⁴⁹. Además, cabe destacar su uso como un biomarcador de resistencia a la insulina⁵⁰.

Figura 4. Mecanismo inhibitorio de la vitamina D sobre el factor de transcripción NF- κ B.



Fuente: (48).

Por otro lado, el mecanismo inflamatorio independiente de la obesidad (relacionado con la edad) corre a cargo del sistema inmunitario innato y adaptativo. La vitamina D actúa sobre las células dendríticas aumentando la secreción de interleucina 10 (IL-10), una citoquina antiinflamatoria, y disminuyendo la secreción de citoquinas proinflamatorias como TNF- α , IL-12 (interleucina 12) e IFN- γ (interferón gamma). Esta vitamina también disminuye la secreción de citoquinas proinflamatorias en monocitos como IL-1 β (interleucina 1 β), TNF- α , IL-6 e IL-8. Además, la acción de la vitamina D en el sistema inmunitario contribuye a que disminuya la expresión de linfocitos T-helper 1 (Th1)/Th17 (subtipos de linfocitos que inducen una respuesta muy inflamatoria) y aumente la de los linfocitos Th2/Treg (subtipo de linfocitos que inducen una respuesta menos inflamatoria que los anteriores). De este modo la vitamina D ejerce una acción antiinflamatoria que mejora la sensibilidad a la insulina⁵¹.

5 Conclusión

Diversos estudios señalan que la vitamina D puede disminuir la resistencia a la insulina a través de diferentes mecanismos: epigenéticos y genómicos, regulación de la síntesis y secreción de la insulina en las células β -pancreáticas, aumento de la captación de glucosa en células hepáticas y de tejidos periféricos, inhibición de los procesos de adipogénesis, aumento de la apoptosis de adipocitos y disminución de la inflamación.

- El mecanismo epigenético que relaciona la vitamina D con la disminución de la resistencia a la insulina consiste en la inducción de la expresión de ADN desmetilasas que inhiben la hipermetilación de regiones promotoras de genes encargados de reducir los niveles de especies reactivas de oxígenos (ROS). Por otra parte, la vitamina D también actúa, mediante un mecanismo genómico, regulando la expresión de la proteína desacoplante 3 (UCP-3), que se encuentra en la membrana mitocondrial interna, disminuyendo los niveles de ROS. La disminución de ROS contribuye a disminuir el desarrollo de la resistencia a la insulina. Además, la vitamina D también induce el aumento de glutatión, que protege al organismo frente a ROS.
- En las células β pancreáticas la vitamina D actúa mediante tres mecanismos: estimula la síntesis de insulina a nivel del núcleo celular, regula la secreción de la hormona, a través de su acción como modulador del flujo de calcio de la célula, y contribuye a la supervivencia celular al inhibir la apoptosis.
- La vitamina D también actúa en tejidos periféricos sensibles a la insulina, como el tejido adiposo, músculo esquelético e hígado, aumentando la captación de glucosa mediante diversos mecanismos:
 - Estimulación de la expresión de receptores de insulina en las células de dichos tejidos.
 - Activación del PPAR- δ , que aumenta la movilización y metabolismo de ácidos grasos en estos tejidos disminuyendo la resistencia a la insulina.
 - Regulación de las concentraciones intracelulares de calcio, permitiendo la traslocación del transportador GLUT-4 a la membrana de las células musculares y adiposas, y aumentando la captación de glucosa.
 - Regulación de los niveles de hormona paratiroidea (PTH), lo que permite que no disminuyan el número de transportadores de glucosa y la secreción de insulina.
 - Inhibición de la producción de ROS del sistema renina-angiotensina-aldosterona (RAAS) disminuyendo la resistencia a la insulina en tejidos periféricos.
 - Activación del AMPK en células hepáticas, que produce efectos antidiabéticos, entre los que destacan la disminución de la gluconeogénesis y la lipogénesis y, el aumento de la oxidación de lípidos y la glucólisis.
- Por otra parte, la vitamina D puede ejercer un papel regulador en el proceso de adipogénesis, inhibiendo la expresión del PPAR γ y C/EBP α , lo que hace que disminuya la resistencia a la insulina. No obstante, a pesar que muchos trabajos indican que la vitamina D parece ejercer un efecto sobre la expresión de genes relacionados con el proceso de adipogénesis, la mayoría de ellos señalan que los resultados no son concluyentes, por lo que la relación de la vitamina D y la adipogénesis requiere más estudios.

- Además, la vitamina D regula la entrada de calcio a las células del tejido adiposo, que activa a su vez las proteínas caspasas produciendo la apoptosis de los adipocitos maduros. El recambio de los adipocitos aumenta la termogénesis del tejido adiposo blanco, haciendo que se reduzca el grado de obesidad y aumente la sensibilidad a la insulina.
- Por último, la vitamina D disminuye la resistencia a la insulina ejerciendo su acción sobre los procesos de inflamación mediante dos mecanismos:
 - Dependiente de obesidad: la vitamina D ejerce su acción modulando la secreción de citoquinas antiinflamatorias al torrente sanguíneo e inhibiendo la vía de señalización del factor de transcripción NF- κ B, disminuyendo de este modo la expresión de citoquinas proinflamatorias que son las causantes de la fosforilación de los receptores de insulina que provocan el aumento de la resistencia a la hormona.
 - Independiente de la obesidad (relacionado con la edad): Tiene lugar en el sistema inmunitario innato y adaptativo. La vitamina D actúa sobre las células dendríticas y los monocitos, aumentando la secreción de citoquinas antiinflamatorias y disminuyendo la de citoquinas proinflamatorias. Además, la acción de la vitamina D en el sistema inmunitario contribuye a un cambio en el perfil de linfocitos de forma que disminuye la inflamación.

6 Bibliografía

1. Szymczak-Pajor I, Śliwińska A. Analysis of Association between Vitamin D Deficiency and Insulin Resistance. *Nutrients*. 2019; 11(4): 794. doi: 10.3390/nu11040794
2. Petersen MC, Shulman GI. Mechanisms of Insulin Action and Insulin Resistance. *Physiol Rev*. 2018;98(4):2133-2223. doi:10.1152/physrev.00063.2017
3. Tokarz VL, MacDonald PE, Klip A. The cell biology of systemic insulin function. *J Cell Biol*. 2018; 217 (7): 2273–2289. doi: 10.1083 / jcb.201802095
4. Czech MP. Insulin action and resistance in obesity and type 2 diabetes. *Nat Med*. 2017. 11; 23(7): 804–814. doi: 10.1038/nm.4350
5. Pollak C F. Resistencia a la insulina: verdades y controversias. *Revista Médica Clínica Las Condes* Volume 27, Issue 2, March 2016, Pages 171-178
6. VanWagner LB, Ning H, Allen NB, et al. Twenty-five-year trajectories of insulin resistance and pancreatic β -cell response and diabetes risk in nonalcoholic fatty liver disease. *Liver Int*. 2018;38(11):2069-2081. doi:10.1111/liv.13747
7. Kim D. The Role of Vitamin D in Thyroid Diseases. *Int J Mol Sci*. 2017 Sep 12;18(9). pii: E1949. doi: 10.3390/ijms18091949.
8. Sang-Min J, Eun-Ae S. Exploring vitamin D metabolism and function in cancer. *Exp Mol Med*. 2018; 50(4): 20. doi: 10.1038/s12276-018-0038-9

9. Mendoza-Zubieta V, Reza-Albarrán A. Vitamina D, obesidad y resistencia a la insulina: Un triángulo no tan amoroso. *Revista de Endocrinología y Nutrición* Vol. 19, No. 4. 2011. pp 136-139. Consultado 30-03-2020. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/endoc/er-2011/er114a.pdf>
10. Gil A, Plaza-Diaz J, Mesa MD. Vitamin D: Classic and Novel Actions *Ann Nutr Metab* 2018; 72: 87–95.
11. Rodriguez-Rodriguez E, Aparicio A, Sanchez-Rodriguez P, Lorenzo-Mora AM, Lopez-Sobaler AM, Ortega RM. Deficiencia en vitamina D de la población española. Importancia del huevo en la mejora nutricional. *Nutr Hosp.* 2019. 36; Extra. 3: 3-7.
12. Collado Yurrita L, Grande Oyarzabal G, Garicano-Vilar E, et al. Evolution of the intake and nutritional recommendations of calcium and vitamin D for the last 14 years in Spain. *Nutr Hosp* 2015;32:1987-93.
13. Hilger J, Friedel A, Herr R, et al. A systematic review of vitamin D status in populations worldwide. *Br J Nutr* 2014;14;111(1):23-45. DOI: 10.1017/ S0007114513001840
14. Martínez O, Sanchez F, Suarez MD. Vitamina D. En: Gil Hernández A, Sánchez de Medina Contreras F, Fontana Gallego editores. *Tratado de nutrición. Vol. Tomo i, bases fisiológicas y bioquímicas de la nutrición. 3ª ed.* Madrid: Editorial Médica Panamericana. 2017.
15. Nakashima A, Yokoyama K, Yokoo T, Urashima M. Role of vitamin D in diabetes mellitus and chronic kidney disease. *World J Diabetes.* 2016; 7 (5): 89-100. doi: 10.4239 / wjd.v7.i5.89.
16. Upreti V, Maitri V, Dhull P, Handa A, Prakash MS, Behl A. Effect of oral vitamin D supplementation on glycemic control in patients with type 2 diabetes mellitus with coexisting hypovitaminosis D: A parallel group placebo controlled randomized controlled pilot study. *Diabetes Metab. Syndr.* 2018; 12:509–512. doi: 10.1016/j.dsx.2018.03.008.
17. Martin T, Campbell RK. Vitamin D and diabetes. *Diabetes Spectr.* 2011; 24:113–118. doi: 10.2337/diaspect.24.2.113.
18. Gagnon C, Daly RM, Carpentier A, Lu ZX, Shore-Lorenti C, Sikaris K et al. Effects of combined calcium and vitamin D supplementation on insulin secretion, insulin sensitivity and β -cell function in multi-ethnic vitamin D-deficient adults at risk for type 2 diabetes: A pilot randomized, placebo-controlled trial. *PLoS ONE.* 2014; 9: e109607. doi: 10.1371/journal.pone.0109607.
19. Greco EA, Lenzi A, Migliaccio S. Role of Hypovitaminosis D in the Pathogenesis of Obesity-Induced Insulin Resistance. *Nutrients.* 2019;11(7):1506. doi: 10.3390/nu11071506. PMID: 31266190; PMCID: PMC6682882.
20. Berridge MJ. Vitamin D deficiency and diabetes. *Biochem. J.* 2017;474:1321–1332. doi: 10.1042/BCJ20170042

21. Karachanak-Yankova S, Dimova R, Nikolova D, Nesheva D, Koprinarova M, Maslyankov S et al. Epigenetic alterations in patients with type 2 diabetes mellitus. *Balk. J. Med. Genet.* 2015;18:15–24. doi: 10.1515/bjmg-2015-0081.
22. Rains JL, Jain SK. Oxidative stress, insulin signaling and diabetes. *Free Radic. Biol. Med.* 2011;50:567–575. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2010.12.006.
23. Newsholme P, Cruzat VF, Keane KN, Carlessi R, de Bittencourt PIH. Molecular mechanisms of ROS production and oxidative stress in diabetes. *Biochem. J.* 2016; 473 : 4527-4550. doi: 10.1042 / BCJ20160503C.
24. Demine S, Renard P, Arnould T. Mitochondrial Uncoupling: A Key Controller of Biological Processes in Physiology and Diseases. *Cells.* 2019;8(8):795. doi:10.3390/cells8080795
25. Jain SK, Micinski D. Vitamin D upregulates glutamate cysteine ligase and glutathione reductase, and GSH formation, and decreases ROS and MCP-1 and IL-8 secretion in high-glucose exposed U937 monocytes. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2013; 437:7–11. doi: 10.1016/j.bbrc.2013.06.004.
26. Wolden-Kirk H, Overbergh L, Gysemans C, Brusgaard K, Naamane N, Van Lommel L. Unraveling the effects of 1,25OH₂D₃ on global gene expression in pancreatic islets. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* 2013; 136: 68–79. doi: 10.1016/j.jsbmb.2012.10.017.
27. Altieri B, Grant WB, Della Casa S, Orio F, Pontecorvi A, Colao A et al. Vitamin D and pancreas: The role of sunshine vitamin in the pathogenesis of diabetes mellitus and pancreatic cancer. *Crit. Rev. Food Sci. Nutr.* 2017;57:3472–3488. doi: 10.1080/10408398.2015.1136922
28. Mitri J, Pittas AG. Vitamin D and diabetes. *Endocrinol. Metab. Clin. N. Am.* 2014; 43:205–232. doi: 10.1016/j.ecl.2013.09.010.
29. Dalle S, Quoyer J, Varin E, Costes S. Roles and regulation of the transcription factor CREB in pancreatic β -cells. *Curr. Mol. Pharmacol.* 2011; 4:187–195. doi: 10.2174/1874467211104030187
30. Nandhikonda P, Yasgar A, Baranowski AM, et al. Peroxisome proliferation-activated receptor δ agonist GW0742 interacts weakly with multiple nuclear receptors, including the vitamin D receptor. *Biochemistry.* 2013;52(24):4193-4203. doi:10.1021/bi400321p
31. Gilsanz V, Kremer A, Mo AO, Wren TAL, Kremer R. Vitamin D status and its relation to muscle mass and muscle fat in young women. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2010; 95: 1595–1601. doi: 10.1210/jc.2009-2309.
32. Zhao P, Tian D, Song G, Ming Q, Liu J, Shen J et al. Neferine Promotes GLUT4 Expression and Fusion With the Plasma Membrane to Induce Glucose Uptake in L6 Cells. *Front Pharmacol.* 2019;10:999. doi:10.3389/fphar.2019.00999
33. Sung CC, Liao MT, Lu KC, Wu CC. Role of vitamin D in insulin resistance. *J. Biomed. Biotechnol.* 2012; 2012:634195. doi: 10.1155/2012/634195.
34. Angellotti E, Pittas AG. The Role of Vitamin D in the Prevention of Type 2 Diabetes: To D or Not to D? *Endocrinology.* 2017; 158: 2013–2021. doi: 10.1210/en.2017-00265.

35. Long YC, Zierath JR. AMP-activated protein kinase signaling in metabolic regulation. *J. Clin. Investig.* 2016;116:1776–1783. doi: 10.1172/JCI29044.
36. Leung PS. The Potential Protective Action of Vitamin D in Hepatic Insulin Resistance and Pancreatic Islet Dysfunction in Type 2 Diabetes Mellitus. *Nutrients.* 2016;8(3):147. Published 2016 Mar 5. doi:10.3390/nu8030147
37. Marlatt KL, Ravussin E. Brown Adipose Tissue: an Update on Recent Findings. *Curr Obes Rep.* 2017;6(4):389-396. doi:10.1007/s13679-017-0283-6
38. Cristancho AG, Lazar MA. 2011. Forming functional fat: a growing understanding of adipocyte differentiation. *Nat Rev Mol Cell Biol* 12:722–734. doi:10.1038/nrm3198
39. Maréchal L, Laviolette M, Rodrigue-Way A, Baly Sow B, Brochu M, Caron V et al. The CD36-PPAR γ Pathway in Metabolic Disorders. *Int J Mol Sci.* 2018; 19(5): 1529. Published online 2018 May 21. doi: 10.3390/ijms19051529
40. Lee JE, Schmidt H, Lai B, Ge K. Transcriptional and Epigenomic Regulation of Adipogenesis. *Mol Cell Biol.* 2019;39(11):e00601-18. Published 2019 May 14. doi:10.1128/MCB.00601-18
41. Madsen MS, Siersbæk R, Boergesen M, Nielsen R, Mandrup S. Peroxisome proliferator-activated receptor γ and C/EBP α synergistically activate key metabolic adipocyte genes by assisted loading. *Mol. Cell. Biol.* 2014; 34:939–954. doi: 10.1128/MCB.01344-13.
42. Narvaez CJ, Simmons KM, Brunton J, Salinero A, Chittur SV, Welsh JE. Induction of STEAP4 correlates with 1,25-dihydroxyvitamin D3 stimulation of adipogenesis in mesenchymal progenitor cells derived from human adipose tissue. *J. Cell. Physiol.* 2013;228:2024–2036. doi: 10.1002/jcp.24371.
43. Sassmann-Schweda A, Singh P, Tang C, Wietelmann A, Wettschureck N, Offermanns S. Increased apoptosis and browning of TAK1-deficient adipocytes protects against obesity. *JCI Insight.* 2016; 1(7): e81175. Published online 2016. doi: 10.1172/jci.insight.81175
44. Trayhurn P. Hypoxia and adipose tissue function and dysfunction in obesity. *Physiol. Rev.* 2013;93:1–21. doi: 10.1152/physrev.00017.2012.
45. Ryyänänen J, Neme A, Tuomainen T-P, Virtanen JK, Voutilainen S, Nurmi T et al. Changes in vitamin D target gene expression in adipose tissue monitor the vitamin D response of human individuals. *Mol. Nutr. Food Res.* 2014;58:2036–2045. doi: 10.1002/mnfr.201400291.
46. Vlasova M, Purhonen AK, Jarvelin MR, Rodilla E, Pascual J, Herzig KH. Role of adipokines in obesity-associated hypertension. *Acta Physiol. Oxf. Engl.* 2010;200:107–127. doi: 10.1111/j.1748-1716.2010.02171.x
47. Wimalawansa SJ. Vitamin D deficiency is a surrogate marker for visceral fat content, metabolic syndrome, type 2 diabetes, and future metabolic complications. *J. Diabetes Metab. Disord. Control.* 2016;3:1–10. doi: 10.15406/jdmdc.2016.03.00059.
48. Mutt SJ, Hyppönen E, Saarnio J, Järvelin M-R, Herzig KH. Vitamin D and adipose tissue—More than storage. *Front. Physiol.* 2014;5:228. doi: 10.3389/fphys.2014.00228.

49. Neyestani TR, Nikooyeh B, Alavi-Majd H, Shariatzadeh N, Kalayi A, Tayebinejad N, et al. Improvement of Vitamin D Status via Daily Intake of Fortified Yogurt Drink Either with or without Extra Calcium Ameliorates Systemic Inflammatory Biomarkers, including Adipokines, in the Subjects with Type 2 Diabetes. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2012;97:2005–2011. doi: 10.1210/jc.2011-3465.
50. Lee JY, Yang JW, Han BG, Choi SO, Kim JS. Adiponectin for the treatment of diabetic nephropathy. *Korean J Intern Med.* 2019;34(3):480-491. doi:10.3904/kjim.2019.109Leung PS. The Potential Protective Action of Vitamin D in Hepatic Insulin Resistance and Pancreatic Islet Dysfunction in Type 2 Diabetes Mellitus. *Nutrients.* 2016;8:147. doi: 10.3390/nu8030147.
51. Christakos S, Dhawan P, Verstuyf A, Verlinden L, Carmeliet G. Vitamin D: Metabolism, Molecular Mechanism of Action, and Pleiotropic Effects. *Physiol Rev.* 2016; 96 (1): 365–408. Published online 2015.16. doi: 10.1152/physrev.00014.2015