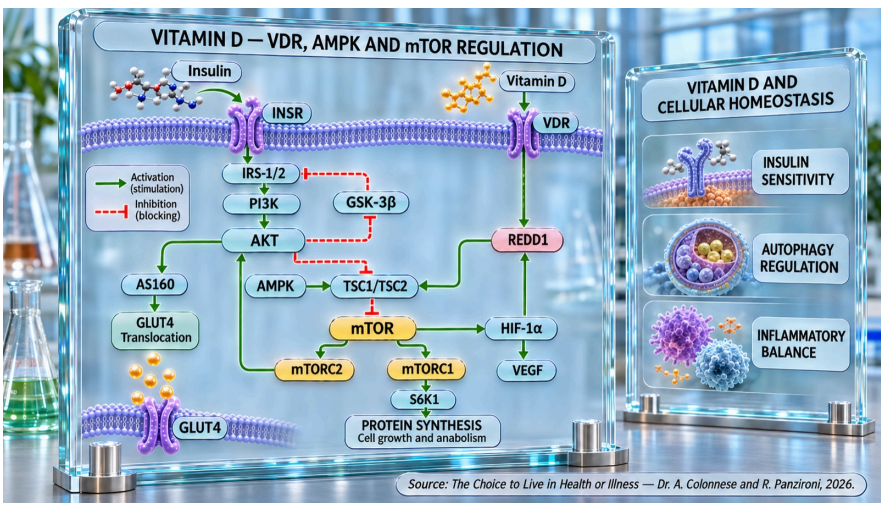


La elección de Vivir en la Salud o en la Enfermedad
De la variabilidad glucémica a la insulinorresistencia
El círculo vicioso de las enfermedades degenerativas modernas
Dott. Armando Colonnese | Roberto Panzironi
LIFE Science Hub s.r.l. · ISBN 979-12-82692-05-2
DOI https://doi.org/10.68559/lsh.libro.25.es

Capítulo 25 – La vitamina D



> *Escucha el capítulo con la voz del autor y dialoga con el agente de IA*

25.1 – Sus propiedades

Durante muchos años, la vitamina D fue considerada casi exclusivamente una vitamina involucrada en la salud del esqueleto. Su papel en la promoción de la absorción intestinal de calcio y fósforo y en el mantenimiento de la correcta mineralización ósea es indiscutible. Sin embargo, con el avance de la

investigación científica, ha surgido un panorama mucho más amplio. Hoy en día, la vitamina D es reconocida como una molécula reguladora capaz de influir en numerosos órganos y sistemas del organismo. El descubrimiento del receptor de la vitamina D (Vitamin D Receptor, VDR) en células inmunitarias, cardíacas, endoteliales, pancreáticas y renales ha modificado profundamente la comprensión de sus funciones biológicas, sugiriendo que su radio de acción se extiende mucho más allá del metabolismo óseo **(Młynarska et al., 2025)**[1].

Para comprender la importancia de esta molécula, se puede imaginar al organismo como una gran orquesta. Durante mucho tiempo se pensó que la vitamina D era simplemente uno de los músicos encargados de una sola sección. Las evidencias más recientes muestran, en cambio, que se parece más a un director de orquesta, capaz de coordinar numerosos instrumentos simultáneamente para que el resultado final sea funcional.

Uno de los ámbitos en los que la vitamina D ejerce sus acciones más importantes es el sistema inmunitario. Numerosas células involucradas en la defensa del organismo expresan, de hecho, el VDR y son capaces de responder directamente a las señales mediadas por la vitamina D. Esto permite una regulación extremadamente refinada de los procesos inmunitarios, permitiendo al organismo defenderse de los agentes patógenos sin generar una inflamación excesiva **(Athanassiou et al., 2023)**[2].

La vitamina D interviene tanto en la inmunidad innata como en la adaptativa. A nivel de la inmunidad innata, favorece un comportamiento más tolerogénico (favorece la capacidad del sistema inmunitario de reconocer y tolerar sustancias inocuas) de monocitos, macrófagos, células dendríticas y células natural killer. En particular, reduce la expresión de moléculas involucradas en la presentación del antígeno y limita la producción de numerosas citoquinas proinflamatorias, mientras que favorece la síntesis de mediadores antiinflamatorios como la interleucina-10 **(Athanassiou et al., 2023)**[2]. El resultado es una respuesta inmunitaria más controlada, capaz de contrarrestar las amenazas externas sin alimentar innecesariamente la inflamación.

La inmunidad adaptativa también se ve influida de manera significativa. Las evidencias muestran que la vitamina D favorece el paso de una respuesta inmunitaria de tipo Th1, caracterizada por una mayor actividad inflamatoria, hacia una respuesta Th2 más regulada. Paralelamente, promueve la diferenciación de las células T reguladoras (Treg), fundamentales para el mantenimiento de la tolerancia inmunológica **(Athanassiou et al., 2023)**[2]. En otras palabras, la vitamina D contribuye a impedir que el sistema inmunitario pierda la capacidad de distinguir lo que es útil de lo que debe ser eliminado.

Esta función adquiere relevancia en las enfermedades autoinmunes. Numerosas observaciones clínicas han documentado que niveles bajos de vitamina D están frecuentemente presentes en pacientes afectados por artritis reumatoide, lu-

pus eritematoso, síndrome de Sjögren, espondilitis anquilosante, artritis psoriásica, esclerosis sistémica y miopatías inflamatorias. En muchas de estas condiciones, la carencia vitamínica resulta asociada a una mayor actividad de la enfermedad y a manifestaciones clínicas más severas **(Athanassiou et al., 2023)**[2].

Las propiedades inmunológicas de la vitamina D se extienden también a los tejidos de barrera, es decir, aquellas estructuras que representan el primer punto de contacto entre el organismo y el entorno externo. El epitelio intestinal y el respiratorio pueden compararse con las murallas defensivas de una ciudad. Cuando estas estructuras mantienen su integridad, los virus, bacterias y otras sustancias potencialmente dañinas encuentran mayores dificultades para penetrar en los tejidos profundos. La vitamina D contribuye a preservar esta función a través de la regulación de las uniones celulares, la producción de moco y el equilibrio de la microbiota residente **(Hamza et al., 2023)**[3].

La relación entre la vitamina D y la microbiota representa uno de los campos de investigación más prometedores de los últimos años. A través de la señalización mediada por el VDR, la vitamina D contribuye al mantenimiento de la homeostasis microbiana tanto a nivel intestinal como respiratorio. Cuando esta regulación falla, pueden aparecer fenómenos de disbiosis, aumento de la permeabilidad de las barreras epiteliales y activación de procesos inflamatorios crónicos **(Hamza et al., 2023)**[3].

Otra propiedad importante de la vitamina D se refiere a la regulación de los mastocitos. Estas células inmunitarias, particularmente abundantes en la piel, en las mucosas respiratorias y en el tracto gastrointestinal, desempeñan un papel fundamental tanto en la defensa contra los agentes infecciosos como en las reacciones alérgicas. Las evidencias muestran que la vitamina D contribuye a mantener la estabilidad funcional de los mastocitos, reduciendo su tendencia a liberar grandes cantidades de mediadores inflamatorios como histamina, triptasa y citoquinas proinflamatorias **(Mehrani et al., 2023)**[4].

Este mecanismo adquiere importancia durante las infecciones virales. Diversos estudios han destacado que los sujetos con niveles bajos de vitamina D presentan una mayor susceptibilidad a las infecciones y un riesgo más elevado de desarrollar respuestas inflamatorias excesivas. Por el contrario, niveles adecuados de vitamina D favorecen una respuesta antiviral más eficiente a través de la inducción de péptidos antimicrobianos y el potenciamiento de mecanismos inmunitarios involucrados en la producción de interferones antivirales **(Mehrani et al., 2023)**[4].

Las propiedades de la vitamina D no se limitan al sistema inmunitario. El receptor VDR está, de hecho, expresado también en las células del sistema cardiovascular, incluyendo cardiomiocitos y células endoteliales. Esta observación ha llevado al desarrollo de numerosos estudios que han investigado el papel de la vitamina D en la salud cardíaca y vascular **(Anilkumar et al., 2024)**[5].

Las evidencias preclínicas indican que la vitamina D es capaz de modular numerosas vías de señalización involucradas en la inflamación, el estrés oxidativo y la remodelación tisular. A través de la interacción con vías como PI3K/AKT/mTOR y AMPK, la vitamina D contribuye a limitar procesos asociados a hipertrofia cardíaca, fibrosis y disfunción vascular; en modelos experimentales, la carencia de vitamina D también se ha asociado a disfunción endotelial, aumento de la presión arterial y compromiso de la función cardíaca. Por el contrario, la suplementación ha mostrado la capacidad de reducir la inflamación, atenuar la fibrosis, limitar la formación de placas ateroscleróticas y mejorar la funcionalidad cardiovascular general **(Anilkumar et al., 2024)**[5].

El metabolismo energético también parece estar influido por la vitamina D. Numerosos estudios epidemiológicos han destacado una relación inversa entre los niveles circulantes de 25-hidroxivitamina D y el riesgo de desarrollar diabetes mellitus tipo 2. Este efecto parece estar correlacionado tanto con una mejora de la sensibilidad insulínica como con una mejor funcionalidad de las células β pancreáticas, además de la capacidad de la vitamina D para reducir la inflamación crónica de bajo grado y el estrés oxidativo **(Młynarska et al., 2025)**[1].

En su conjunto, estas observaciones describen una molécula extremadamente versátil, involucrada en el mantenimiento del equilibrio inmunitario, la integridad de las barreras mucosas, la salud cardiovascular y el correcto metabolismo energético. La vitamina D emerge, por tanto, no solo como un nu-

triente esencial para la salud ósea, sino como uno de los reguladores biológicos más importantes del organismo humano.

25.2 – La suplementación

Tras comprender las numerosas funciones fisiológicas de la vitamina D, surge una pregunta natural: si esta molécula participa en tantos procesos biológicos, ¿qué sucede cuando se corrige una carencia mediante la suplementación?

A medida que la investigación ha avanzado, ha quedado claro que los beneficios de la suplementación parecen depender, de hecho, de múltiples factores, entre ellos el estado vitamínico inicial, la presencia de patologías específicas, la dosis utilizada y la duración de la intervención. En otras palabras, la vitamina D no parece ser una terapia válida indistintamente para todos, sino una herramienta biológica que puede ejercer efectos relevantes cuando se emplea en el contexto adecuado.

Uno de los campos más estudiados es el metabolismo de la glucosa y la sensibilidad a la insulina. El interés nace de la observación de que los niveles bajos de vitamina D se encuentran frecuentemente en sujetos con obesidad, síndrome metabólico, prediabetes y diabetes mellitus tipo 2. Esta asociación ha llevado a los investigadores a verificar si la corrección de la carencia era capaz de modificar concretamente el funcionamiento del metabolismo glucídico.

Para comprender estos efectos, es útil recordar que el tejido adiposo no representa simplemente un depósito de grasa. Hoy en día se considera un verdadero órgano endocrino, ca-

paz de producir numerosas moléculas que influyen en el metabolismo, la inflamación y la sensibilidad a la insulina. Cuando el tejido adiposo se expande excesivamente, puede desarrollar un estado inflamatorio crónico asociado a fenómenos de fibrosis que comprometen progresivamente la respuesta del organismo a la insulina.

Un estudio realizado en sujetos con sobrepeso y obesidad con carencia de vitamina D mostró que la suplementación reduce significativamente la expresión de genes implicados en los procesos inflamatorios y fibróticos del tejido adiposo. Al mismo tiempo, se observó una reducción de la acumulación de colágeno y una mejora de la sensibilidad hepática a la insulina. Por el contrario, los sujetos que no recibieron suplementación manifestaron un empeoramiento progresivo de los parámetros metabólicos a lo largo del tiempo **(Lontchi-Yimagou et al., 2020)**[6].

El aspecto particularmente interesante de este trabajo reside en el hecho de que los resultados obtenidos en humanos fueron confirmados también en modelos animales genéticamente modificados. Los ratones carentes del receptor de vitamina D en los adipocitos desarrollaban, de hecho, mayor inflamación, mayor fibrosis del tejido adiposo y una resistencia hepática a la insulina más marcada. Estas observaciones sugieren que una parte importante de los efectos metabólicos de la vitamina D está mediada directamente por los adipocitos a través del receptor VDR **(Lontchi-Yimagou et al., 2020)**[6].

Las evidencias se vuelven aún más robustas cuando se analizan los grandes metaanálisis que reúnen los resultados de numerosos ensayos clínicos aleatorizados.

Una revisión que incluyó a más de cuatro mil participantes puso de manifiesto que la co-suplementación de vitamina D y calcio determina una reducción significativa de la glucemia en ayunas, de los niveles circulantes de insulina y del índice HOMA-IR, uno de los principales marcadores de resistencia a la insulina **(Asbaghi et al., 2019)**[7].

El análisis mostró además que los beneficios tienden a ser más evidentes cuando se utilizan dosis relativamente elevadas y cuando la intervención se mantiene durante un periodo suficientemente largo. Los resultados sugieren que la corrección de la carencia puede contribuir a mejorar la capacidad del organismo para utilizar la glucosa y responder eficazmente a la acción de la insulina **(Asbaghi et al., 2019)**[7].

Confirmaciones adicionales provienen de un metaanálisis reciente que evaluó los efectos de la suplementación en sujetos afectados por diabetes y prediabetes. Los resultados muestran que la suplementación con vitamina D está asociada a una reducción significativa de la hemoglobina glucosilada, la glucemia en ayunas, la insulina circulante y el HOMA-IR. Paralelamente, se observó una mejora de la funcionalidad de las células β pancreáticas, responsables de la síntesis y secreción de insulina **(Bruna-Mejías et al., 2025)**[8].

Los beneficios observados no se limitan exclusivamente al metabolismo glucídico. La suplementación resultó asociada

también a mejoras en el perfil lipídico, con reducciones del colesterol LDL, del colesterol total y de los triglicéridos. Simultáneamente, se documentó una disminución de la proteína C reactiva, uno de los principales marcadores de la inflamación sistémica crónica; resulta particularmente interesante el dato observado en sujetos con prediabetes. En esta población, la suplementación con vitamina D se asoció a una mayor probabilidad de retorno a la normoglucemia, lo que sugiere que la corrección de la carencia puede contribuir a ralentizar o incluso revertir algunas de las alteraciones metabólicas que preceden a la aparición de la diabetes manifiesta **(Bruna-Mejías et al., 2025)**[8].

Un segundo sector que ha atraído una atención considerable es la oncología. Desde hace muchos años, los estudios observacionales muestran que los individuos con niveles más elevados de vitamina D tienden a presentar un mejor pronóstico en diversas formas tumorales; uno de los metaanálisis más amplios disponibles analizó los resultados de veintiséis ensayos clínicos aleatorizados, evaluando el efecto de la suplementación con vitamina D sobre la incidencia y la mortalidad oncológica. Los resultados mostraron que la suplementación no reduce de manera significativa el número total de nuevos casos de cáncer diagnosticados en la población general; sin embargo, el mismo trabajo destacó un dato extremadamente interesante: la suplementación está asociada a una reducción significativa de la mortalidad total por cáncer. En otras palabras, la vitamina D no parece impedir la aparición de las neo-

plasias, pero podría contribuir a mejorar la supervivencia de los pacientes que desarrollan la enfermedad **(Guo et al., 2023)**[9].

Conclusiones análogas surgen de un segundo metaanálisis que profundizó en el papel de las diferentes modalidades de administración. También en este caso no se observó una reducción significativa de la incidencia global de los tumores, mientras que se confirmó una disminución de la mortalidad oncológica; un elemento particularmente relevante surgido de este análisis se refiere a la frecuencia de la toma. Los mayores beneficios parecen asociarse, de hecho, a la suplementación diaria, mientras que los protocolos basados en grandes bolos intermitentes muestran resultados menos favorables. Esto sugiere que el mantenimiento constante de niveles fisiológicos de vitamina D puede ser más importante que la simple administración ocasional de dosis muy elevadas **(Keum et al., 2022)**[10].

Los autores observaron además que la obesidad podría atenuar parte de los efectos favorables de la suplementación. Una posible explicación reside en la capacidad del tejido adiposo para secuestrar la vitamina D, reduciendo su biodisponibilidad. A esto se añade el persistente estado inflamatorio típico de la obesidad, que podría interferir con algunos de los mecanismos biológicos a través de los cuales la vitamina ejerce sus acciones **(Keum et al., 2022)**[10].

En conjunto, estas evidencias sugieren que los mejores resultados parecen surgir en sujetos realmente carentes y en

contextos patológicos específicos, en particular aquellos caracterizados por alteraciones metabólicas, inflamación crónica y un mayor riesgo cardiometabólico. Cuando la carencia se corrige de forma adecuada, la vitamina D muestra la capacidad de mejorar diversos aspectos del metabolismo glucídico, modular la inflamación sistémica y contribuir a un mejor pronóstico en algunas condiciones oncológicas.

25.3 – Las patologías tratadas

Tras haber examinado las propiedades biológicas de la vitamina D y las evidencias relativas a su suplementación, es natural preguntarse en qué condiciones clínicas estos conocimientos encuentran una posible aplicación práctica. En los últimos años, la investigación ha ampliado progresivamente el campo de interés de la vitamina D, desplazándolo desde el ámbito esquelético tradicional hacia numerosas patologías caracterizadas por inflamación crónica, alteraciones inmunitarias, disfunciones metabólicas y procesos degenerativos.

Uno de los ámbitos más estudiados es el oncológico. El interés nace de la observación de que muchas células tumorales expresan el receptor de la vitamina D y mantienen, al menos en parte, la capacidad de responder a las señales biológicas mediadas por esta molécula. Esto ha llevado a los investigadores a hipotetizar que la vitamina D puede influir directamente en el comportamiento de las células neoplásicas y, simultáneamente, modular la respuesta inmunitaria del organismo contra el tumor.

Un ejemplo particularmente interesante proviene de los carcinomas escamocelulares de cabeza y cuello, tumores caracterizados por una elevada agresividad biológica y por un pronóstico a menudo desfavorable en las fases avanzadas. Estudios experimentales han demostrado que la vitamina D es capaz de reducir significativamente tanto la aparición como la progresión tumoral. Paralelamente, se ha observado un marcado incremento de la infiltración de células inmunitarias antitumorales, entre ellas linfocitos T citotóxicos y células natural killer, acompañado de una reducción de las poblaciones celulares que normalmente favorecen la inmunosupresión dentro del microambiente tumoral **(Brust et al., 2024)**[11].

Las observaciones realizadas en las células tumorales han mostrado, además, que la forma biológicamente activa de la vitamina D es capaz de ralentizar la proliferación y la migración celular, dos procesos fundamentales para el crecimiento y la difusión del tumor. A nivel molecular, tales efectos parecen involucrar vías (pathways) centrales de la carcinogénesis con diversos mecanismos asociados a la inflamación y a la hipoxia tumoral; estos resultados son particularmente interesantes porque sugieren que la vitamina D puede actuar simultáneamente en dos frentes. Por un lado, influye directamente en la biología de las células tumorales; por otro, contribuye a hacer que el sistema inmunitario sea más eficiente en el reconocimiento y la lucha contra el crecimiento neoplásico. Aunque son necesarios más estudios clínicos para confirmar estos efectos en humanos, tales evidencias ayudan a comprender por

qué la vitamina D es considerada hoy un potencial coadyuvante en el ámbito oncológico **(Brust et al., 2024)**[11].

Un segundo ámbito de gran interés se refiere a la diabetes mellitus tipo 2. Como ya se discutió en el párrafo anterior, numerosas evidencias vinculan la carencia de vitamina D con la insulinorresistencia y las alteraciones del metabolismo glucídico. Sin embargo, los conocimientos más recientes permiten hoy comprender mejor los mecanismos moleculares involucrados.

La vitamina D ejerce, de hecho, sus efectos sobre el páncreas, el músculo esquelético y el tejido adiposo a través de la unión con el receptor VDR. Esta unión influye en numerosas vías metabólicas, entre ellas AMPK y mTOR, dos sistemas de regulación energética fundamentales, abordados abundantemente en los capítulos anteriores, para el correcto uso de la glucosa. A través de tales mecanismos, la vitamina D favorece la oxidación de los ácidos grasos, mejora la utilización de la glucosa y contribuye a reducir la insulinorresistencia **(Fuentes-Barría et al., 2025)**[12].

Paralelamente, la vitamina D ejerce una importante acción antiinflamatoria. La inflamación crónica de bajo grado representa, de hecho, uno de los elementos centrales en la fisiopatología de la diabetes tipo 2. Al reducir la producción de citoquinas proinflamatorias y mejorar la función del tejido adiposo, la vitamina D contribuye a crear un entorno metabólico más favorable. Las implicaciones clínicas de estos mecanismos parecen particularmente relevantes en la fase de prediabetes; di-

versos estudios sugieren que niveles adecuados de vitamina D están asociados a una menor probabilidad de progresión hacia la diabetes manifiesta y a una mayor posibilidad de retorno a un estado normoglucémico. Aunque la vitamina D no puede considerarse una terapia sustitutiva de los cambios en el estilo de vida, emerge cada vez con mayor claridad su papel como posible factor de apoyo en la prevención y el manejo de la enfermedad metabólica **(Fuentes-Barría et al., 2025)**[12].

Cuando la diabetes persiste durante muchos años, pueden desarrollarse complicaciones crónicas que involucran a diversos órganos. Entre ellas, una de las más graves es la nefropatía diabética, actualmente considerada una de las principales causas de insuficiencia renal crónica terminal en el mundo. La progresión del daño renal está sostenida por múltiples factores, entre ellos la hiperglucemia persistente, la inflamación crónica, el estrés oxidativo y las alteraciones de los sistemas intracelulares de regulación energética. En este contexto, la vitamina D parece ejercer efectos particularmente interesantes. Estudios experimentales han demostrado que el tratamiento con vitamina D mejora numerosos parámetros asociados a la nefropatía diabética, incluidos la albuminuria, la función renal, la presión arterial y los marcadores inflamatorios **(Khodir et al., 2020)**[13].

Uno de los aspectos más fascinantes se refiere a la participación de la autofagia, un proceso a través del cual la célula elimina componentes dañados y mantiene su propia eficiencia funcional. En los riñones afectados por nefropatía diabética,

este mecanismo tiende a estar comprometido. La vitamina D parece favorecer el restablecimiento de la autofagia a través de la modulación de la vía mTOR, contribuyendo así a la protección de las células renales frente a los daños metabólicos crónicos **(Khodir et al., 2020)**[13].

Además de las patologías metabólicas, la vitamina D está atrayendo una atención creciente también en el ámbito de las enfermedades neurodegenerativas. Uno de los ejemplos más estudiados es la enfermedad de Parkinson, una condición caracterizada por la pérdida progresiva de las neuronas dopaminérgicas y por la aparición de síntomas motores tales como rigidez, lentitud de movimientos y temblor. En los últimos años ha surgido que la neurodegeneración no depende exclusivamente de la pérdida neuronal, sino que involucra también importantes alteraciones inmunitarias. En particular, muchos pacientes presentan un desequilibrio entre células Th17 proinflamatorias y células T reguladoras (Treg), una condición que favorece la neuroinflamación crónica **(Li et al., 2025)**[14].

La vitamina D parece intervenir precisamente en este equilibrio inmunológico. En pacientes afectados por Parkinson y que presentan simultáneamente carencia de vitamina D, la suplementación ha determinado una reducción de las células Th17 y un aumento de las células Treg, devolviendo la relación entre estas poblaciones celulares a valores más cercanos a la normalidad. Paralelamente, se ha observado una mejora significativa de la función motora; los autores hipotetizan que tales efectos pueden estar vinculados a la capacidad de la vitamina

D para modular la neuroinflamación, influir en la actividad de la microglía y limitar algunos procesos asociados a la agregación de la α-sinucleína, una de las proteínas mayormente involucradas en la patogenia de la enfermedad **(Li et al., 2025)**[14].

El interés por el papel neurológico de la vitamina D no se limita, sin embargo, a las enfermedades neurodegenerativas de la edad adulta. En los últimos años, numerosas investigaciones han comenzado a explorar la posible participación de la vitamina D en los trastornos del neurodesarrollo, en particular en el trastorno del espectro autista y en el trastorno por déficit de atención e hiperactividad.

Esta línea de investigación nace del descubrimiento de que el receptor de la vitamina D se expresa en numerosas regiones cerebrales involucradas en el desarrollo neuronal, en la plasticidad sináptica y en la regulación del comportamiento. Estudios experimentales sugieren que la vitamina D participa en la regulación de importantes neurotransmisores, entre ellos dopamina, serotonina y glutamato, sistemas fundamentales para la atención, el comportamiento social y la modulación emocional **(Ye et al., 2023)**[15].

En el contexto del autismo, diversos estudios han observado una asociación entre niveles bajos de vitamina D y un mayor riesgo de desarrollar el trastorno. Las evidencias disponibles sugieren que la vitamina D puede influir en circuitos neuronales involucrados en los comportamientos sociales a través de la modulación de vías como mTOR, el sistema endocannabinoide y la señalización mediada por la oxitocina; también en

el TDAH (Trastorno por Déficit de Atención e Hiperactividad) se han observado asociaciones entre la carencia de vitamina D y alteraciones de las vías dopaminérgicas y serotoninérgicas que regulan la atención, el control de los impulsos y la actividad motora. Aunque las evidencias clínicas son aún preliminares, estos resultados están abriendo nuevas perspectivas de investigación sobre el papel de la vitamina D en el desarrollo y el funcionamiento del cerebro humano **(Ye et al., 2023)**[15].

Las evidencias examinadas muestran cómo la vitamina D puede intervenir en procesos biológicos comunes a numerosas patologías, desde la inflamación hasta la regulación del metabolismo celular. Entre ellos, un papel central pertenece a la sensibilidad insulínica, que influye en el equilibrio energético de muchos tejidos. Precisamente esta relación merece una profundización específica, ya que permite conectar los mecanismos moleculares descritos con las alteraciones metabólicas más difundidas. Pero, ¿a través de qué procesos puede la vitamina D influir en la respuesta de las células a la insulina y contribuir al mantenimiento del equilibrio glucémico?

25.4 – Vitamina D e insulino-resistencia

Para comprender este vínculo, es necesario partir de un proceso fundamental: la capacidad de las células para reconocer y utilizar correctamente la señal de la insulina. Cuando esta respuesta se debilita, el organismo puede compensar aumentando la secreción de la hormona, lo que favorece desequilibrios metabólicos a largo plazo. La vitamina D podría intervenir en

diversos mecanismos implicados, modulando la inflamación, la función pancreática y distintas vías de señalización celular.

La insulino-resistencia puede imaginarse como una pérdida progresiva de sensibilidad de los tejidos periféricos a las señales enviadas por la insulina. En condiciones normales, esta hormona actúa como una llave capaz de abrir las puertas de las células a la glucosa. Cuando aparece la insulino-resistencia, la cerradura se vuelve progresivamente menos sensible y el páncreas se ve obligado a producir cantidades cada vez mayores de insulina para obtener el mismo efecto metabólico. Con el paso de los años, este mecanismo compensatorio puede favorecer la aparición de prediabetes, diabetes mellitus tipo 2 y numerosas complicaciones cardiovasculares y metabólicas.

En los últimos años, numerosos estudios epidemiológicos han puesto de manifiesto una estrecha relación entre los niveles séricos bajos de vitamina D y el aumento de la insulino-resistencia. Una de las revisiones sistemáticas más amplias disponibles ha mostrado que los sujetos con concentraciones más bajas de 25-hidroxivitamina D presentan niveles significativamente más elevados de glucemia en ayunas, insulina en ayunas e índice HOMA-IR, uno de los principales indicadores utilizados para estimar la sensibilidad insulínica; esta asociación parece biológicamente plausible considerando que la vitamina D actúa en numerosos tejidos implicados en la homeostasis glucémica. Los receptores de la vitamina D se expresan, de hecho, en las células β pancreáticas, en el hígado, en el músculo esquelético y en el tejido adiposo. A través de dichos recepto-

res, la vitamina D contribuye a regular la secreción insulínica, el metabolismo del calcio intracelular, la expresión de los receptores insulínicos y la supervivencia de las células β pancreáticas **(Lei et al., 2023)**[16].

Las evidencias epidemiológicas sugieren además que la carencia de vitamina D no representa solo una consecuencia de las alteraciones metabólicas asociadas a la obesidad y a la diabetes, sino que puede constituir por sí misma un factor de riesgo independiente. En una vasta revisión en paraguas que sintetizó los resultados de más de setenta estudios observacionales, los sujetos con niveles séricos bajos de vitamina D presentaban un riesgo significativamente mayor de desarrollar diabetes mellitus tipo 2 en comparación con los individuos con concentraciones adecuadas; resulta particularmente interesante el hecho de que esta asociación se mantuvo significativa incluso después de numerosos análisis de sensibilidad, lo que sugiere que la hipovitaminosis D puede contribuir directamente a la fisiopatología de la diabetes **(Cheng et al., 2024)**[17].

Cuando se pasa de los estudios observacionales a los estudios de intervención, emerge un panorama igualmente interesante. En los pacientes afectados por diabetes mellitus tipo 2, la suplementación con vitamina D se ha asociado a mejoras significativas de la glucemia en ayunas, de la hemoglobina glicosilada, de la insulinemia y del índice HOMA-IR. Sin embargo, uno de los aspectos más importantes surgidos de la literatura se refiere al papel del estado vitamínico basal.

Los análisis más recientes muestran, de hecho, que los mayores beneficios se observan en los sujetos que presentan una carencia real de vitamina D antes del inicio de la suplementación. En los sujetos normovitamínicos, en cambio, los efectos tienden a ser más modestos o, a veces, ausentes. Este comportamiento ha llevado a algunos autores a describir la vitamina D como un verdadero "nutriente umbral", cuyo beneficio metabólico emerge principalmente cuando se corrige una condición de insuficiencia preexistente **(Cheng et al., 2024)**[17].

La importancia de este concepto se vuelve particularmente evidente en la prediabetes, una condición intermedia caracterizada por alteraciones glucémicas aún reversibles. En esta fase, el páncreas mantiene generalmente una capacidad de compensación aceptable y el daño metabólico aún no está completamente consolidado. Esto convierte a la prediabetes en una ventana temporal particularmente favorable para las intervenciones preventivas.

Una reciente revisión sistemática que incluyó trece estudios clínicos aleatorizados ha puesto de manifiesto que la suplementación con vitamina D en sujetos con prediabetes determina una reducción significativa de la glucemia en ayunas, de la hemoglobina glicosilada y de los valores obtenidos mediante la prueba de tolerancia oral a la glucosa. En conjunto, estos resultados sugieren que la corrección de la carencia vitamínica puede contribuir a ralentizar o reducir la progresión hacia la diabetes manifiesta; desde el punto de vista fisiopatológico, tales beneficios parecen derivar de una combinación de

mecanismos complementarios. La vitamina D aumenta la expresión de los receptores insulínicos, mejora la sensibilidad periférica a la insulina, regula el metabolismo intracelular del calcio y contribuye a reducir el estado inflamatorio crónico de bajo grado que acompaña frecuentemente a la insulino-resistencia **(Hassan et al., 2024)**[18].

Un aspecto particularmente interesante se refiere a la relación entre la dosis y la respuesta metabólica. Durante muchos años se supuso que dosis cada vez más elevadas de vitamina D producirían necesariamente efectos metabólicos superiores. Las evidencias más recientes muestran, sin embargo, un panorama más complejo.

Un metaanálisis de red que incluyó cuarenta estudios clínicos aleatorizados ha demostrado que las dosis muy elevadas aumentan de manera más marcada las concentraciones séricas de vitamina D, pero no siempre producen beneficios proporcionalmente superiores en los parámetros glucémicos. En algunos casos, las dosis bajas o moderadas han mostrado efectos particularmente favorables sobre la hemoglobina glicosilada y los niveles de insulina en ayunas. Estos resultados sugieren que alcanzar niveles fisiológicamente adecuados de vitamina D puede ser más importante que el simple aumento indiscriminado de las concentraciones séricas. Una vez más emerge el concepto según el cual la vitamina D parece actuar principalmente como un regulador metabólico, más que como un agente farmacológico tradicional dotado de una respuesta estrictamente dependiente de la dosis **(Zhang et al., 2025)**[19].

La influencia de la vitamina D en la insulino-resistencia aparece particularmente evidente también en las poblaciones pediátricas afectadas por sobrepeso y obesidad. En estos sujetos, la carencia de vitamina D es extremadamente frecuente, probablemente debido al secuestro de la vitamina dentro del tejido adiposo y a la consiguiente reducción de su biodisponibilidad sistémica.

Un reciente metaanálisis de red realizado en niños y adolescentes con sobrepeso u obesidad ha puesto de manifiesto que la suplementación con vitamina D determina mejoras significativas del índice HOMA-IR y de la proteína C reactiva, uno de los principales marcadores de la inflamación sistémica. Los beneficios más evidentes se observaron en los protocolos que utilizaban dosis elevadas, probablemente necesarias para compensar la menor disponibilidad biológica de la vitamina en los sujetos con elevada masa adiposa. Estas observaciones resultan particularmente importantes porque confirman cómo la insulino-resistencia, la inflamación crónica y la carencia de vitamina D representan fenómenos estrechamente interconectados desde las primeras etapas de la vida. Intervenir precozmente sobre estos factores podría contribuir a reducir el riesgo de desarrollar patologías metabólicas crónicas en la edad adulta **(Zhu et al., 2024)**[20].

Las evidencias analizadas muestran cómo la vitamina D puede contribuir a la regulación de la sensibilidad insulínica a través de diversos mecanismos celulares. Entre ellos, asumen particular importancia el control de la inflamación, la función

pancreática y el equilibrio de las señales metabólicas. Sin embargo, para comprender mejor esta relación, es necesario profundizar en uno de los principales sistemas que coordinan dichos procesos: la vía PI3K/AKT/mTOR. Precisamente su actividad podría representar un punto de conexión entre la carencia de vitamina D, las alteraciones del metabolismo energético y el desarrollo de la insulino-resistencia en los diferentes tejidos del organismo.

25.5 – Vitamina D y la vía PI3K/AKT/mTOR

Si existe un elemento que emerge con particular fuerza de la literatura científica más reciente sobre la vitamina D, es su estrecha relación con la vía PI3K/AKT/mTOR. De hecho, en los últimos años, numerosos estudios han demostrado que muchas de las propiedades atribuidas a la vitamina D parecen converger precisamente en este sistema de regulación celular. Para comprender la importancia de esta relación, es útil recordar que mTOR, acrónimo de *Mammalian Target of Rapamycin* (diana de rapamicina en mamíferos), representa una especie de central operativa metabólica de la célula. A través de su modulación, la célula decide si crecer, proliferar, sintetizar proteínas, acumular energía o activar mecanismos de reparación y reciclaje intracelular como la autofagia.

Cuando este sistema funciona correctamente, el organismo logra adaptarse de manera eficiente a los cambios del entorno interno y externo. Sin embargo, cuando mTOR permanece excesivamente activo o excesivamente inhibido durante largos

periodos, pueden aparecer numerosas patologías, entre ellas diabetes, obesidad, enfermedades degenerativas, tumores y procesos de envejecimiento acelerado. En este contexto, la vitamina D emerge como uno de los reguladores más interesantes de la vía, capaz de influir en su actividad de forma dinámica y dependiente del contexto biológico.

Uno de los ejemplos más claros de esta función reguladora proviene de la osteoartritis. Durante muchos años, esta enfermedad fue considerada una simple consecuencia del desgaste articular. Hoy sabemos, en cambio, que la progresión de la patología involucra complejos mecanismos celulares que afectan directamente la supervivencia de los condrocitos, las células responsables del mantenimiento del cartílago articular.

Dentro de los condrocitos, la autofagia desempeña una función esencial. Este proceso puede compararse con un sistema interno de recolección y reciclaje de residuos celulares. Cuando la autofagia funciona correctamente, las proteínas dañadas y los orgánulos deteriorados se eliminan y reemplazan. Por el contrario, cuando el sistema se ralentiza, las células comienzan a acumular daños que favorecen la apoptosis y la degeneración tisular.

Las evidencias experimentales muestran que la vitamina D es capaz de activar la autofagia en los condrocitos mediante la modulación del eje AMPK/mTOR. En particular, la vitamina D aumenta la actividad de AMPK, uno de los principales sensores energéticos celulares, y simultáneamente reduce la actividad de mTOR. Esta combinación favorece la activación del

programa autofágico, aumenta la formación de autofagolisosomas (estructuras celulares que degradan y reciclan componentes dañados o inútiles) y reduce significativamente la muerte celular programada de los condrocitos **(Liu et al., 2024)**[21].

El resultado final es una mejor conservación de la matriz extracelular y una reducción de la degradación cartilaginosa. En otras palabras, la vitamina D parece contribuir a mantener activos los mecanismos de mantenimiento celular que permiten a los condrocitos sobrevivir a los estreses metabólicos e inflamatorios asociados a la osteoartritis **(Liu et al., 2024)**[21].

La relación entre la vitamina D y mTOR también emerge en el tejido adiposo, uno de los órganos metabólicos más importantes del organismo. En los últimos años se ha hecho evidente que la grasa corporal no representa simplemente un depósito energético, sino un tejido altamente dinámico capaz de comunicarse con el cerebro, el hígado, los músculos y el sistema inmunitario.

En este contexto, la vitamina D parece influir en el comportamiento de los adipocitos (células del tejido adiposo que acumulan grasas como reserva de energía) a través de la modulación del eje PI3K/AKT/mTOR/p53. Estudios experimentales han demostrado que la vitamina D3 es capaz de reducir la activación de la cascada PI3K/AKT/mTOR y, simultáneamente, aumentar la señalización mediada por p53, una proteína estrechamente involucrada en el control del estrés celular y de la integridad genómica; paralelamente, se ha observado un aumento de la actividad autofágica y una reducción significativa

de la acumulación lipídica. En modelos animales alimentados con dietas ricas en grasas, la suplementación con vitamina D3 ha limitado además el aumento de peso y modificado la expresión de numerosos genes involucrados en el metabolismo adiposo **(Zhao y Qin, 2022)**[22].

Estos resultados sugieren que la vitamina D puede contribuir al mantenimiento de la homeostasis energética a través de una regulación fina de los procesos metabólicos controlados por mTOR. Una vez más emerge un concepto fundamental: el objetivo no parece ser la inhibición indiscriminada de la vía, sino su reequilibrio hacia condiciones fisiológicas más favorables.

Esta interpretación encuentra confirmación adicional en los estudios sobre la diabetes mellitus. En este contexto, la hiperactivación crónica de mTORC1 representa uno de los principales mecanismos involucrados en el desarrollo de la insulinorresistencia. Cuando mTORC1 permanece constantemente activo, la transmisión de la señal insulínica se vuelve progresivamente menos eficiente, favoreciendo la hiperglucemia, la inflamación crónica y el daño vascular.

Según las evidencias más recientes, la vitamina D ejerce una parte importante de sus efectos metabólicos precisamente a través de la modulación negativa de mTOR. Uno de los mecanismos más estudiados involucra el aumento de la expresión de REDD1, una proteína capaz de activar el complejo TSC1/TSC2, conocido supresor fisiológico de mTOR. A través de esta secuencia de eventos, la vitamina D contribuye a limitar

la excesiva actividad de mTORC1 y a restablecer una mejor sensibilidad insulínica; paralelamente, se han observado mejoras en la autofagia, reducción del estrés oxidativo y atenuación de los procesos inflamatorios. Los autores sugieren además que la co-suplementación de vitamina D y L-cisteína podría amplificar estos efectos gracias a una acción sinérgica en la reducción de las ROS y en la regulación a la baja (downregulation) de la vía mTOR **(Stevens et al., 2025)**[23].

Si en las enfermedades metabólicas la vitamina D contribuye principalmente a contener la hiperactivación patológica de mTOR, en oncología esta función asume implicaciones aún más profundas. Las células tumorales dependen, de hecho, de vías como PI3K/AKT/mTOR para sostener su propio crecimiento, el metabolismo energético y la capacidad de sobrevivir en condiciones ambientales desfavorables.

Uno de los ejemplos más significativos proviene del carcinoma pulmonar de células no pequeñas. En este tumor, la vitamina D ha demostrado la capacidad de reducir la actividad de la vía PI3K/AKT/mTOR tanto *in vitro* como en modelos animales. Tal efecto se acompaña de una marcada reducción de la glucólisis tumoral, fenómeno conocido como efecto Warburg, que representa una de las características distintivas de las células neoplásicas. En lugar de utilizar predominantemente la respiración mitocondrial, estas células consumen enormes cantidades de glucosa convirtiéndola rápidamente en lactato, obteniendo así los sustratos necesarios para sostener una proliferación acelerada. La vitamina D reduce la expresión de en-

zimas clave de este proceso, entre ellas GLUT1 y otras enzimas glucolíticas, limitando la disponibilidad energética necesaria para el crecimiento tumoral **(Yiyan et al., 2022)**[24].

Un cuadro análogo emerge en el carcinoma de vejiga. También en este caso, la vitamina D ejerce efectos significativos sobre el metabolismo tumoral a través de la modulación de la vía AKT/mTOR. Las células tratadas con vitamina D muestran una reducción del consumo de glucosa, de la producción de lactato y de los niveles intracelulares de ATP, signos evidentes de una supresión del efecto Warburg; aún más interesante es el hecho de que tales modificaciones metabólicas se acompañan de una mayor sensibilidad al cisplatino, uno de los principales fármacos utilizados en el tratamiento del carcinoma de vejiga. La vitamina D aumenta, de hecho, la apoptosis celular y reduce la expresión de proteínas asociadas a la quimiorresistencia, sugiriendo un posible papel como agente adyuvante en las terapias oncológicas **(Zhou et al., 2026)**[25].

Observando en su conjunto estas evidencias, emerge un cuadro extremadamente coherente. En tejidos distintos y en condiciones patológicas muy diferentes entre sí, la vitamina D parece actuar como un sofisticado regulador de la señalización mTOR. Cuando la vía resulta excesivamente activa, como en la diabetes o en muchas neoplasias, la vitamina D tiende a reducir su actividad. Cuando, en cambio, es necesario favorecer procesos de reparación celular y mantenimiento de la homeostasis, su acción sobre el eje AMPK/mTOR promueve la autofagia y los mecanismos de protección intracelular.

Más que un simple inhibidor de mTOR, la vitamina D aparece, por tanto, como un modulador fisiológico de todo el sistema. Su función parece ser la de devolver el metabolismo celular hacia una condición de equilibrio, favoreciendo la supervivencia de las células sanas y limitando, al mismo tiempo, los programas metabólicos que sostienen la inflamación crónica, la degeneración tisular y el crecimiento tumoral.

25.6 – Vitamina D, REDD1 y mTOR

Si la relación entre la vitamina D y mTOR representa uno de los temas más fascinantes surgidos de la investigación en los últimos años, el descubrimiento del papel de REDD1, también conocido como DDIT4 (DNA Damage-Inducible Transcript 4), ha permitido comprender con mayor precisión el mecanismo molecular que conecta a estos dos protagonistas de la fisiología celular. Durante mucho tiempo, los efectos antiproliferativos, inmunomoduladores y metabólicos de la vitamina D se observaron en numerosos modelos experimentales sin que estuviera del todo claro cuál era la conexión intracelular responsable de tales acciones. Hoy sabemos que una parte significativa de estos efectos converge precisamente en el eje vitamina D–VDR–REDD1–mTOR.

Para comprender la importancia de este descubrimiento, es útil recordar que REDD1, como ya hemos visto en el Capítulo 4 dedicado a la vía de la insulina, es una proteína producida por la célula en respuesta a condiciones de estrés. Su función principal consiste en limitar la actividad de mTORC1 cuando el cre-

cimiento celular podría resultar dañino o energéticamente desfavorable. En otras palabras, si mTOR puede compararse con el acelerador metabólico de la célula, REDD1 representa uno de los principales sistemas de frenado encargados de impedir que dicha aceleración se vuelva excesiva.

Las primeras evidencias que vincularon directamente la vitamina D con este mecanismo mostraron que la forma biológicamente activa de la vitamina D, la 1,25-dihidroxivitamina D3, es capaz de aumentar la expresión de REDD1 y, en consecuencia, reducir la actividad de mTOR. Este efecto resultó ser tan importante que el silenciamiento experimental de REDD1 fue suficiente para abolir completamente los efectos antiproliferativos de la vitamina D, lo que indica que esta proteína constituye uno de los principales mediadores biológicos a través de los cuales la hormona ejerce sus funciones reguladoras **(Lisse y Hewison, 2011)**[26].

Posteriormente, estudios más profundos demostraron que REDD1 no representa simplemente una proteína influenciada indirectamente por la vitamina D, sino que constituye un verdadero objetivo genómico directo del receptor de la vitamina D (VDR). Cuando la vitamina D entra en la célula y se une al VDR, el complejo activado llega al núcleo y se une directamente a las regiones reguladoras del gen REDD1, induciendo su transcripción. El aumento de REDD1 determina entonces la activación del complejo TSC1/TSC2, que a su vez bloquea a Rheb, la principal proteína responsable de la activación de mTORC1. El resultado final es una reducción de la fosforilación de S6K1

(una enzima activada por mTORC1) y una disminución de la proliferación celular **(Lisse et al., 2011)**[27].

Este descubrimiento tuvo un impacto considerable porque proporcionó una explicación unificadora a numerosos efectos biológicos de la vitamina D que anteriormente se consideraban independientes entre sí. En lugar de actuar a través de múltiples vías separadas, la vitamina D parece utilizar a REDD1 como una especie de nodo central capaz de coordinar el crecimiento celular, el metabolismo energético, la autofagia y la respuesta al estrés **(Lisse et al., 2011)**[27].

Uno de los ámbitos en los que este mecanismo parece particularmente relevante es la diabetes mellitus. La hiperglucemia crónica tiende, de hecho, a alterar profundamente el equilibrio de la vía mTOR, favoreciendo su activación persistente. En las células mesangiales renales expuestas a elevadas concentraciones de glucosa se ha observado una reducción significativa de REDD1 acompañada de un incremento de la actividad de Rheb y mTOR. Dicha alteración promueve la proliferación celular y contribuye a la progresión de la nefropatía diabética.

La administración de vitamina D activa resultó capaz de revertir estas modificaciones. El aumento de REDD1 inducido por el VDR determina, de hecho, la reactivación del eje TSC2-mTOR, reduciendo la proliferación de las células mesangiales y mejorando numerosos parámetros estructurales y funcionales del riñón diabético. Entre estos figuran la reducción de la albuminuria, la mejora de la arquitectura glomerular y la dis-

minución del grosor de la membrana basal glomerular **(Wang et al., 2016)**[28].

La importancia de REDD1 en este contexto fue confirmada aún más por estudios que utilizaron técnicas de sobreexpresión y silenciamiento génico. Cuando REDD1 aumenta artificialmente, la proliferación celular se reduce incluso en ausencia de vitamina D. Por el contrario, cuando esta proteína es silenciada, los efectos beneficiosos de la vitamina D sobre la vía mTOR desaparecen casi por completo. Esto demuestra que REDD1 no representa un simple marcador biológico de la respuesta a la vitamina D, sino un elemento funcionalmente indispensable para su acción antiproliferativa **(Chen et al., 2018)**[29].

Un mecanismo análogo se ha observado también en las células β pancreáticas, responsables de la producción de insulina. La hiperglucemia crónica induce una reducción de REDD1 y TSC1/TSC2 acompañada de una marcada activación del eje mTOR. Este desequilibrio favorece la activación de proteínas proapoptóticas y acelera la pérdida de las células β, uno de los eventos fundamentales en la progresión de la diabetes mellitus.

La vitamina D activa resultó capaz de restaurar la expresión de REDD1 y de los complejos TSC, reduciendo la actividad de mTOR y limitando la activación de las señales apoptóticas. De este modo, la vitamina D contribuye a preservar la supervivencia de las células β y a contrarrestar los efectos tóxicos de la hiperglucemia crónica **(Yang et al., 2015)**[30].

La importancia del eje vitamina D–REDD1–mTOR emerge con particular evidencia también en oncología. Las células tumorales dependen, de hecho, de una constante activación de mTOR para sostener el crecimiento, la síntesis proteica y la adaptación metabólica. En numerosas neoplasias se ha observado una reducción de la expresión de REDD1, lo que sugiere la pérdida de un importante mecanismo fisiológico de control de la proliferación.

En el carcinoma de células escamosas cutáneo, por ejemplo, la vitamina D induce directamente la expresión de REDD1 a través del receptor VDR. El aumento de esta proteína determina una reducción de la actividad de mTORC1, favorece la autofagia y limita la proliferación celular. Este mecanismo parece, además, mejorar la respuesta al daño del ADN provocado por las radiaciones ultravioleta, contribuyendo a la protección de la estabilidad genómica **(Vishlaghi y Lisse, 2020)**[31].

Otros estudios han confirmado que REDD1 actúa como un verdadero supresor de tumores en el carcinoma de células escamosas. Las células tumorales que expresan niveles bajos de REDD1 muestran, de hecho, una mayor actividad de mTORC1, reducción de la autofagia y un crecimiento más rápido. Por el contrario, la inducción de REDD1 por parte de la vitamina D conlleva una marcada reducción de la proliferación celular y una disminución significativa del crecimiento tumoral en modelos animales **(Zhang et al., 2019)**[32].

Sin embargo, el eje VDR-REDD1-mTOR no parece limitarse a los tumores y al metabolismo glucídico. Estudios realizados

en la piel y en los folículos pilosos han demostrado que REDD1 representa un objetivo directo del VDR también durante los procesos de diferenciación epidérmica y reparación tisular. En los modelos animales carentes de receptor de vitamina D, la desregulación de REDD1 se asocia a defectos del ciclo folicular, alopecia y retraso en la curación de heridas, lo que destaca el papel fundamental de esta vía en el mantenimiento de la homeostasis cutánea **(Zhao et al., 2016)**[33].

Las investigaciones más recientes han ampliado finalmente aún más el cuadro biológico de REDD1. En las células de osteosarcoma humano se ha observado que la vitamina D modifica profundamente el metabolismo mitocondrial, reduciendo la producción de especies reactivas del oxígeno y promoviendo mecanismos de adaptación al estrés. En este contexto, REDD1 asume un papel particularmente interesante, ya que su localización intracelular parece estar regulada directamente por el estado funcional de las mitocondrias. Cuando la vitamina D induce una despolarización controlada de la membrana mitocondrial, REDD1 es liberado en el citoplasma, donde puede ejercer plenamente su acción inhibitoria sobre mTORC1 **(Quigley et al., 2022)**[34].

Este fenómeno sugiere que REDD1 no representa solo un regulador del crecimiento celular, sino también un importante sensor metabólico capaz de integrar información proveniente del metabolismo energético, del estrés oxidativo y de la función mitocondrial. A través de este sistema, la vitamina D parece promover una condición metabólica caracterizada por

una menor producción de radicales libres, una mayor eficiencia de los mecanismos de reparación celular y una reducción de las señales proliferativas asociadas a la transformación neoplásica **(Quigley et al., 2022)**[34].

Considerando en su conjunto todas estas evidencias, emerge un cuadro sorprendentemente coherente. REDD1 aparece como el principal puente molecular a través del cual la vitamina D ejerce gran parte de sus acciones biológicas más profundas. Mediante la activación del receptor VDR, la vitamina D aumenta la expresión de REDD1, que a su vez activa el complejo TSC1/TSC2 y reduce la actividad de mTOR. Esta secuencia de eventos influye en procesos fundamentales como la proliferación celular, la autofagia, el metabolismo energético, la respuesta al estrés, la supervivencia celular y el control tumoral. Más que un simple nutriente involucrado en el metabolismo óseo, la vitamina D emerge, por tanto, como un sofisticado regulador de la homeostasis celular, capaz de utilizar a REDD1 como nodo central para coordinar algunas de las decisiones metabólicas más importantes de la célula.

25.7 – Vitamina D, AMPK y mTOR

Si REDD1 representa uno de los principales sistemas a través de los cuales la vitamina D regula directamente la actividad de mTOR, existe un segundo gran eje biológico que contribuye a explicar gran parte de sus efectos metabólicos: la vía de señalización mediada por AMPK. De hecho, en los últimos años, numerosas investigaciones han puesto de manifiesto cómo la vi-

tamina D es capaz de influir profundamente en este sensor energético celular, creando un vínculo directo entre la disponibilidad energética, el metabolismo, la autofagia y la supervivencia celular.

Para comprender la importancia de esta relación, es útil recordar que AMPK, acrónimo de Adenosine Monophosphate-Activated Protein Kinase (proteína quinasa activada por AMP), desempeña el papel de verdadero medidor energético de la célula. Cuando las reservas energéticas disminuyen, la AMPK se activa e induce una serie de adaptaciones destinadas al ahorro energético y a la producción de nueva energía. Paralelamente, tiende a limitar los procesos anabólicos de alto consumo energético, muchos de los cuales están controlados directamente por mTOR.

En términos sencillos, si mTOR puede compararse con el pedal del acelerador que promueve el crecimiento, la síntesis proteica y la proliferación celular, la AMPK representa el sistema que evalúa si la célula dispone realmente del combustible necesario para sostener dicha aceleración. La vitamina D parece insertarse precisamente en este delicado equilibrio, contribuyendo a coordinar las actividades de ambos sistemas.

Las evidencias más recientes indican que la activación del receptor de la vitamina D es capaz de estimular directamente la AMPK en numerosos tejidos metabólicamente activos, incluidos el hígado, el músculo esquelético, el tejido adiposo y el páncreas. A través de esta activación, la vitamina D favorece la oxidación de los ácidos grasos, mejora la utilización de la glu-

cosa y reduce la acumulación lipídica intracelular. Paralelamente, la mayor actividad de la AMPK contribuye a limitar la activación excesiva de mTOR, mejorando la sensibilidad a la insulina y contrarrestando la resistencia a la insulina; este mecanismo adquiere especial relevancia en la diabetes mellitus tipo 2, una condición caracterizada por una profunda alteración de la homeostasis energética celular. En este contexto, la activación de la AMPK por parte de la vitamina D parece contribuir a la mejora del metabolismo glucídico no solo mediante el aumento de la absorción de glucosa, sino también mediante una utilización más eficiente de los ácidos grasos y una reducción de la inflamación sistémica crónica **(Fuentes-Barría et al., 2025)**[12].

La importancia de este eje emerge aún más claramente al observar lo que sucede en el hígado durante la esteatosis hepática no alcohólica. Esta patología, considerada hoy una de las manifestaciones más frecuentes del síndrome metabólico, se caracteriza por una acumulación progresiva de grasa dentro de los hepatocitos, acompañada de estrés oxidativo, inflamación y alteraciones de la función mitocondrial.

En modelos experimentales de esteatosis hepática, la forma activa de la vitamina D ha demostrado reducir significativamente la acumulación intracelular de triglicéridos, la producción de especies reactivas del oxígeno y el daño celular inducido por la lipotoxicidad. Paralelamente, se observó un marcado incremento de la expresión de SIRT1 (una enzima que regula el metabolismo energético) y de la fosforilación de la AMPK, lo

que sugiere la activación de una respuesta coordinada destinada al restablecimiento del equilibrio metabólico celular **(Chang, 2024)**[35].

Sin embargo, la influencia de la vitamina D en el eje AMPK no se limita al metabolismo hepático. Recientemente ha surgido que esta vía de señalización desempeña un papel fundamental también en la regulación del ecosistema intestinal. El intestino representa, de hecho, una de las principales interfaces entre el organismo y el entorno externo, albergando billones de microorganismos que influyen en el metabolismo, la inmunidad y la inflamación sistémica.

En modelos animales de diabetes tipo 2, la carencia de vitamina D se asocia a profundas alteraciones de la microbiota intestinal, aumento de la permeabilidad de la barrera intestinal, endotoxemia (presencia en la sangre de endotoxinas, sustancias producidas por algunas bacterias) e incremento del estrés oxidativo. El tratamiento con vitamina D activada resultó capaz de mejorar significativamente estos parámetros, reduciendo la inflamación sistémica y favoreciendo el restablecimiento de la integridad de la barrera intestinal; también en este caso, uno de los principales mecanismos implicados parece ser la activación coordinada de SIRT1 y AMPK. El aumento de la fosforilación de la AMPK observado en los animales tratados se asocia, de hecho, a una reducción del estrés oxidativo, a una mejor función antioxidante y a una mejora significativa del control glucémico. Estos resultados sugieren que la vitamina D puede ejercer parte de sus efectos metabólicos a través de una

compleja comunicación entre la microbiota, el intestino y el metabolismo energético celular **(Zhang et al., 2025)**[36].

La interacción entre la vitamina D, la AMPK y mTOR adquiere especial relevancia también en los procesos de autofagia. Como ya se ha discutido anteriormente, la autofagia representa uno de los principales sistemas de mantenimiento celular. A través de este mecanismo, la célula elimina proteínas dañadas, orgánulos defectuosos y componentes que ya no son funcionales, preservando su integridad biológica. En la osteoartritis, una patología caracterizada por la degeneración progresiva del cartílago, la reducción de la autofagia contribuye directamente a la muerte de los condrocitos y a la pérdida de la matriz extracelular. Estudios recientes han demostrado que la vitamina D es capaz de reactivar la autofagia a través de la activación de la AMPK y la inhibición simultánea de mTOR. Esto determina un aumento de la formación de autofagosomas y lisosomas funcionales, reduciendo la apoptosis condrocitaria y ralentizando la degeneración articular; estos resultados son particularmente interesantes porque muestran cómo la vitamina D no actúa simplemente como regulador del metabolismo energético, sino también como promotor de los procesos de reparación y mantenimiento celular. A través del eje AMPK/mTOR, la vitamina D favorece, de hecho, una condición fisiológica que permite a las células afrontar mejor los estreses metabólicos e inflamatorios asociados al envejecimiento y a las enfermedades crónicas **(Liu et al., 2024)**[21].

La importancia de este mecanismo emerge con fuerza también en oncología. Las células tumorales dependen frecuentemente de una elevada actividad de mTOR y de una profunda reorganización del metabolismo energético para sostener el crecimiento incontrolado. En este contexto, la vitamina D parece ejercer efectos particularmente interesantes a través de la modulación del eje p53–AMPK–mTOR.

En el carcinoma gástrico, la vitamina D3 promueve la autofagia celular a través de la activación de p53 y AMPK y la consiguiente inhibición de mTOR. Este proceso se asocia a una reducción de la proliferación celular y a una mayor capacidad de las células tumorales para activar programas de muerte celular controlada; la activación de la autofagia en este contexto adquiere un significado particularmente relevante. A diferencia de las células sanas, que utilizan la autofagia para mantener su integridad, muchas células tumorales desarrollan alteraciones de este proceso para favorecer la supervivencia y el crecimiento incontrolado. La capacidad de la vitamina D para restablecer una correcta regulación del eje p53–AMPK–mTOR podría, por tanto, representar uno de los mecanismos a través de los cuales ejerce parte de sus propiedades antitumorales **(Wang et al., 2024)**[37].

Al observar estas evidencias en su conjunto, emerge un cuadro extremadamente coherente. Si REDD1 representa uno de los principales mediadores genómicos a través de los cuales la vitamina D controla la actividad de mTOR, la AMPK aparece, en cambio, como el gran sensor energético que traduce esta se-

ñal en adaptaciones metabólicas concretas. A través de la activación de SIRT1, AMPK y los programas autofágicos, la vitamina D coordina una vasta red de procesos implicados en el metabolismo glucídico, la oxidación lipídica, la respuesta antioxidante, la función intestinal, la supervivencia celular y el control de la proliferación tumoral. Más que actuar sobre una única diana molecular, la vitamina D parece, por tanto, orquestar un complejo sistema de regulación energética capaz de mantener la célula en una condición de equilibrio metabólico compatible con la salud y la longevidad.

25.8 – Conclusiones

A lo largo de este capítulo hemos descubierto cómo la vitamina D desempeña funciones que van mucho más allá de la salud ósea. A través del receptor VDR, esta molécula participa en la regulación del sistema inmunitario, el metabolismo energético y la supervivencia celular. Las investigaciones examinadas muestran su implicación en la respuesta inflamatoria, en la función cardiovascular y en la protección de las barreras intestinales y respiratorias. En particular, la vitamina D contribuye a regular la actividad de las células inmunitarias, favoreciendo el equilibrio entre defensa y tolerancia. Este papel ayuda a comprender las asociaciones observadas entre la carencia vitamínica, la inflamación crónica y diversas enfermedades autoinmunes.

De estas propiedades surge una pregunta fundamental: ¿puede corregir una carencia mejorar concretamente la salud?

Los estudios sobre la suplementación sugieren posibles beneficios, sobre todo en sujetos con niveles iniciales insuficientes. Las investigaciones han documentado mejoras en algunos parámetros glucémicos, en la sensibilidad a la insulina y en los marcadores inflamatorios. En el ámbito oncológico, algunos metaanálisis han detectado además una reducción de la mortalidad, sin demostrar una disminución significativa de los nuevos tumores. Sin embargo, los resultados dependen de las condiciones individuales, de las dosis y de la duración de la intervención.

Esta distinción se vuelve aún más importante al observar las patologías examinadas. En la diabetes de tipo 2, la vitamina D podría contribuir a la regulación del metabolismo glucídico y de la función pancreática. En la nefropatía diabética, los estudios experimentales sugieren efectos protectores a través del control de la inflamación y de la autofagia. Investigaciones adicionales han explorado su papel en el Parkinson, en el autismo y en el TDAH, destacando posibles vínculos con el equilibrio inmunitario y la función cerebral. Aunque muchas aplicaciones requieren confirmaciones clínicas, emerge un elemento común: la capacidad de la vitamina D para influir en los mecanismos que regulan la actividad celular.

Para comprender este vínculo, hemos profundizado en la relación entre la vitamina D y la resistencia a la insulina. Cuando los tejidos responden con menor eficacia a la insulina, el organismo puede aumentar la producción de la hormona, favoreciendo otros desequilibrios metabólicos. Las investiga-

ciones indican que la vitamina D podría intervenir en la función de las células β pancreáticas, en la inflamación y en la respuesta de los tejidos periféricos. Los beneficios de la suplementación parecen especialmente relevantes en los sujetos con carencias y en las fases iniciales de las alteraciones glucémicas. Pero para comprender cómo se desarrollan estos efectos, es necesario observar las señales que gobiernan el metabolismo intracelular.

En el centro de estos procesos encontramos la vía PI3K/AKT/mTOR, fundamental para coordinar el crecimiento, el consumo energético y la reparación celular. Los estudios experimentales muestran que la vitamina D puede limitar su activación excesiva, favoreciendo la autofagia y reduciendo algunas señales proliferativas. Este mecanismo se ha observado en la osteoartritis, en el tejido adiposo y en diversos modelos tumorales. Un papel decisivo pertenece a REDD1, cuya expresión puede aumentar a través del receptor VDR. REDD1 favorece entonces la acción del complejo TSC1/TSC2, contribuyendo a contener la actividad de mTOR y a regular el crecimiento celular.

Junto a REDD1 interviene AMPK, el sensor que ayuda a la célula a adaptarse a la disponibilidad energética. A través de esta vía, la vitamina D puede favorecer la utilización de la glucosa, la oxidación de las grasas y los procesos de mantenimiento celular. Los estudios sobre la esteatosis hepática, el intestino y la osteoartritis muestran la implicación de AMPK, SIRT1 y mTOR en el control del estrés metabólico. También al-

gunos modelos oncológicos sugieren posibles efectos sobre la proliferación celular. En su conjunto, estas evidencias describen a la vitamina D como un regulador del equilibrio biológico, cuyo valor reside en la capacidad de sostener las funciones celulares normales, sin sustituir a las terapias consolidadas.

Bibliografía

1. ***Vitamin D and Chronic Disorders: A Review of Metabolic and Cardiovascular Diseases*** Młynarska et al., Pharmaceuticals (Basel), 2025;18(10):1467. doi: 10.3390/ph18101467
2. ***Vitamin D and Autoimmune Rheumatic Diseases*** Athanassiou et al., Biomolecules, 2023;13(4):709. doi: 10.3390/biom13040709
3. ***Immunomodulatory Properties of Vitamin D in the Intestinal and Respiratory Systems*** Hamza et al., Nutrients, 2023;15(7):1696. doi: 10.3390/nu15071696
4. ***Vitamin D Influences the Activity of Mast Cells in Allergic Manifestations and Potentiates Their Effector Functions against Pathogens*** Mehrani et al., Cells, 2023;12(18):2271. doi: 10.3390/cells12182271
5. ***Vitamin D as a Modulator of Molecular Pathways Involved in Cardiovascular Diseases: Evidence from Preclinical Studies*** Anilkumar et al., Life Sciences, 2024;357:123062. doi: 10.1016/j.lfs.2024.123062
6. ***Insulin-sensitizing effects of vitamin D repletion mediated by adipocyte vitamin D receptor: Studies in humans and mice*** Lontchi-Yimagou et al., Molecular Metabolism, 2020;42:101095. doi: 10.1016/j.molmet.2020.101095
7. ***Effect of Calcium–Vitamin D Co-Supplementation on Insulin, Insulin Sensitivity, and Glycemia: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Clinical Trials*** Asbaghi et al., Hormone and Metabolic Research, 2019;51(5):288-295. doi: 10.1055/a-0887-0205
8. ***Effectiveness of Vitamin D Supplementation on Biochemical, Clinical and Inflammatory Parameters in Patients with Different Types of Diabetes: A Systematic Review and Meta-Analysis*** Bruna-Mejías et al., Nutrients, 2025;17(18):2991. doi: 10.3390/nu17182991

9. ***Association Between Vitamin D Supplementation and Cancer Incidence and Mortality: A Trial Sequential Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials*** Guo et al., Critical Reviews in Food Science and Nutrition, 2023;63(26):8428-8442. doi: 10.1080/10408398.2022.2056574
10. ***Vitamin D supplementation and total cancer incidence and mortality by daily vs. infrequent large-bolus dosing strategies: a meta-analysis of randomised controlled trials*** Keum et al., British Journal of Cancer, 2022;127(5):872-878. doi: 10.1038/s41416-022-01850-2
11. ***Effects of Vitamin D on Tumor Cell Proliferation and Migration, Tumor Initiation and Anti-Tumor Immune Response in Head and Neck Squamous Cell Carcinomas*** Brust et al., Biomedicine & Pharmacotherapy, 2024;180:117497. doi: 10.1016/j.biopha.2024.117497
12. ***Vitamin D and Type 2 Diabetes Mellitus: Molecular Mechanisms and Clinical Implications – A Narrative Review*** Fuentes-Barría et al., International Journal of Molecular Sciences, 2025;26(5):2153. doi: 10.3390/ijms26052153
13. ***Autophagy and mTOR Pathways Mediate the Potential Renoprotective Effects of Vitamin D on Diabetic Nephropathy*** Khodir et al., International Journal of Nephrology, 2020;2020:7941861. doi: 10.1155/2020/7941861
14. ***Impact of Vitamin D3 Supplementation on Motor Functionality and the Immune Response in Parkinson's Disease Patients with Vitamin D Deficiency*** Li et al., Scientific Reports, 2025;15(1):25154. doi: 10.1038/s41598-025-10821-5
15. ***The Synaptic and Circuit Functions of Vitamin D in Neurodevelopment Disorders*** Ye et al., Neuropsychiatric Disease and Treatment, 2023;19:1515-1530. doi: 10.2147/NDT.S407731
16. ***Serum and Supplemental Vitamin D Levels and Insulin Resistance in Type 2 Diabetes Populations: A Systematic Review and Meta-Analysis*** Lei et al., Scientific Reports. 2023;13:12343. doi: 10.1038/s41598-023-39469-9
17. ***Preventive and Improving Effects of Vitamin D on Type 2 Diabetes Mellitus: Evidence from an Umbrella Review of Cohort Studies and Randomized Controlled Trials*** Cheng et al., Frontiers in Nutrition. 2024;11:1462535. doi: 10.3389/fnut.2024.1462535

18. ***The Effect of Vitamin D Supplementation on Insulin Resistance and Progression from Prediabetes to Diabetes Mellitus: A Systematic Review and Meta-Analysis*** Hassan et al., QJM: An Int Journal of Medicine. 2024;117(Suppl 2):hcae175.249 doi: 10.1093/qjmed/hcae175.249

19. ***Effects of Oral Vitamin D Supplementation on Vitamin D Levels and Glycemic Parameters in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus: A Network Meta-Analysis*** Zhang et al., Biomedical and Environmental Sciences. 2025;38(6):716-726. doi: 10.3967/bes2025.066

20. ***Optimal Dosage of Vitamin D Supplements to Improve Insulin Resistance in Overweight/Obese Children and Adolescents: A Systematic Review and Network Meta-Analysis*** Zhu et al., European Journal of Nutrition. 2024;63:763-775. doi: 10.1007/s00394-023-03301-x

21. ***Vitamin D Plays a Protective Role in Osteoarthritis by Regulating AMPK/mTOR Signalling Pathway to Activate Chondrocyte Autophagy*** Liu et al., Clinical and Experimental Rheumatology, 2024;42(3):736-745. doi: 10.55563/clinexprheumatol/chmuts

22. ***Vitamin D3 affects Browning of White Adipocytes by Regulating Autophagy via PI3K/Akt/mTOR/p53 Signaling In Vitro and In Vivo*** Zhao e Qin, Apoptosis, 2022;27(11-12):992-1003. doi: 10.1007/s10495-022-01765-6

23. ***Potential of Vitamin D and L-Cysteine Co- Supplementation for Downregulation of Mammalian Target of Rapamycin (mTOR): A Novel Therapeutic Approach to Diabetes*** Stevens et al., Metabolic Syndrome and Related Disorders, 2025;23(1):13-22. doi: 10.1089/met.2024.0146

24. ***Vitamin D Affects the Warburg Effect and Stemness Maintenance in Non-Small Cell Lung Cancer Cells by Regulating the PI3K/AKT/mTOR Signaling Pathway*** Yiyan et al., Current Cancer Drug Targets, 2022;22(1):86-95. doi: 10.2174/1568009621666210729100300

25. ***Vitamin D Promotes Apoptosis and Enhances Cisplatin Sensitivity in Bladder Cancer Cells by Inhibiting the Warburg Effect Through AKT/mTOR Pathway*** Zhou et al., BMC Urology, 2026;26(1):11. doi: 10.1186/s12894-025-01994-2

26. ***Vitamin D: A New Player in the World of mTOR Signaling*** Lisse e Hewison, Cell Cycle. 2011;10(12):1888-1889. doi: 10.4161/cc.10.12.15620

27. ***Gene Targeting by the Vitamin D Response Element Binding Protein Reveals a Role for Vitamin D in Osteoblast mTOR Signaling*** Lisse et al., FASEB Journal. 2011;25(3):937-947. doi: 10.1096/fj.10-172577

28. ***In Vitro and In Vivo Inhibition of mTOR by 1,25-Dihydroxyvitamin D3 to Improve Early Diabetic Nephropathy via the DDIT4/TSC2/mTOR Pathway*** Wang et al., Endocrine. 2016;54(2):348-359. doi: 10.1007/s12020-016-0999-1

29. ***1,25-Dihydroxyvitamin D3 inhibits the proliferation of rat mesangial cells induced by high glucose via DDIT4*** Chen et al., Oncotarget. 2018;9(1):418-427. doi: 10.18632/oncotarget.23063

30. ***1,25(OH)2D3 Protects β Cell Against High Glucose- Induced Apoptosis Through mTOR Suppressing*** Yang et al., Molecular and Cellular Endocrinology. 2015;414:111-119. doi: 10.1016/j.mce.2015.07.023

31. ***Exploring vitamin D signalling within skin cancer*** Vishlaghi e Lisse, Clinical Endocrinology. 2020;92(4):273-281. doi: 10.1111/cen.14150

32. ***DNA Damage-Inducible Transcript 4 Is an Innate Guardian for Human Squamous Cell Carcinoma and a Molecular Vector for the Antitumor Effect of 1,25(OH)2D3*** Zhang et al., Experimental Dermatology. 2019;28(1):45-52. doi: 10.1111/exd.13815

33. ***DNA Damage-Inducible Transcript 4 Is an Innate Surveillance System of Hair Follicular Stress in Vitamin D Receptor Knockout Mice and a Regulator of Wound Re-Epithelialization*** Zhao et al., International Journal of Molecular Sciences. 2016;17(12):1984. doi: 10.3390/ijms17121984

34. ***Vitamin D Modulation of Mitochondrial Oxidative Metabolism and mTOR Enforces Stress Adaptations and Anticancer Responses*** Quigley et al., JBMR Plus. 2022;6(1):e10572. doi: 10.1002/jbm4.10572

35. ***Vitamin D Mitigates Hepatic Fat Accumulation and Inflammation and Increases SIRT1/AMPK Expression in AML-12 Hepatocytes*** Chang, Molecules. 2024;29(6):1401. doi: 10.3390/molecules29061401

36. ***Activated Vitamin D3 Improves Gut Microbiota and Intestinal Barrier in Type 2 Diabetic Mice Through Modulation of AMPK Activation*** Zhang et al., Scientific Reports. 2025;15:43579. doi: 10.1038/s41598-025-27937-3

37. ***Vitamin D3 Promotes Gastric Cancer Cell Autophagy by Mediating p53/AMPK/mTOR Signaling*** Wang et al., Frontiers in Pharmacology. 2024;14:1338260. doi: 10.3389/fphar.2023.1338260