

## PUBLICACIÓN ANTICIPADA

### Publicación anticipada

El Comité Editor de la Revista del Cuerpo Médico Hospital Nacional Almanzor Aguinaga Asenjo aprobó para publicación este manuscrito, teniendo en cuenta la revisión de pares que lo evaluaron y levantamiento de observaciones. Se publica anticipadamente en versión pdf en forma provisional con base en la última versión electrónica del manuscrito, pero sin que aún haya sido diagramado ni se le haya hecho la corrección de estilo. Siéntase libre de descargar, usar, distribuir y citar esta versión preliminar tal y como lo indicamos, pero recuerde que la versión electrónica final y en formato pdf pueden ser diferentes.

### Advance publication

The Editorial Committee of the Journal Cuerpo Medico Hospital Nacional Almanzor Aguinaga Asenjo approved this manuscript for publication, taking into account the peer review that evaluated it and the collection of observations. It is published in advance in a provisional pdf version based on the latest electronic version of the manuscript, but without it having been diagrammed or style corrected yet. Feel free to download, use, distribute, and cite this preliminary version as directed, but remember that the final electronic and pdf versions may differ.

**Citación provisional** / Condemarin Torres K, Bardales Zuta VH.  
Suplemento con vitamina K para el control metabólico en pacientes con  
Diabetes Mellitus tipo 2. Revisión Sistemática. Rev. Cuerpo Med. HNAAA  
[Internet]. 13 de enero de 2023 [citado 13 de enero de 2023];15(Supl. 1).  
DOI: [10.35434/rcmhnaaa.2022.15Supl.%201.1522](https://doi.org/10.35434/rcmhnaaa.2022.15Supl.%201.1522)

Recibido / 24/05/2022

Aceptado / 08/09/2022

Publicación en Línea / 17/12/2022

## **SUPLEMENTO CON VITAMINA K PARA EL CONTROL METABÓLICO EN PACIENTES CON DIABETES MELLITUS TIPO 2. REVISIÓN SISTEMÁTICA**

### **VITAMIN K SUPPLEMENTATION FOR METABOLIC CONTROL IN PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES. SYSTEMATIC REVIEW.**

Condemarin Torres Kathleen Alexandra<sup>1:a</sup>; Bardales Zuta Víctor Hugo<sup>1,b</sup>

1. Universidad Privada Antenor Orrego, Trujillo, Perú.
  - a. Estudiante de medicina.
  - b. Médico cirujano.

#### **ORCID**

Bardales Zuta, Víctor Hugo

Código Orcid: <https://orcid.org/0000-0001-6240-4439>

Condemarin Torres, Kathleen Alexandra

<https://orcid.org/0000-0001-9588-0212>

#### **Correspondencia:**

Kathleen Condemarin Torres

[k.condemarintorres@gmail.com](mailto:k.condemarintorres@gmail.com)

**Conflictos de interés:** los autores niegan conflictos de interés

**Financiamiento:** Autofinanciado

**Declaración de autoría:** CTKA y BZVH conceptualizaron, diseñaron la metodología y condujeron la investigación, analizaron los datos, redactaron el borrador inicial, y redactaron y revisaron la versión final. Ambos asumen la responsabilidad por el artículo.

## RESUMEN

**Objetivo:** Determinar el efecto del suplemento con vitamina K sobre el control metabólico en los pacientes con diabetes mellitus tipo 2. **Materiales y métodos:** Revisión sistemática de ensayos controlados aleatorizados (ECA) en 5 bases de datos. Dos autores seleccionaron los estudios y extrajeron información. El riesgo de sesgo se evaluó con la herramienta de la colaboración Cochrane. Los desenlaces primarios fueron glucosa plasmática, Colesterol total, LDH y HDL. Utilizamos diferencia de medias (MD) para evaluar el efecto en desenlaces continuos. Usamos el modelo de efectos aleatorios. **Resultados:** Incluimos 2 ECAs (n=100). La vitamina K redujo los valores de glucosa plasmática, pero esto no fue significativo (MD -14.58; IC95% -35.95 a 6.78; p=0.18) en comparación con el grupo placebo. El suplemento con vitamina K no tuvo efecto significativo en cuanto a los valores de colesterol total (MD -1.22; IC95% -21.02 a 18.57; p=0.90), HDL (MD -3.61; IC95% -18.44 a 11.22; p=0.63) y LDL (MD -0.69; IC95% -5.81 a 4.43; p=0.79) comparado con el grupo placebo. **Conclusiones:** El uso suplementario de vitamina K no tiene efecto significativo en el control metabólico de pacientes diagnosticados con DM-2. **Palabras clave:** Diabetes mellitus; Vitamina K; control metabólico; glucemia; perfil lipídico (**Fuente:** DeCS-BIREME).

PUBLICACIÓN ANTICIPADA

## ABSTRACT

**Objectives:** To determine the effect of vitamin K supplementation on metabolic control in patients with type 2 diabetes mellitus. **Materials and methods:** Systematic review of randomised controlled trials (RCTs) in five databases. Two authors independently selected studies and extracted information. Risk of bias was performed using the Cochrane collaboration tool. Primary outcomes were need for fasting blood sugar (FBS), total cholesterol, high-density lipoprotein (HDL) and low-density lipoprotein (LDL). We used mean difference (MD) to assess the effect on continuous outcomes. We used random-effect model. **Results:** We included two RCTs (n=100). Vitamin K lowers FPS but it wasn't significant (MD -14.58; IC95% -35.95 to 6.78; p=0.18) in comparison with placebo group. Vitamin K supplement has no significant effect in cholesterol total (MD -1.22; IC95% -21.02 to 18.57; p=0.90), HDL (MD -3.61; IC95% -18.44 to 11.22; p=0.63) and LDL (MD -0.69; IC95% -5.81 to 4.43; p=0.79) levels compared with placebo group. **Conclusions:** Vitamin K supplement has no effect on metabolic control on patients diagnosed with type 2 diabetes.

**Key words:** Type 2 diabetes; vitamin K; metabolic control; FBS; lipid profile (Source: MeSH-NLM).

PUBLICACIÓN ANTICIPADA

## INTRODUCCIÓN:

La diabetes mellitus tipo 2 (DM-2) es un gran problema de salud pública alrededor de todo el mundo. Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), la cantidad de personas diagnosticadas con DMI-2 ha ido aumentando a través de los años, alcanzando a los 422 millones de personas (1). Anteriormente parecía ser una enfermedad que aparecía con la edad, sin embargo, en la actualidad se ha vuelto un problema en la población joven, aquellos con peso corporal excesivo y estilo de vida inadecuado. (1-3) Según la Encuesta Demográfica y de Salud Familiar (ENDES) durante el 2020, el 4.5% de la población mayor de 15 años del país fue diagnosticado con diabetes mellitus, siendo más frecuente en las mujeres (4.8%) que en los hombres (4.1%). (4)

La American Diabetes Association (ADA) define a la diabetes basándose en la hemoglobina glicosilada (HbA1c), glucosa plasmática en ayunas (FPG) y la prueba de tolerancia oral a la glucosa (OGTT). Se diagnostica diabetes con una HbA1c mayor o igual de 6.5%, nivel de FPG mayor o igual a 126 mg/dl y/o niveles de OGTT mayor o igual a 200 mg/dl. Así mismo, define a la prediabetes con los valores de: HbA1c comprendidos entre 5.7%-6.4%, FPG entre 100 mg/dl - 125mg/dl y/o niveles de OGTT entre 140 mg/dl – 199 mg/dl. Todas las pruebas deben de repetirse en 2 ocasiones (exceptuando el cribado). (5) Esta enfermedad presenta complicaciones micro y macrovasculares que conducen a daños a largo plazo, falla de varios órganos y sistemas. Siendo las más frecuentes los problemas cardiovasculares, enfermedad renal crónica, cataratas, neuropatía periférica, osteopenia y fracturas; los cuales contribuyen a una reducción de la esperanza de vida de 7 años en promedio. (6, 7, 8)

La vitamina K (VK) es liposoluble y existe en dos formas naturales: VK1 (filoquinona) y VK2 (menaquinona), siendo la VK1 la principal forma de VK en la dieta (9, 10). En los últimos años se han realizado estudios evaluando los efectos de esta vitamina sobre la respuesta a la insulina y el estado glicémico (11, 12). Se han investigado teorías acerca de los mecanismos a través de los cuales podría disminuir el nivel de glucosa en sangre; destacando la vía de incretinas que; al incrementar su concentración plasmática, contribuiría a la reducción de HbA1c y FPG (13).

La VK actúa como un cofactor de la  $\gamma$ -glutamyl carboxilasa microsomal, teniendo un papel en la carboxilación postraduccional de glutamato a residuos de  $\gamma$ -carboxiglutamato

de proteínas dependientes de VK (VKDP), como la proteína Gla de matriz (MGP) y la osteocalcina (OC). La MPG inactiva no carboxilada fue detectada con niveles elevados en pacientes con DM y se asoció a riesgo de calcificación arterial (15, 16). Así mismo, se evidenció que la OC estimulaba la expresión de Ciclina D1 e insulina favoreciendo así la proliferación de las células beta del páncreas, secreción y sensibilidad a la insulina; la OC también estimulaba la expresión de Adiponectina en los adipocitos (17, 18). Se ha propuesto que la adiponectina podría aumentar la sensibilidad a la insulina mediante el incremento de la oxidación de ácidos grasos e inhibición de la elaboración de glucosa hepática (19). El receptor de adiponectina 1 (AdipoR1) muestra una alta afinidad por la adiponectina regular; activando así a la 5'-AMP-proteína quinasa activada (AMPK), el receptor activado por proliferadores de peroxisomas alfa (PPAR- $\alpha$ ) y la proteína quinasa activada por mitógenos p38 (MAPK); aumentando la captación de glucosa y oxidación de ácidos grasos. El receptor de adiponectina 2 (AdipoR2) se encuentra en mayor cantidad en el hígado y parece prolongar el efecto de la adiponectina a la vez que puede activar al AMPK, MAPK, y disminuir la expresión de enzimas gluconeogénicas hepáticas; inhibiendo así la producción de glucosa (20).

La literatura científica y evidencias experimentales han hallado que la respuesta inflamatoria que activa la producción de mediadores proinflamatorios (citoquinas, quimiocinas y adipocitocinas) estaban involucrados en la patogenia de la resistencia a la insulina (IR) (21), evidenciándose que la VK2 mejora la sensibilidad a la insulina mediante un efecto antiinflamatorio. Además, las concentraciones plasmáticas de VK1 se asoció a una disminución de las concentraciones de marcadores inflamatorios como TNF- $\alpha$  e IL-6 (22).

En los últimos años se han realizado ensayos clínicos en modelos animales con DM para evaluar los efectos de la VK donde se han evidenciado que podría mejorar el control glicémico, dislipidemia teniendo un potencial prometedor para el manejo de la DM-2 (23,24). Hussein y col. (2018) administraron diferentes dosis de VK a ratas diabéticas durante 8 semanas donde se evidenció un decrecimiento de HbA1c, FPG y del índice de resistencia a la insulina (HOMA-IR). Se observó también un incremento en la expresión de adiponectina a una dosis de 30mg/kg/día (25). Dihingia y col (2018) realizaron dos estudios administrando VK por 8 semanas en un modelo animal de DM, donde sus

resultados también mostraron reducciones significativas de FPG, HbA1c, HOMA-IR (25, 27)

Así mismo, en un ensayo clínico realizado por Aguayo y col. (2020) se evidenció una disminución en los niveles de: glicemia ( $p=0.002$ ), HOMA-IR ( $p=0.041$ ), colesterol ( $p=0.789$ ), triglicéridos ( $p=0.155$ ) en el grupo de pacientes con DM-2 que recibieron VK-2. (28) Así mismo. De igual forma Karamzad Nahid y col. (2020) mostraron disminución significativa en los valores de FBG ( $p=0.01$ ), HbA1c ( $p=0.002$ ), FI ( $p=0.01$ ) y HOMA-IR ( $p=0.007$ ) en el grupo de pacientes con DM-2 que recibió VK2 comparado con placebo. (29)

Por el contrario, Shahdadian Farnaz y col. (2018) en su revisión sistemática no encontraron efecto significativo de la VK respecto al valor de glicemia ( $p=0.28$ ), nivel de insulina plasmática (FI) ( $p=0.61$ ), HOMA-IR ( $p=0.63$ ) y test de tolerancia a la glucosa ( $p=0.62$ ) (30)

Por lo anteriormente señalado y debido a la diferencia en los resultados obtenidos de publicaciones anteriores, este estudio tiene el propósito de generar resultados a través de una búsqueda bibliográfica exhaustiva basado en datos primarios de distintas investigaciones para proporcionar evidencia que permita el uso de la VK como un tratamiento suplementario en pacientes con DM-2. Demostrando los efectos de la VK principalmente sobre los niveles de glicemia en ayunas, insulina, resistencia a la insulina, el perfil lipídico, el peso e índice de masa corporal. De tal forma que al mejorar estos parámetros se busca reducir o retrasar el número de complicaciones a largo plazo producto de la DM-2 para tener un mejor control de esta patología cuya evolución compromete la calidad y esperanza de vida.

## **MATERIALES Y MÉTODOS**

### **a. Búsqueda estratégica:**

Se realizó una estrategia de búsqueda en las siguientes bases de datos: PubMed, Scopus, Web of Science, Cochrane y EMBASE (los términos de búsqueda se presentan en el Anexo A). La búsqueda se limitó a ensayos clínicos, en pacientes con diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2 que recibieron suplemento con vitamina K. Dos investigadores (KCT, VBZ) analizaron de manera individual el título, resumen y contenido de cada estudio. Las diferencias de resultados se trataron con un colaborador (AVC).

### **b. Criterios de elegibilidad:**

Se consideró solamente a ensayos clínicos aleatorizados (ECAs), dado que este tipo de investigación tiene mayor grado de evidencia científica, estudios en pacientes con diagnóstico de DM-2 que recibieron suplemento con vitamina K.

Se excluyó el resto de diseños de investigación: observacionales, descriptivos, reportes de caso y revisiones sistemáticas. Se excluyeron estudios si: (a) se utilizó una combinación de vitaminas que incluía vitamina K, (b) se utilizó en pacientes sin diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2. Cuando se evaluó un estudio que no tenía información suficiente, se contactó con los autores para buscar aclaraciones. Cuando no se recibió respuesta de los autores, los artículos se clasificaron como no elegibles y posteriormente se excluyeron de una revisión adicional.

### **c. Selección de estudios:**

Se utilizó el programa informático Rayyan QCRI (<http://rayyan.qcri.org/>) para encontrar estudios duplicados y el proceso de selección. Todos los artículos relevantes para la investigación fueron seleccionados y buscados como texto completo. La información seleccionada cumplió con los criterios de selección, con el objetivo de obtener estudios con características similares. Estos son: objetivos del estudio, población estudiada, diseño de investigación, tamaño de la muestra, medición de desenlaces, entre otros. Se utilizó el software Microsoft Excel 2019 para registrar los datos relevantes. Las diferencias de resultados se trataron con un colaborador (AVC). Se reportó la revisión sistemática siguiendo las recomendaciones PRISMA 2009

**d. Extracción de datos:**

De los artículos seleccionados que cumplieron con los criterios de inclusión, dos investigadores (KCT, VBZ) recopilaron de manera individual la información relevante de los estudios según las variables seleccionadas, utilizando el formato elaborado previamente y se registraron en el programa Revman 5.0 de la colaboración Cochrane. Se resolvieron las discordancias y se consultó con un colaborador (AVC). Los datos obtenidos fueron: nombre del autor, año, tipo de investigación, país, número de participantes, tipo de intervención, tipo de desenlace, glucosa, insulina, hemoglobina glicosilada, HOMA-IR, colesterol total, LDL, HDL, triglicéridos, peso, IMC

**e. Evaluación de calidad del estudio:**

Se evaluó el riesgo de sesgo de los ensayos de manera independiente por dos investigadores (KCT y AVC) al clasificar cada ítem de la herramienta RoB 2 (“Risk of bias 2”) de la Colaboración Cochrane de manera individual como bajo, incierto o con alto riesgo de sesgo acorde los criterios que el Manual Cochrane sugiere para Revisiones Sistemáticas de Intervenciones. (31)

**f. Análisis estadístico**

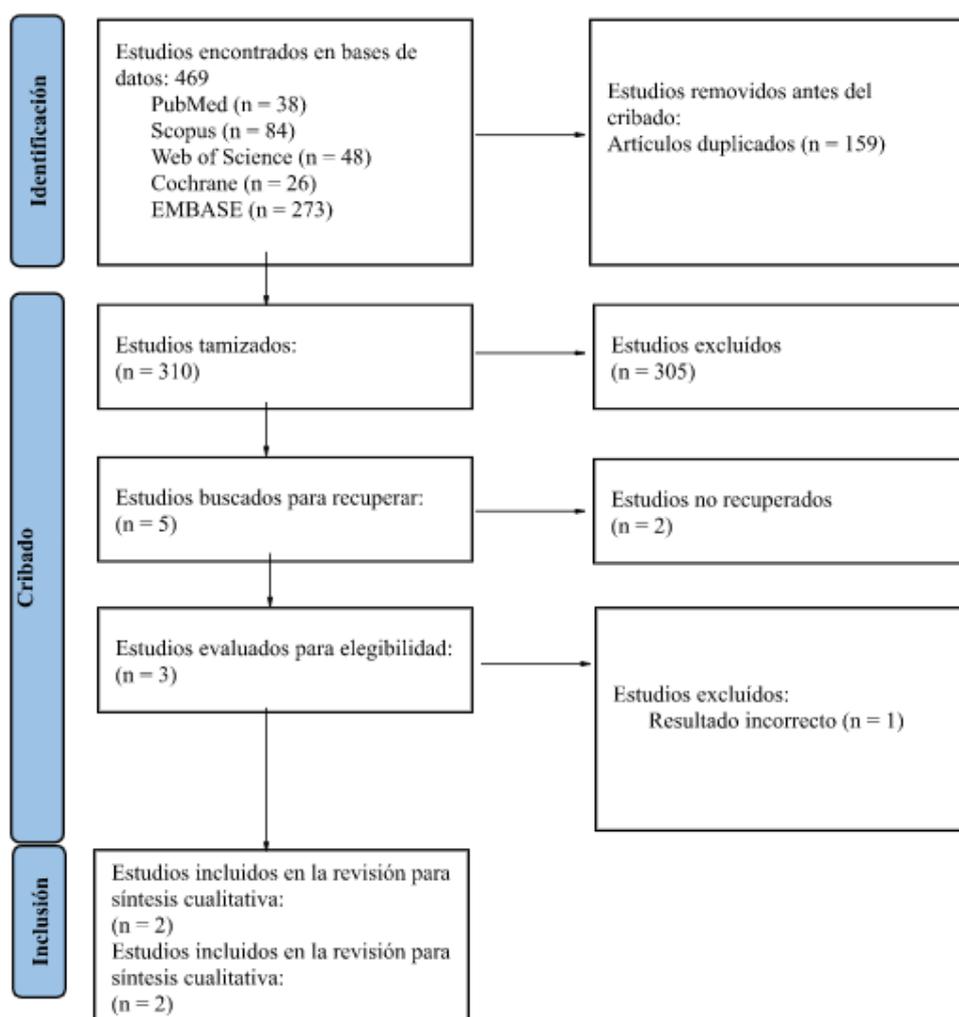
El análisis primario utilizó un modelo de efectos aleatorios. Los datos continuos se analizaron utilizando la media aritmética y la SD (IC del 95%). Se utilizó el programa Revman 5.0 de la colaboración Cochrane para el meta-análisis. Se evaluó la heterogeneidad entre estudios utilizando la prueba I-cuadrado (I<sup>2</sup>). La evaluación para el riesgo de sesgo de publicación o funnel plot se realizó siempre y cuando se tenga al menos 10 artículos en el meta-análisis.

## RESULTADOS

### a. Búsqueda de literatura y selección de artículos:

Se efectuó la búsqueda electrónica en las siguientes bases de datos: PubMed, Scopus, Web of Science, Cochrane y EMBASE obteniendo un total de 469 artículos. Se continuó el diagrama de flujo PRISMA (Figura 1). Se descartaron un total de 159 artículos repetidos; de los 310 artículos restantes se excluyeron 305 por lectura de título y resumen, dado que no correspondían con el diseño de estudio y pregunta PICO del estudio. De los 5 artículos restantes, 2 fueron descartados por no encontrarse disponibles ni obtener respuesta de los autores originales. Los 3 artículos resultantes fueron leídos a texto completo, siendo incluidos 2 artículos (Tabla 1) y eliminándose 1 (Tabla 2). Los 2 artículos fueron incluidos para el análisis cualitativa y cuantitativo (metaanálisis).

**Figura 1. Diagrama de flujo PRISMA para la selección de estudios**



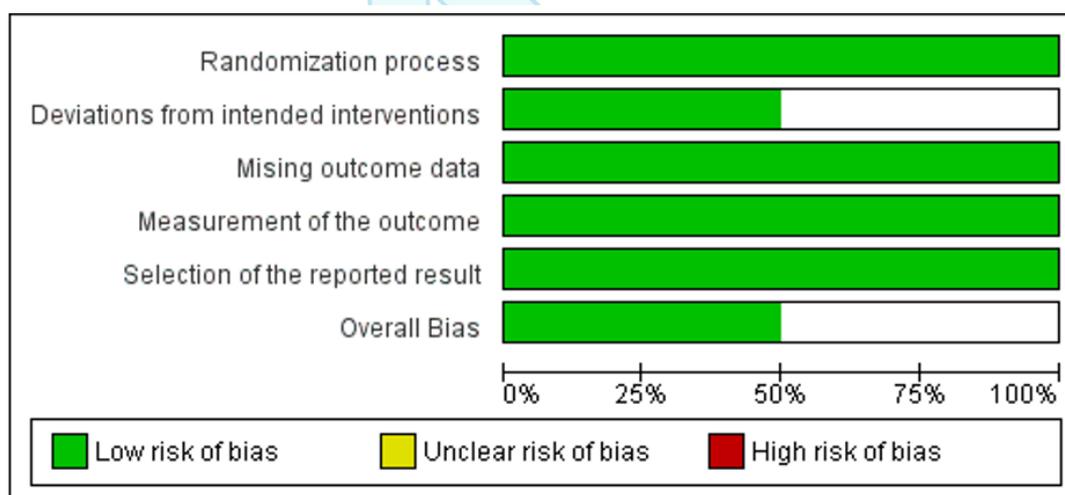
**Tabla 1. Características de los estudios incluidos**

ASPECTOS GENERALES DEL ESTUDIO				POBLACIÓN			INTERVENCIÓN/CONTROL		EDAD		SEXO		FBS (GLUCOSA)(mg/dl)				COLESTEROL TOTAL (mg/dL)				LDL (mg/dL)				HDL (mg/dL)			
AUTOR	AÑO	TIPO DE ESTUDIO	PAÍS	PARTICIPANTES	INTERVENCIÓN	CONTROL	INTERVENCIÓN	CONTROL	INTERVENCIÓN (MEDIA ± D.E.)	CONTROL (MEDIA ± D.E.)	INTERVENCIÓN (%)	CONTROL (%)	BASE		12 SEMANAS DESPUÉS													
													INTERVENCIÓN (MEDIA ± D.E.)	CONTROL (MEDIA ± D.E.)	INTERVENCIÓN (MEDIA ± D.E.)	CONTROL (MEDIA ± D.E.)	INTERVENCIÓN (MEDIA ± D.E.)	CONTROL (MEDIA ± D.E.)	INTERVENCIÓN (MEDIA ± D.E.)	CONTROL (MEDIA ± D.E.)	INTERVENCIÓN (MEDIA ± D.E.)	CONTROL (MEDIA ± D.E.)	INTERVENCIÓN (MEDIA ± D.E.)	CONTROL (MEDIA ± D.E.)	INTERVENCIÓN (MEDIA ± D.E.)	CONTROL (MEDIA ± D.E.)	INTERVENCIÓN (MEDIA ± D.E.)	CONTROL (MEDIA ± D.E.)
RAHMI SAKAK	2020	ENSAÑO CLÍNICO	IRÁN	55	32	23	Cápsulas de 180 µg de vitamina K2 en forma de MK-7 dos veces al día después del desayuno y la cena durante 12 semanas (3 meses).	Dos cápsulas de placebo dos veces al día	58.5 ± 7.24	56.8 ± 7.27	Hombre: 41.2 Mujer: 58.8	Hombre: 35.3 Mujer: 64.7	143 ± 24.6	156 ± 42.0	135 ± 25.7	158 ± 39.6	155 ± 33.6	154 ± 40.2	152 ± 30.5	154 ± 44.2	78.0 ± 20.3	77.2 ± 25.6	78.5 ± 18.0	79.3 ± 27.5	48.4 ± 13.30	42.9 ± 8.80	45.0 ± 13.05	42.4 ± 9.19
KARAZAD	2020	ENSAÑO CLÍNICO	IRÁN	45	23	22	Cápsulas de 200 µg/día de MK-7 durante un periodo de doce semanas.	Cápsulas que contenían almidón de maíz durante un periodo de doce semanas.	45.35 ± 6.25	46.95 ± 5.25	Hombre: 69.6 Mujer: 30.4	Hombre: 68.2 Mujer: 31.8	136.78 ± 50.47	139.54 ± 38.42	121.08 ± 49.66	146.72 ± 32.82	161.78 ± 33.17	151.36 ± 26.69	169.91 ± 30.21	159.04 ± 39.41	79.74 ± 31.03	68.67 ± 21.76	81.98 ± 31.95	78.77 ± 38.20	48.08 ± 8.45	47.68 ± 7.63	50.21 ± 6.59	49.13 ± 8.66

**Tabla 2. Características de los estudios excluidos**

AUTOR	AÑO	TIPO DE ESTUDIO	PAÍS	MOTIVO DE EXCLUSIÓN
RAHIMI SAKAK	2021	ENSAYO CLÍNICO	IRÁN	Resultado no relevante: El desenlace no concuerda con la pregunta PICO de nuestro estudio.

**Figura 2. Gráfico de barras del riesgo de sesgo de los ECAs incluidos.**



**Figura 3. Resumen del riesgo de sesgo de los ECAs incluidos.**

	Randomization process	Deviations from intended interventions	Missing outcome data	Measurement of the outcome	Selection of the reported result	Overall Bias
Karamzad et al. 2020	+	+	+	+	+	+
Rahimi et al. 2020	+		+	+	+	

**a. Características de los ECAs incluidos:**

Los 2 estudios comprendidos en la revisión sistemática (100 participantes) fueron ensayos clínicos aleatorizados (ECAs). Ambos ECAs fueron realizados en Irán, en poblaciones de adultez media. Dentro de los resultados en común encontrados en los estudios se encontraron: FBS (Glucosa), colesterol total, LDL y HDL. En ambos estudios, los grupos recibieron suplemento con vitamina K por un periodo de 12 semanas. En el estudio de Rahimi Sakak se utilizó una dosis de 180ug 2 veces al día, mientras que en el ensayo de Karamzad utilizaron cápsulas de 200 ug/día.

**b. Estudios excluidos:**

Luego de la lectura a texto completo, se excluyó 1 artículo, debido a que presentaba desenlace que no guardaban relevancia con la pregunta PICO de nuestra investigación. Previamente, se excluyeron otros 2 artículos que no se obtuvieron en texto completo, a pesar de la solicitud a los autores de dichos estudios.

**c. Riesgo de sesgo de los ECAs incluidos:**

La figura 2 explica de manera genérica el riesgo de sesgo para las dimensiones empleadas por la herramienta RoB 2 de la colaboración Cochrane. Observamos un bajo

riesgo de sesgo en las dimensiones de Desviaciones de las intervenciones previstas y de Sesgo General en un estudio. En la figura 3 se detalla el resumen del riesgo de sesgo de los 2 estudios incluidos, en el cual se observa que el artículo del estudio de Rahimi tiene un bajo riesgo de sesgo en dos de sus dimensiones.

**d. Efecto de Vitamina K vs Placebo:**

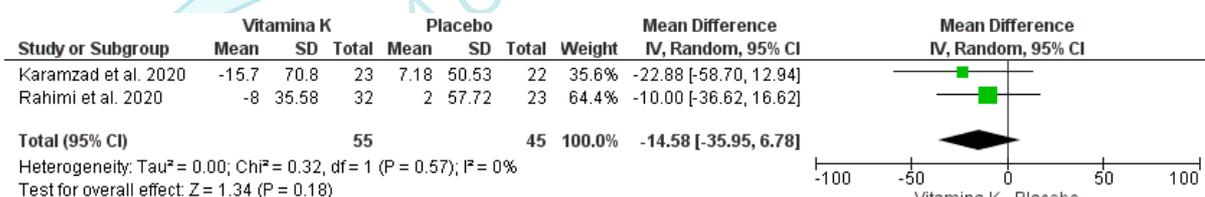
No se evidenció una diferencia significativa en relación con los niveles de glucosa en el grupo que recibió Vitamina K a comparación del grupo que recibió placebo (MD -14.58; IC95% -35.95 a 6.78; p=0.18; Figura 4).

De igual forma, no se halló diferencia significativa en cuanto a la media en el nivel de colesterol total en el grupo que tomó Vitamina K a comparación del grupo que recibió placebo (MD -1.22; IC95% -21.02 a 18.57; p=0.90; Figura 5).

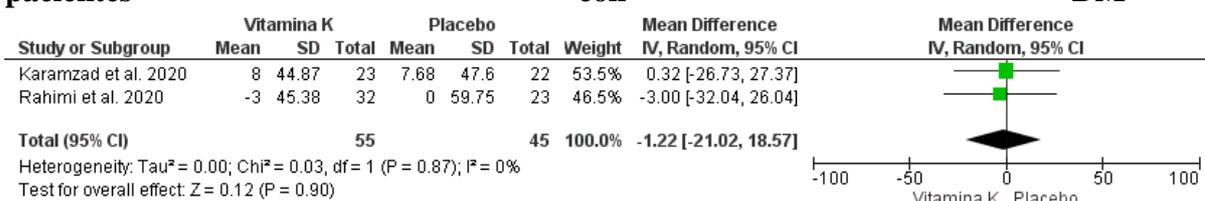
Al analizar el nivel de HDL, no hubo diferencia significativa en relación a la media en el nivel HDL en el grupo que recibió Vitamina K a comparación del grupo que recibió placebo (MD -3.61; IC95% -18.44 a 11.22; p=0.63; Figura 6).

Finalmente, no se evidenció diferencia significativa respecto a la media en el nivel de LDL en el grupo de pacientes que recibieron Vitamina K a comparación del grupo que recibió placebo (MD -0.69; IC95% -5.81 a 4.43; p=0.79; Figura 7).

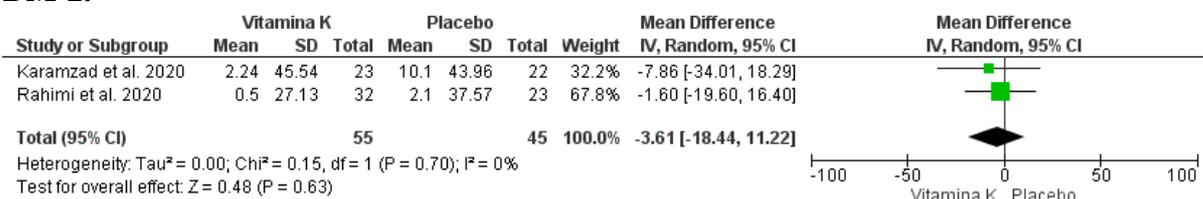
**Figura 4. Efecto de Vitamina K vs placebo en el nivel de glucosa de pacientes con DM-2.**



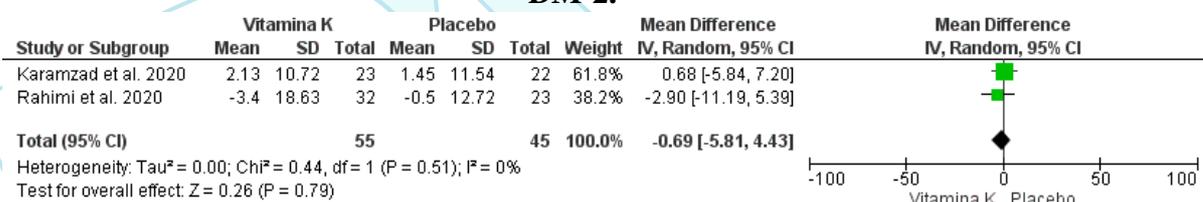
**Figura 5. Efecto de Vitamina K vs placebo en el nivel de colesterol total de pacientes con DM**



**Figura 6. Efecto de Vitamina K vs placebo en el nivel de HDL de pacientes con DM-2.**



**Figura 7. Efecto de Vitamina K vs placebo en el nivel de LDL de pacientes con DM-2.**



PUBLICACIÓN ANTICIPADA

## DISCUSIÓN

En esta revisión sistemática se encontró 2 ECAs que incluyó un total de 100 participantes con diagnóstico de DM-2. Evaluó el uso suplementario de la vitamina K comparada con placebo para el control metabólico de dichos pacientes. Al final del estudio el nivel de glucosa fue más bajo en el grupo que recibió VK comparado con el grupo que recibió placebo. Sin embargo, después de tener en cuenta sus valores de referencia, la diferencia no fue significativa. A la vez, no se pudo observar diferencia significativa en el resto de desenlaces presentados en este estudio: colesterol total, HDL y LDL. La calidad de los dos ECAs incluidos fue moderada, a consecuencia de que el efecto real de la intervención posiblemente se encuentre cerca de nuestra estimación, pero está la probabilidad de que sea sustancialmente distinto.

Basarse solo en los valores de glicemia para el control de personas con DM no es suficiente para disminuir la morbi-mortalidad provocada por la enfermedad. Por lo tanto, la American Diabetes Association (ADA) mantiene como objetivos de la terapia para adultos con diabetes lograr y mantener los objetivos de peso corporal, objetivos individualizados de glucemia, presión arterial y lípidos. (4)

Durante los últimos años se ha estudiado los mecanismos por los cuales la vitamina K podría tener efecto sobre la resistencia a la insulina, estado glucémico, HbA1c y posiblemente mejorar la dislipidemia (13-20). Es por ello que Suksomboon N y col. publicaron una revisión sistemática donde demostraron en su análisis que el uso suplementario de VK no afectaba la resistencia a la insulina medido por HOMA-IR (MD= -0.14; IC95% -0.35 a 0.07; p=0.19), los valores de glucosa (MD=0.30; IC95% -3.11 a 3.70; p=0.86) o insulina en sangre; por lo cual su estudio sugiere que la VK suplementaria no tiene efecto en la sensibilidad a la insulina. De igual modo en otra revisión sistemática realizada por Shahdabian Farnaz y col (29) no encontraron efecto de la VK sobre valor de glicemia (p=0.28), nivel de insulina plasmática (FI) (p=0.61) y HOMA-IR (p=0.63) (33).

Así mismo, otro estudio que respalda dicho resultado fue realizado por Rasekhi y col en un ECA en que no se evidenciaba efecto significativo en los niveles séricos de glucosa (p=0.45), HbA1C (p=0.42), insulina sérica (p=0.92) y HOMA-IR (p=0.76). Sin embargo, sí condujo a una disminución significativa en los niveles de OGTT (p=0.02) (34).

Por otra parte, los resultados con respecto a la relación entre la ingesta de VK y el control glucémico son discrepantes. Es por ello que el efecto del uso suplementario de la vitamina K en el control metabólico ha sido evaluado en estudios experimentales en modelos animales diabéticos en los cuales han demostrado que la vitamina K disminuye significativamente los valores de glucosa plasmática, HbA1c, HOMA-IR. (23-26) Así mismo, el efecto de la vitamina K en relación con el nivel de colesterol, fue estudiado por Kawashima H y col. en conejos hipercolesterolémicos, hallándose que los niveles plasmáticos de colesterol total en los grupos tratados con vitamina K fueron claramente más bajos que los del grupo control (35).

De manera similar ocurrió en el ECA realizado por Rahimi S y col., considerado en el presente estudio, los autores evaluaron a 68 participantes entre 30-70 años con historia de diagnóstico de diabetes de al menos 1 año en dos grupos. Al final del ensayo, los resultados mostraron disminución significativa en los valores de FBS ( $p=0.031$ ), HbA1c ( $p=0.004$ ), FI ( $p=0.019$ ) y HOMA-IR ( $p=0,019$ ) en comparado con el grupo placebo al final del ensayo. Sin embargo, no se observó variación en el perfil lipídico (36). Dos Santos E y col. también realizaron un estudio correlacional, dónde se encontró una correlación negativa entre la administración de vitamina K y los niveles de glucosa en sangre (37).

A parte de eso, Karamaki M., y col. publicaron un ECA en mujeres con deficiencia de vitamina D y síndrome de ovario poliquístico (PCOS) dónde se observó una significativa disminución en los valores séricos de triglicéridos ( $-23.4 \pm 71.3$  vs.  $+9.9 \pm 39.5$ mg/dL,  $P=0.03$ ) y VLDL ( $-4.7 \pm 14.3$  vs.  $+2.0 \pm 7.9$ mg/dL,  $P=0.03$ ) tras 8 semanas de suplemento con VK, vitamina D y calcio (38).

Finalmente, en la presente revisión sistemática y meta-análisis, evidencia que el uso suplementario de VK no tiene efecto significativo en los valores de glucosa, colesterol total, LDL, HDL. Este resultado podría deberse a la poca disponibilidad de estudios experimentales en pacientes con diagnóstico de DM-2 y la falta de análisis de otros resultados relacionados con el control metabólico.

Las pruebas de Tau cuadrado ( $Tau^2 = 0.00$ ) e Higgins ( $I^2 = 0\%$ ) nos indican que el azar es responsable de la variabilidad en nuestros resultados. La prueba Chi-cuadrado ( $p > 0.10$ ) también nos indica que no existe heterogeneidad. Esto se explica dado que ambos

estudios fueron realizados en el mismo país (Irán). A pesar que el número de estudios relacionados al tema es reducido, no se observa heterogeneidad en nuestro metaanálisis.

Existieron limitaciones en este estudio. Primero, la baja cantidad de artículos publicados, principalmente de ECAs, lo cual hace que el presente estudio tenga una certeza baja para la toma de decisiones clínicas. Igualmente, los estudios incluidos usaron tamaños de muestra pequeños. Segundo, los estudios que fueron evaluados para la elegibilidad presentaron discrepancias entre sí en sus medidas de efecto, lo que conllevó a eliminar un artículo y dificultó la decisión del metaanálisis, dejando de lado resultados secundarios que se tenía pensado incluir. Tercero, algunas variables de desenlace solo presentaron los resultados al inicio de la intervención, mas no los resultados al final del seguimiento (peso e IMC), no siendo incluidos para el metaanálisis. Así mismo, los valores de HbA1c, insulina sérica, HOMA-IR y triglicéridos no pudieron incluirse en el meta-análisis debido a que sus resultados se encontraban en diferentes medidas estadísticas de dispersión (medias y quintiles). Finalmente, los dos estudios incluidos para el análisis cuantitativo fueron realizados en el mismo país, lo que sesga nuestros hallazgos.

El uso suplementario de vitamina K no tiene efecto significativo en el control metabólico de pacientes diagnosticados con DM-2. Sin embargo, se recomienda realizar más estudios en pacientes diabéticos y prediabéticos para el efecto de la suplementación con vitamina K en el control metabólico. Faltan algunos parámetros importantes en este análisis que deben incluirse para que la información sea más significativa.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Organización Mundial de la Salud (OMS) [Internet]. Día mundial de la diabetes. [citado 20 may 2021]. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/diabetes>.
2. MINSA [Internet]. Boletín epidemiológico del Perú 2019. Volumen 28 - SE 43. [citado 20 may 2021]. Disponible: <http://www.dge.gob.pe/portal/docs/vigilancia/boletines/2019/43.pdf>
3. American Diabetes Association. Classification and diagnosis of diabetes: Standards of medical care in diabetes—2018. *Diabetes Care*. 2018;41(Supplement\_1):S13–S27. doi: 10.2337/dc18-S002.
4. INEI [Internet]. Perú: Enfermedades transmisibles y no transmisibles, 2019. [citado 20 may 2021]. Disponible en: [https://proyectos.inei.gob.pe/endes/2019/SALUD/ENFERMEDADES\\_ENDES\\_2019.pdf](https://proyectos.inei.gob.pe/endes/2019/SALUD/ENFERMEDADES_ENDES_2019.pdf).
5. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes—2022 Abridged for Primary Care Providers. *Clin Diabetes* 2022;40(1):10–38. doi: 10.2337/cd22-as01.
6. Li Y, Peng Chen J, Duan L, Li S. Effect of Vitamin K2 on Type 2 Diabetes Mellitus: A Review. *Diabetes Research and Clinical Practice*. 2017;137:39-51. doi: 10.1016/j.diabres.2017.11.020.
7. Lotfy M, Adeghate J, Kalasz H, Singh J, Adeghate E. Chronic complications of diabetes mellitus: A mini review. *Curr Diabetes Rev*. 2017;13(1):3-10. doi: 10.2174/1573399812666151016101622.
8. Punthakee Z, Goldenberg R, Katz P, Committee DCCPGE. Definition, classification and diagnosis of diabetes, prediabetes and metabolic syndrome. *Can J Diabetes*. 2018 Apr;42 Suppl 1:S10-S15. doi: 10.1016/j.jcjd.2017.10.003.
9. Booth SL. Vitamin K: Food composition and dietary intakes. *Food Nutr. Res. Food Nutr Res*. 2012;56. doi: 10.3402/fnr.v56i0.5505.

10. Fu X, Harshman SG, Shen X, Haytowitz DB, Karl JP, Wolfe BE, et al. Multiple Vitamin K Forms Exist in Dairy Foods. *Curr Dev Nutr*. 2017 Jun 1;1(6):e000638. doi: 10.3945/cdn.117.000638.
11. Dahlberg S, Schott U. Vitamin K and its role in diabetic vascular complications and low-grade inflammation. *J Diabetes Treat: JDBT-138*. 2018;10(1). doi: 10.29011/2574-7568.%20000038.
12. Ho HJ, Komai M, Shirakawa H. Beneficial Effects of Vitamin K Status on Glycemic Regulation and Diabetes Mellitus: A Mini-Review. *Nutrients*. 2020;12(8):2485. doi: 10.3390/nu12082485.
13. Drucker DJ, Nauck MA. The incretin system: Glucagon-like peptide-1 receptor agonists and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in type 2 diabetes. *Lancet*. 2006;368(9548):1696-705. doi: 10.1016/S0140-6736(06)69705-5.
14. El Asmar MS, Naoum JJ, Arbid EJ. Vitamin k dependent proteins and the role of vitamin k2 in the modulation of vascular calcification: A review. *Oman Med J*. 2014;29(3):172-7. doi: 10.5001/omj.2014.44.
15. Thomsen SB, Rathcke CN, Zerahn B, Vestergaard H. Increased levels of the calcification marker matrix Gla Protein and the inflammatory markers YKL-40 and CRP in patients with type 2 diabetes and ischemic heart disease. *Cardiovasc Diabetol*. 2010;9:86. doi: 10.1186/1475-2840-9-86.
16. Jeannin AC, Salem JE, Massy Z, Aubert CE, Vermeer C, Amouyal C, et al. Inactive matrix gla protein plasma levels are associated with peripheral neuropathy in Type 2 diabetes. *PLoS One*. 2020;15(2):e0229145. doi: 10.1371/journal.pone.0229145.
17. Lee NK, Sowa H, Hinoi E, Ferron M, Ahn JD, Confavreux C, et al. Endocrine regulation of energy metabolism by the skeleton. *Cell*. 2007;130(3):456-69. doi: 10.1016/j.cell.2007.05.047.
18. Zhang Y, Ma C, Zhao J, Xu H, Hou Q, Zhang H. Lactobacillus casei Zhang and vitamin K2 prevent intestinal tumorigenesis in mice via adiponectin-elevated different signaling pathways. *Oncotarget*. 2017;8(15):24719-24727. doi: 10.18632/oncotarget.15791.

19. Lihn AS, Pedersen SB, Richelsen B. Adiponectin: action, regulation and association to insulin sensitivity. *Obes Rev.* 2005;6(1):13-21. doi: 10.1111/j.1467-789X.2005.00159.x.
20. Yamauchi T, Kamon J, Yusuke I, Atsushi T, Takehiko Y, Shunhun K, et al. Cloning of adiponectin receptors that mediate antidiabetic metabolic effects. *Nature.* 2003;423(6941):762-9. doi: 10.1038/nature01705.
21. Rehman K, Akash MSH. Mechanisms of inflammatory responses and development of insulin resistance: how are they interlinked? *J Biomed Sci.* 2016;23(1):87. doi: 10.1186/s12929-016-0303-y.
22. Shea MK, Booth SL, Massaro JM, Jacques PF, D'Agostino RB Sr, Dawson-Hughes B, et al. Vitamin K and vitamin D status: Associations with inflammatory markers in the Framingham Offspring Study. *Am J Epidemiol.* 2008;167(3):313-20. doi: 10.1093/aje/kwm306.
23. Karamzad N, Maleki V, Carson-Chahhoud K, Azizi S, Sahebkar A, Gargari BP. A systematic review on the mechanisms of vitamin K effects on the complications of diabetes and pre-diabetes. *Biofactors.* 2020;46(1):21-37. doi: 10.1002/biof.1569.
24. Yan MKar-Wai, Khalil H. Vitamin supplements in type 2 diabetes mellitus management: A review. *Diabetes & metabolic syndrome.* 2017;11(2):S589-S595. doi: 10.1016/j.dsx.2017.04.009.
25. Hussein AG, Mohamed RH, Shalaby SM, Abd El Motteleb DM. Vitamin K2 alleviates type 2 diabetes in rats by induction of osteocalcin gene expression. *Nutrition.* 2018;47:33-38. doi: 10.1016/j.nut.2017.09.016.
26. Dihingia A, Ozah D, Ghosh S, Sarkar A, Baruah PK, Kalita J, et al. Vitamin K1 inversely correlates with glycemia and insulin resistance in patients with type 2 diabetes (T2D) and positively regulates SIRT1/AMPK pathway of glucose metabolism in liver of T2D mice and hepatocytes cultured in high glucose. *J Nutr Biochem.* 2018;52:103-114. doi: 10.1016/j.jnutbio.2017.09.022.
27. Dihingia A, Ozah D, Baruah PK, Kalita J, Manna P. Prophylactic role of vitamin K supplementation on vascular inflammation in type 2 diabetes by regulating the NF-

- κB/Nrf2 pathway: Via activating Gla proteins. *Food Func.* 2018;9:450–462. doi: 10.1039/C7FO01491K.
28. Aguayo-Ruiz JI, García-Cobián TA, Pascoe-González S, Sánchez-Enríquez S, Llamas-Covarrubias IM, García-Iglesias T, et al. Effect of supplementation with vitamins D3 and K2 on undercarboxylated osteocalcin and insulin serum levels in patients with type 2 diabetes mellitus: a randomized, double-blind, clinical trial. *Diabetol Metab Syndr.* 2020;12:73. doi: 10.1186/s13098-020-00580-w.
  29. Karamzad N, Faraji E, Adeli S, Carson-Chahhoud K, Azizi S, Pourghassem Gargari B. Effects of MK-7 Supplementation on Glycemic Status, Anthropometric Indices and Lipid Profile in Patients with Type 2 Diabetes: A Randomized Controlled Trial. *Diabetes Metab Syndr Obes.* 2020;13:2239-2249. doi: 10.2147/DMSO.S253014.
  30. Shahdadian F, Mohammadi H, Rouhani MH. Effect of Vitamin K Supplementation on Glycemic Control: A Systematic Review and Meta-Analysis of Clinical Trials. *Horm Metab Res.* 2018;50(3):227-235. doi: 10.1055/s-0044-100616.
  31. Sterne JAC, Savović J, Page MJ, Elbers RG, Blencowe NS, Boutron I, et al. RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ.* 2019;366:l4898. doi: 10.1136/bmj.l4898.
  32. CIOMS [Internet]. Pautas éticas internacionales para la investigación relacionada con la salud con seres humanos. 2018 [citado 20 may 2021]. Disponible en: [https://cioms.ch/wp-content/uploads/2018/01/CIOMS-EthicalGuideline\\_SP\\_WEB.pdf](https://cioms.ch/wp-content/uploads/2018/01/CIOMS-EthicalGuideline_SP_WEB.pdf).
  33. Suksomboon N, Poolsup N, Darli Ko Ko H. Effect of vitamin K supplementation on insulin sensitivity: a meta-analysis. *Diabetes Metab Syndr Obes.* 2017;10:169-177. doi: 10.2147/DMSO.S137571.
  34. Rasekhi H, Karandish M, Jalali MT, Mohammadshahi M, Zarei M, Saki A, et al. Phylloquinone supplementation improves glycemic status independent of the effects of adiponectin levels in premenopausal women with prediabetes: a double-blind randomized controlled clinical trial. *J Diabetes Metab Disord.* 2015;14(1):1. doi: 10.1186/s40200-014-0127-9.

35. Kawashima H, Nakajima Y, Matubara Y, Nakanowatari J, Fukuta T, Mizuno S, et al. Effects of vitamin K-2 (menatetrenone) on atherosclerosis and blood coagulation in hypercholesterolemic rabbits. *Jpn J Pharmacol.* 1997;75(2):135-43. doi: 10.1254/jjp.75.135.
36. Rahimi Sakak F, Moslehi N, Niroomand M, Mirmiran P. Glycemic control improvement in individuals with type 2 diabetes with vitamin K2 supplementation: a randomized controlled trial. *Eur J Nutr.* 2021;60(5):2495-2506. doi: 10.1007/s00394-020-02419-6.
37. Santos EAD, Giudici KV, França NAG, Peters BSE, Fisberg RM, Martini LA. Correlations among vitamin K intake, body fat, lipid profile and glucose homeostasis in adults and the elderly. *Arch Endocrinol Metab.* 2020;64(4):436-444. doi: 10.20945/2359-3997000000230.
38. Karamali M, Ashrafi M, Razavi M, Jamilian M, Akbari M, Asemi Z. The Effects of Calcium, Vitamins D and K co-Supplementation on Markers of Insulin Metabolism and Lipid Profiles in Vitamin D Deficient Women with Polycystic Ovary Syndrome. *Exp Clin Endocrinol Diabetes.* 2017;125(5):316-321. doi: 10.1055/s-0043-104530.

PUBLICACIÓN ANTICIPADA