

## VITAMINA D: MÁS ALLÁ DE SUS EFECTOS ESQUELÉTICOS.

*Lilia Uzcatogui de Saughi*

Unidad de Endocrinología, Instituto Autónomo Hospital Universitario de Los Andes - Universidad de Los Andes, Mérida, Venezuela.

**Rev Venez Endocrinol Metab 2012;10(1): 1-4**

En los últimos años la importancia de la vitamina D en el ser humano se ha ampliado; anteriormente se la consideró como un nutriente esencial de la dieta involucrado en el metabolismo del calcio y el fósforo, hoy en día es un sistema hormonal esteroideo complejo, que participa en procesos autocrinos, paracrinos y endocrinos variados, no solo relacionados con el metabolismo muscular esquelético. Está involucrada en la función del páncreas y del músculo liso, en el control y liberación de citocinas que participan en la modulación del sistema inmune, en la proliferación, maduración y diferenciación celular<sup>1,2</sup>. Múltiples evidencias muestran su relación con los procesos de envejecimiento y en la etiopatogenia de síndromes geriátricos como la sarcopenia, las fracturas y las caídas; de allí su recomendación en la prevención y tratamiento de la osteoporosis. Este cúmulo de evidencias sugiere el importante papel que juega en el envejecimiento, por lo que la mayoría de las sociedades científicas, fundaciones y agencias recomiendan el empleo de calcio y vitamina D solos o asociados a otros fármacos osteoactivos<sup>2-4</sup>.

La forma más importante de su aporte al organismo es mediante la síntesis en la piel por exposición al sol; los rayos ultravioleta (UVB 290-315 nm) fotoisomerizan a la provitamina D en vitamina D<sub>3</sub> o colecalciferol, la cual aporta el 60-85% de la vitamina D. La otra fuente alternativa es la dieta, especialmente el aceite de hígado de bacalao, pescado, huevo y alimentos fortificados en forma de ergocalciferol (vitamina D<sub>2</sub>), que aportan el 15-40%<sup>3</sup>. Ambos precursores son hidroxilados en el hígado a 25(OH)D o calcidiol y subsecuentemente en el riñón a 1,25(OH)<sub>2</sub>D o calcitriol. Las enfermedades hepáticas y renales crónicas alteran este proceso<sup>3</sup>. Una exposición de cerca del 5% de la superficie corporal (cara, cuello y manos) durante 5 minutos, de dos a tres veces por semana, hacia el mediodía, provee de una síntesis cutánea de aproximadamente 430 UI/diarias de vitamina D, que vienen a satisfacer la ingesta recomendada diaria de vitamina D en los jóvenes adultos. Para lograr niveles adecuados se requiere una ingesta diaria de suplementos orales de vitamina D en todos los niños y adultos; hasta

los 50 años debe ser de 200 UI de vitamina D por día, adultos de 51 a 70 años dosis de 400 UI por día, en mayores de 71 años 600 UI por día, y en mujeres posmenopáusicas, en personas obesas, con mala absorción de grasas o que presenten otros factores de riesgo, pueden ser necesarios suplementos de al menos 800 a 1000 UI de vitamina D<sup>4-5</sup>. La producción cutánea de vitamina D originada de la exposición a los rayos ultravioleta, varía con algunos factores como el tiempo pasado al aire libre, el nivel de pigmentación de la piel, la estación, la latitud, la cobertura de nubes, la contaminación del aire, la masa corporal, la edad, y la cantidad de piel expuesta. Por lo tanto, podría ser demasiado simplista recomendar un período de tiempo universal de exposición, para una adecuada síntesis de vitamina D, sin tener en cuenta todas estas variables y los efectos negativos de la radiación ultravioleta, por lo que se considera que la suplementación oral es eficaz para aumentar la circulación de vitamina D de forma fiable, a través de una adecuada ingesta de alimentos naturalmente ricos en vitamina D, alimentos o bebidas fortificadas con vitamina D, y/o suplementos de vitamina D<sup>18</sup>.

Es complicado determinar la cantidad de vitamina D que se requiere, porque las necesidades diarias se cubren en parte con la exposición a los rayos del sol y nunca se ha cuantificado debidamente la producción total del organismo a partir de esta fuente. Sin embargo, la definición de las necesidades de vitamina D se basa así mismo en la determinación del nivel sérico de 25(OH)D, el cual constituye la determinación metabólica más importante de la vitamina D<sub>3</sub>, que se correlaciona bien con su producción cutánea. El problema existente radica en que los valores de normalidad de la mayoría de los laboratorios, no discriminan adecuadamente la deficiencia o insuficiencia. Aunque no hay consenso sobre cuál es el nivel óptimo, se recomienda una concentración mínima de 30 ng/mL (75 nmol/L), que no induzcan una elevación de PTH sérica<sup>1,4,5</sup>. La forma activa de vitamina D es el metabolito 1,25(OH)<sub>2</sub>D que se une al receptor nuclear esteroideo (VDR) y regula la expresión de más de 200 genes. Su función principal es estimular la absorción intestinal de calcio y fósforo y mantener la homeostasis del metabolismo óseo. La vitamina D estimula la

**Artículo recibido en:** Octubre 2011. **Aceptado para publicación en:** Diciembre 2011.

**Dirigir correspondencia a:** Lilia Uzcatogui de Saughi. **E-mail:** uzcatoguilr@hotmail.com

resorción ósea, aumenta la calcemia, favorece la mineralización ósea, y junto con la paratohormona (PTH), es responsable del mantenimiento de las concentraciones normales del calcio. Las enfermedades clásicas asociadas a deficiencia de vitamina D son el raquitismo, osteomalacia y osteoporosis asociada al envejecimiento. Un nivel inferior a 30 ng/mL cursa con un descenso significativo de la absorción intestinal de calcio y se asocia a un incremento de la PTH<sup>6</sup>. En el estudio Women Health Initiative (WHI), realizado en mujeres mayores de 60 años tratadas con suplementos de calcio y vitamina D, se demostró, al cabo de 7 años de seguimiento, que los niveles de 25(OH)D superiores a 26 ng/mL redujeron el riesgo de fractura por osteoporosis hasta en un 29%. Los estudios clínicos controlados han demostrado que un aporte adecuado de calcio y vitamina D reduce el riesgo de fractura<sup>7</sup>. Las Guías Clínicas para la Prevención y el Tratamiento de la Osteoporosis de la NOF (National Osteoporosis Foundation) y la National Academy of Sciences (NAS) recomiendan asegurar el aporte de 1.200 mg de calcio elemental al día en mujeres y hombres mayores de 50 años, además de 800 a 1.000 UI de vitamina D. Así, debido a la evidencia científica de su papel fundamental en la absorción del calcio, salud ósea, equilibrio, fuerza muscular y reducción del riesgo de las caídas, se deben lograr y mantener concentraciones mayores de 30 ng/mL (75nmol/L) de 25(OH)D<sup>8</sup>.

En los últimos años han sido reconocidos los efectos no clásicos de la vitamina D<sup>4,9</sup>; la 1,25(OH)<sub>2</sub>D favorece la secreción de insulina por vía no genómica; así mismo, la calbindina puede proteger a las células beta de la destrucción celular mediada por citoquinas. En paciente debutantes de diabetes tipo 1 (DM-1) se encuentran niveles bajos de 25(OH)D, comparado con controles sanos. Por otra parte, la prevalencia de hipovitaminosis D es más alta en mujeres con diabetes tipo 2 (DM-2). Estudios observacionales han sugerido que la deficiencia de vitamina D contribuye al incremento del riesgo de DM-2<sup>10</sup> y otros la asocian con un aumento de la resistencia a la insulina y la aparición del síndrome metabólico<sup>11</sup>.

La deficiencia de vitamina D juega un papel importante en la patogénesis de las enfermedades autoinmunes. Se ha demostrado que la vitamina D es crítica para obtener una adecuada respuesta inmune innata y para modular los mecanismos de la inmunidad adquirida, disminuyendo así el riesgo de infecciones y enfermedades autoinmunes. Estimula la diferenciación de monocitos-macrófagos, células presentadoras de antígenos, células dendríticas y linfocitos. Promueve el desarrollo de linfocitos T supresores y disminuye la actividad de los linfocitos T inflamatorios, favoreciendo la tolerancia

inmunológica<sup>4,9</sup>. Los estudios sobre la interacción entre la vitamina D y el sistema inmunológico han revelado efectos potentes de la vitamina D sobre células T y células B en la inmunidad adaptativa, sin embargo en los últimos 5 años, los estudios se han centrado en conocer la capacidad de la vitamina D para promover la respuesta innata antimicrobiana<sup>12</sup>. Se ha demostrado que el reconocimiento de ciertos patógenos, es mediado por el VDR y la señalización es un evento clave asociado con la infección. La vitamina D, actuando de forma intracrina, es capaz de inducir la expresión de las proteínas antibacterianas, mejorando el entorno celular. El efecto neto de estas acciones es apoyar el incremento de la muerte bacteriana en una variedad de tipos celulares.

La eficacia de tal respuesta es altamente dependiente de la disponibilidad circulante de 25(OH)D para la conversión intracrina a 1,25(OH)<sub>2</sub>D por la enzima 25-hidroxivitamina D-1 $\alpha$ -hidroxilasa<sup>12,13</sup>. Estudios epidemiológicos, han relacionado los cambios estacionales de la incidencia de la gripe con las variaciones estacionales en las concentraciones séricas de 25(OH)D, lo que subraya el papel potencial de vitamina D en la lucha contra infecciones del tracto respiratorio superior. El conocimiento de los sistemas moleculares y celulares asociados con la respuesta a los antibacterianos y el nivel de vitamina D en diferentes tejidos, y las posibles consecuencias de tal respuesta para la prevención y el tratamiento de trastornos inmunitarios en humanos, es de crucial importancia<sup>12</sup>. La vitamina D es una de las hormonas más potentes en la regulación del crecimiento celular. La 1,25(OH)<sub>2</sub>D inhibe la proliferación e induce la diferenciación de células normales<sup>4-9</sup>. Los mecanismos del efecto anticáncer de la vitamina D están en estudio. En células de cáncer de mama cultivadas con adipocitos, el calcitriol inhibe los niveles del ARNm de la aromatasa, y también los de prostaglandina, que estimula la aromatasa. Este efecto es tejido-específico, ya que no se altera la expresión de la aromatasa ovárica. Esto podría tener aplicación en terapéutica, ya que la combinación de calcitriol con tres tipos de inhibidores de la aromatasa tuvo efectos inhibitorios sobre el crecimiento de células de cáncer de mama. En otros tipos de cáncer el calcitriol ha demostrado capacidad para inducir apoptosis, inhibir la angiogénesis y la invasión tumoral. Parte de esos efectos inhibitorios se realizan vía VDR; muchas células endoteliales vasculares expresan el receptor<sup>4,13</sup>. La evidencia epidemiológica apoya la importancia de las concentraciones adecuadas de vitamina D para la prevención del cáncer. Niveles de vitamina D por debajo de 20 ng/mL se asocian con un 30-50% de incremento de riesgo de cáncer de colon, próstata y mama<sup>4,9,13</sup>. Estudios experimentales demuestran un efecto positivo del tratamiento con 1,25(OH)<sub>2</sub>D o análogos en ciertos tipos de cáncer, aunque se

requieren mayores investigaciones en humanos<sup>22,23</sup>. Algunos efectos de la vitamina D también se han observado sobre la actividad muscular. Se han propuesto efectos genómicos y no genómicos que mejoran la potencia muscular, asociado a una mejor resistencia ósea, lo cual disminuye el riesgo de caídas, y reduce el riesgo de fracturas. La biopsia muscular de individuos con deficiencia de vitamina D, revela atrofia de las fibras contráctiles rápidas (tipo II). Como las fibras de tipo II son las primeras en ser reclutadas para no caer, la atrofia de éstas, por deficiencia de Vitamina D, puede explicar el aumento en el riesgo de caídas<sup>4,13</sup>. Un reciente metaanálisis realizado sobre 18 ensayos clínicos aleatorizados para valorar la suplementación de vitamina D y el riesgo de muerte, muestra una reducción estadísticamente significativa de la mortalidad por cualquier causa del 7%, y en los estudios con intervención menor a 3 años, una reducción del 8%, en comparación con placebo<sup>14</sup>. Niveles séricos deficientes o insuficientes de 25(OH)D se han documentado en pacientes con infarto de miocardio, accidente cerebrovascular, enfermedad cardiovascular y la enfermedad arterial periférica. El mecanismo potencial sugiere que la vitamina D afecta la presión arterial; los datos experimentales y clínicos han encontrado que la deficiencia de vitamina D promueve directamente el desarrollo de la hipertensión, mientras que la suplementación de vitamina D ha dado lugar a reducciones en la presión sanguínea. Una mayor concentración de vitamina D se asocia con una menor calcificación vascular confiriéndole un potencial efecto cardioprotector a los análogos de vitamina D en la insuficiencia cardíaca<sup>13-17</sup>. Por otra parte, el calcitriol afectaría el metabolismo lipídico manteniendo bajos niveles de apolipoproteína A-1 o afectando indirectamente el recambio del colesterol HDL, o a través de mecanismos inmunológicos protectores de la vasculatura. En jóvenes, los estudios longitudinales han demostrado una asociación significativa entre los niveles de la vitamina D y los factores de riesgo cardiovascular, sugiriendo que la repleción con vitamina D tiene el potencial de mejorar el perfil de riesgo cardiovascular durante la infancia y la adolescencia y disminuir el riesgo de desarrollar enfermedad cardiovascular en la edad adulta<sup>18</sup>.

Hay evidencias que sugieren un rol importante de la vitamina D en el desarrollo y la función del cerebro, incluyendo la neuroprotección. Se han descrito altas concentraciones de alfa 1 hidroxilasa y receptores de vitamina D en el hipotálamo y la sustancia nigra, pudiendo estar relacionadas con los efectos de la vitamina en el estado de ánimo y la sensación de bienestar. La neuroprotección podría ser ejercida a través de la inmunomodulación, la regulación del calcio neuronal, los mecanismos antioxidantes, la mejoría de la conducción nerviosa

y de la desintoxicación. En adultos mayores la deficiencia de vitamina D se asocia a un peor rendimiento y bajo estado de ánimo, sugiriendo una posible asociación entre concentración de vitamina D y función cognitiva en adultos mayores<sup>19,20</sup>.

Este cúmulo de evidencias permite enfatizar la necesidad de optimizar los niveles séricos de vitamina D necesarios para una salud óptima. Es prioritario abrir un debate sobre la necesidad de la cuantificación sistemática de la 25(OH)D, dosis y forma de administración y población diana<sup>1-14</sup>. Bajos niveles de vitamina D contribuyen a una multitud de enfermedades, y la suplementación puede corregir tanto la deficiencia como la insuficiencia, salvo algunas excepciones tales como malabsorción gastrointestinal, estados de resistencia a vitamina D hipofosfatémico o insuficiencia renal crónica<sup>4,16,18,21</sup>. La aplicación terapéutica de calcitriol está limitada por su proclividad predecible para inducir hipercalciuria e hipercalcemia; la llegada de nuevas indicaciones terapéuticas ha generado intensa actividad en las empresas farmacéuticas para desarrollar análogos de vitamina D con un mayor índice terapéutico, lo que significa maximizar la actividad deseada<sup>22</sup>.

#### REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Holick MF. Resurrection of vitamin D deficiency and rickets. *J Clin Invest* 2006; 116: 2062-2072.
2. Lips P. Vitamin D physiology. *Progress in Biophysics & Molecular Biology* 2006; 92: 4-8.
3. Holich FM. Vitamin deficiency. *N Engl J Med* 2007; 357: 266-281.
4. Bickle Daniel. Nonclassic actions of vitamin D. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94: 26-34.
5. Bischoff-Ferrari HA, Giovannucci E, Willett WC, Dietrich T, Wason-Hughes B. Estimation of optimal serum concentrations of 25-hydroxyvitamin D for multiple health outcomes. *Am J Clin Nutr*. 2006;84:18-28.
6. Martin H de Borst, Rudolf A de Boer, Stolk P, Ronald, Slaets P, Joris, HR Wolffenbuttel, Bruce; Navis, Gerjan. Vitamin D Deficiency: Universal Risk Factor for Multifactorial Diseases? *Current Drug Targets*, 2011;12: 97-106.
7. Cauley JA, Robbins J, Chen Z, Cummings S R, Jackson, R.D, LaCroix A.Z, LeBoff M, Lewis C.E, McGowan, Joan, Neuner Joan, Pettinger, M, Stefanick, M, Wactawski-Wende J, Watts N.B, For the Women's Health Initiative Investigators for the Women's Health Initiative Investigators. Effects of estrogen plus progestin on risk of fracture and bone mineral density the Women health Initiative randomized trial. *JAMA* 2003; 290: 1729-1738.

8. Clinician's Guide to Prevention at Treatment Osteoporosis. Washington, DC: Developed by the National Osteoporosis Foundation. 2008.
9. Christakos Sylvia and DeLuca Hector F. Minireview: Vitamin D: Is There a Role in Extraskelletal Health? *Endocrinology* 2011; 152: 2930-2936.
10. Palomer X, Gonzalez-Clemente JM, Blanco-Vaca F, Mauricio D. Role of vitamin D in the pathogenesis of type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Obes Metab.* 2008;10:185-197.
11. Chiu KC, Chu A, go VLW, Saad MF. Hypovitaminosis D is associated with insulin resistance and  $\beta$  cell dysfunction. *Am J Nutr* 2004; 79: 820-825.
12. Hewison, M. *Nat. Rev. Antibacterial effects of vitamin D.* *Endocrinol*, 2011;7: 337-345.
13. Costanzo Pablo, Salerni, Helena. Hipovitaminosis D: afectaciones no clásicas. *RAEM*, 2009; 46:3-23.
14. Autier PH, Gandini S. Vitamin D supplementation and total mortality. A meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med* 2007; 167: 1730-1737.
15. Meems LMG, Van der Harts P, Van Gilst WH, De Boer RA. Vitamin D biology in heart failure: molecular mechanisms and systematic review. *Curr Drug Targets* 2011; 12: 29-41.
16. Brewer LC, Michos ED, Reis JP. Vitamin D in Atherosclerosis, Vascular Disease, and Endothelial Function. *Curr Drug Targets* 2011; 12: 54-60.
17. John H. Lee, James H. O'Keefe, David Bell, Donald D. Hensrud, Michael F. Holick, Vitamin D Deficiency An Important, Common, and Easily Treatable Cardiovascular Risk Factor? *J Am Coll Cardiol*, 2008;52:1949-1956.
18. Jared Reis P, von Mühlen Denise, Miller Edgar R, Michos Erin D, Appel Lawrence J. Vitamin D status and Cardiometabolic Risk Factors in the United States Adolescent Population. *Pediatrics* 2009;124:e371-e379.
19. Oudshoorn C, Mattace-Raso FU, Van der Velde N, Colin EM, Van der Cammen TJ. Higher serum vitamin D3 levels are associated with better cognitive test performance in patients with Alzheimer's disease. *Dement Geriatr Cogn Disord.* 2008;25:539-543.
20. Przybelski RJ, Binkley NC. Is vitamin D important for preserving cognition? A positive correlation of serum 25-hydroxyvitamin D concentration with cognitive function. *Arch Biochem Biophys.* 2007; 460:202-205.
21. Bischoff-Ferrari HA, Giovannucci E, Willett WC, Dietrich T, Dawson-Hughes B. Estimation of optimal serum concentrations of 25-hydroxyvitamin D for multiple health outcomes. *Am J Clin Nutr.* 2006;84:18-28.
22. Hanley DA, Cranney A, Jones G, Whiting SJ, Leslie WD. Vitamin D in adult health and disease: a review and guideline statement from Osteoporosis Canada. *Canadian Medical Association*, 2010; 182:1315-1319.
23. Weyts FA, Dhawan P, Zhang X, Novel Gemini analogs of  $1\alpha,25$ -dihydroxyvitamin D(3) with enhanced transcriptional activity. *Biochem Pharmacol* 2004;67:1327-1336.