



Editorial

Vitamina D: Más allá del tratamiento de las enfermedades óseas

Victoria Mendoza Zubieta,* Alfredo A Reza Albarrán**

La vitamina D es una hormona esteroidea. Fue identificada en forma accidental por E. Mellanby en 1918 como un nutriente soluble en grasa cuya deficiencia causaba raquitismo. Posteriormente, en 1922 McCollum descubrió en el aceite de hígado de bacalao una sustancia antirraquítica y la denominó vitamina D.¹

Durante muchos años la vitamina D ha sido considerada un nutriente necesario para prevenir el raquitismo y la osteomalacia. En los últimos años hemos presenciado el surgimiento de importantes conocimientos sobre sus diversas funciones endocrinas, además de su papel crucial en la homeostasis del calcio, en el estado musculoesquelético, en la función del páncreas y del músculo liso; tiene diversas acciones paracrinas y autocrinas, como el control y liberación de citocinas que participan en la modulación de la función inmune, así como en la proliferación y diferenciación celulares.^{1,2}

La forma más importante de su aporte al organismo es mediante la síntesis en la piel por exposición al sol; los rayos ultravioleta (UVB 290-315nm) fotoisomerizan a la provitamina D en vitamina D3 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 D2), que aportan el 15-40%.³ Ambos precursores son hidroxilados en el hígado a 25(OH)D o calcidiol y subsecuentemente en el riñón a 1,25(OH)2D o calcitriol. La enfermedad hepática y renal crónica alteran este proceso.³

El mejor indicador en laboratorio de las concentraciones adecuadas de vitamina D es la determinación sérica de 25 (OH) D. El límite inferior normal varía dependiendo de la localización geográfica (latitud) y de la exposición a la luz solar. Aunque no hay un consenso de las concentraciones óptimas, se recomienda una concentración mínima de 30 ng/mL (75 nmol/L).^{1,4}

La 1,25(OH)2D es el principal metabolito activo 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. La vitamina D estimula la resorción ósea, aumenta la calcemia, favorece la mineralización ósea, y junto con la parathormona (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 produce un descenso significativo de la absorción intestinal de calcio y se asocia a un incremento de la PTH.⁵ Las «Guías del Tercer Consenso Internacional para el Diagnóstico y Tratamiento del Hiperparatiroidismo Primario Asintomático» recomiendan medir los niveles de 25(OH) D en todos los pacientes con sospecha clínica de hiperparatiroidismo primario; en caso de deficiencia debe ser cuidadosamente sustituida hasta mantener concentraciones mayores de 30 ng/mL, ya que la deficiencia de vitamina D es causa de hiperparatiroidismo secundario,⁶ situación que puede

* Servicio de Endocrinología Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional Siglo XXI del IMSS.

** Jefatura de la Clínica de Paratiroides y Hueso, Departamento de Endocrinología y Metabolismo, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición «Salvador Zubirán».

empeorar las repercusiones óseas asociadas al hiperparatiroidismo primario.

En el estudio Women's Health Initiative se demostró que los niveles de vitamina D superiores a 26 ng/mL reducen el riesgo de fractura por osteoporosis hasta en un 29%. Los estudios clínicos controlados han demostrado que un adecuado aporte de calcio y vitamina D reduce el riesgo de fractura.⁷ Las Guías Clínicas para la Prevención y el Tratamiento de la Osteoporosis de la NOF (National Osteoporosis Foundation) y la NAS (National Academy of Sciences) 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. Debido a la evidencia científica de su papel fundamental en absorción del calcio, salud ósea, equilibrio, fuerza muscular y reducción del riesgo de las caídas, se debe lograr y mantener concentraciones de más de 30 ng/mL (75 nmol/L) de 25 (OH) vitamina D.^{8,15}

La 1,25(OH)2D puede también estimular la secreción de insulina; existen receptores de vitamina D y calbindina de 28 kd en las células beta del páncreas; se ha sugerido que la calbindina de 28 kd, a través de regular la concentración de calcio intracelular, puede modular la liberación de insulina estimulada por despolarización; la misma forma de calbindina puede proteger a las células beta de la destrucción celular mediada por citoquinas. Muchos estudios observacionales han sugerido que la deficiencia de vitamina D contribuye al incremento del riesgo de diabetes mellitus tipo 2.^{3,4} Un estudio sugirió que la deficiencia de vitamina D aumenta la resistencia a la insulina, disminuye la producción de la misma y se asocia al síndrome metabólico.⁵

La 25(OH) D puede ser convertida a 1,25(OH) 2D en otros tejidos no renales como las células inmunes (macrófagos), epitelio de muchos tejidos (queratinocitos), hueso y glándula paratiroidea, ejerciendo funciones paracrinas y autocrinas.⁴

La 1,25(OH)2D ha sido evaluada por su potencial actividad anticáncer en estudios en animales y en líneas celulares desde hace aproximadamente 25 años. Muchos tejidos como el colon, mama, próstata, ovario y páncreas, expresan receptores de vitamina D y la enzima CYP27B1 que es la responsable de convertir la 25(OH) D a 1,25(OH)2D. La 1,25(OH)2D ejerce funciones tejido-específicas, inhibe la proliferación celular, repara el daño del DNA producido por los UVR en los queratinocitos e inhibe la apoptosis.^{1,4}

La evidencia epidemiológica apoya la importancia de las concentraciones adecuadas de vitamina D para la prevención del cáncer. Diferentes estudios han concluido que los niveles de vitamina D por debajo de 20 ng/mL se aso-

cian con un 30-50% de incremento de riesgo de cáncer de colon, próstata y mama.^{3,4}

La deficiencia de vitamina D juega un papel importante en la patogénesis de las enfermedades autoinmunes. En mujeres que tomaban 400 UI de vitamina D al día se observó una reducción del 42% de presentar esclerosis múltiple y otras enfermedades autoinmunes.⁹ En otro estudio prospectivo realizado en Finlandia en 10,366 niños, se observó que entre quienes recibieron durante el primer año de vida 2,000 UI/día de vitamina D, después de un seguimiento de 31 años la diabetes tipo 1 se redujo en un 78%. Por el contrario en niños con deficiencia de vitamina D el riesgo se incrementó en un 200%.¹⁰

La vitamina D es un potente inmunomodulador. Los monocitos y macrófagos son capaces de sintetizar un péptido (cathelicidina) que es capaz de destruir al *Mycobacterium tuberculosis* y a otras bacterias.¹¹

Un reciente metaanálisis realizado sobre 18 ensayos clínicos aleatorizados para valorar la suplementación de vitamina D y el riesgo de muerte muestra una reducción de la mortalidad estadísticamente significativa por cualquier causa en el 7% y una reducción del 8% en los estudios en los que la intervención era menor a 3 años, en comparación con placebo. En este estudio se observa un efecto benéfico de la vitamina D que no se ha podido comprobar en otros metaanálisis para la vitamina E y los betacarotenos. En este estudio, las dosis de vitamina D administradas variaron entre 400 y 800 UI/día. Esta mejoría en la mortalidad probablemente se relacione con los múltiples papeles fisiológicos de la vitamina D.¹²

No obstante su gran importancia funcional, se considera que la mitad de la población mundial tiene niveles séricos insuficientes de vitamina D. En una población de ancianos en Estados Unidos y Europa (no se incluyó a ancianos asilados) se encontró deficiencia de vitamina D en el 40 al 100%;¹³ en otro estudio en Boston, 52% de los adolescentes latinoamericanos y negros y el 48% de las niñas tenían deficiencia de vitamina D, definida como niveles por debajo de 20 ng/mL.^{3,14} En otros países con mayor exposición al sol como Turquía, Australia e India se ha encontrado un déficit de hasta 30 a 50% en niños y adultos.³ No contamos con estadísticas en nuestro país realizadas en población abierta, no seleccionada.

Es muy probable que el estilo de vida y la dieta no permitan alcanzar los requerimientos diarios recomendados; muchos alimentos tienen suplementos deficientes en cantidad, por lo que la fuente principal de obtención de la vitamina D es la exposición solar. La población de mayor riesgo para deficiencia de vitamina D son los que tienen los siguientes factores de riesgo: los recién nacidos prematuros, gran pigmentación de la piel, la baja exposición al

sol, el uso de protectores solares, la obesidad, síndromes de malabsorción, embarazo, mujeres postmenopáusicas y la edad avanzada. Otros factores que limitan su síntesis cutánea son los factores geográficos y meteorológicos.

En situaciones de deficiencia es importante aportar dosis concentradas de vitamina D, idealmente en forma de colecalciferol (D3) más que ergocalciferol (D2) que parece ser menos efectiva¹⁴ clínicamente debido a que dura menos tiempo en la circulación. Es necesario mantener concentraciones óptimas recomendadas de vitamina D (más de 30 ng/mL) para prevenir los procesos cronicodegenerativos a los que se asocia su estado de deficiencia.

Debe ser un objetivo prioritario de los sistemas de salud la realización de estudios epidemiológicos para la detección y prevención oportuna de la deficiencia de vitamina D en la población general y de alto riesgo.

Bibliografía

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. Holick FM. Vitamin deficiency. *N Engl J Med* 2007; 357: 266-281.
4. Bickle D. Nonclassic actions of vitamin D. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94: 26-34.
5. Chiu KC, Chu A, go VLW, Saad MF. Hypovitaminosis D is associated with insulin resistance and β cell dysfunction. *Am J Nutr* 2004; 79: 820-825.
6. Bilezikian JP, Khan AA, Potts JT, on behalf of the Third International Workshop on the Management of Asymptomatic Primary Hyperparathyroidism. Management for the Asymptomatic Primary Hyperparathyroidism: Summary Statement from the Third International Workshop. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94: 335-339.
7. Cauley JA, Robbins J, Chen Z et al. 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*. Developed by the National Osteoporosis Foundation. 2008: 1-23.
9. Munger KL, Zhang SM, O'Reilly E et al. Vitamin D intake and incidence of multiple sclerosis. *Neurology* 2004; 62: 60-65.
10. Hyponen E, Laara E, Reunanen A, Jarvelin MR, Virtanen SM. Intake of vitamin D and risk of type 1 diabetes: a birth cohort study. *Lancet* 2001; 358: 1500-1503.
11. Gombart AF, Borregaard N, Koeffler HP. Human cathelicidin antimicrobial peptide (CAMP) gene is a direct target of the vitamin D receptor and is strongly up-regulated in myeloid cells by 1,25-dihydroxyvitamin D3. *FASEB J* 2005; 19: 1067-1077.
12. Autier PH, Gandini S. Vitamin D supplementation and total mortality. A meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med* 2007; 167: 1730-1737.
13. Holick MF. High prevalence of vitamin D inadequacy and implications for health. *Mayo Clin Proc* 2006; 81: 353-73.
14. Houghton LA, Vieth R. The case against ergocalciferol (Vitamin D2) as a vitamin supplement. *Am J Clin Nutr* 2006; 84: 694-697.
15. Jackson RD, LaCroix AZ, Gass M et al. Calcium plus vitamin D supplementation and the risk of fractures. *N Engl J Med* 2006; 354: 669-83.

Correspondencia:
Dra. Victoria Mendoza Zubieta
Hospital de Especialidades
CMN S. XXI. Servicio de Endocrinología
Cuauhtémoc Núm. 21551, Col. Doctores
06700 México, D.F.
Teléfono 56 27 69 00 EXT. 1414:
vmendozazu@yahoo.com