



Editorial

Vitamina D, obesidad y resistencia a la insulina: Un triángulo no tan amoroso

Victoria Mendoza-Zubieta,* Alfredo Reza-Albarrán**

La vitamina D es la única hormona que puede ser sintetizada en la piel por exposición a la luz solar.¹ La vitamina D3 se produce en la piel mediante una reacción fotolítica no enzimática por efecto de los rayos ultravioleta (UVB) que convierten el 7-dehidrocolesterol en previtamina D3.^{1,2} La previtamina D3 subsecuentemente sufre una isomerización térmica no enzimática y se convierte en vitamina D3 o colecalciferol que ingresa a la circulación general. Un proceso muy parecido ocurre en los vegetales, generándose vitamina D2 o ergocalciferol. La vitamina D, por aporte en la dieta o la originada por la síntesis cutánea, es biológicamente inactiva y requiere la conversión enzimática en sus metabolitos activos. En el parénquima hepático es convertida a 25 hidroxivitamina D3 [25(OH)D3] o calcidiol por acción de la enzima citocromo P450 (CYP2R1). La 25(OH)D3 es el metabolito más abundante y estable; tiene una mayor afinidad por la proteína transportadora de vitamina D y tiene una vida media de dos a tres semanas. Por esta razón, la concentración en el suero de la 25(OH)D3 es el mejor indicador del estado corporal de la vitamina D. La 25(OH)D3 es una prohormona, es el metabolito precursor de la forma biológicamente activa de la vitamina D la 1.25(OH)2D o calcitriol, que se origina por efecto de la 25(OH)-1- α -hidroxilasa renal CYP27B1. Esta enzima se encuentra principalmente expresada a nivel renal; está regulada por la paratohormona (PTH) e inhibida por el factor de crecimiento de fibroblastos 23 (FGF23), que es sintetizado por los osteocitos. La 1.25(OH)2D es el metabolito más activo, con alta afinidad por su receptor (VRD) que está expresado en los tejidos blancos en el intestino delgado, riñones y otros tejidos donde modula la expresión de genes relacionados

con las acciones de la vitamina D. La 1- α -hidroxilasa se encuentra expresada también en otros tejidos extrarrenales como en las células monocito-macrófago, endotelio, músculo y páncreas donde se sintetiza la 1.25(OH)2D con funciones paracrinas y autocrinas diversas. La 1.25(OH)2D circula en el suero en concentraciones que representan el 0.1 % de su precursor 25(OH)D3 y su vida media es corta: de cuatro a seis horas.¹⁻³

La 1.25(OH)2D estimula la absorción intestinal de calcio,² en los estados de deficiencia de vitamina D severa, sólo del 10 al 15% del calcio y un 50% del fósforo de la dieta son absorbidos.^{1,2} La 1.25(OH)2D interactúa con su receptor (VRD) en los osteoblastos y estimula la expresión del receptor del factor nuclear kB; interactúa con el mismo y estimula la diferenciación y activación de los osteoclastos los cuales disuelven la matriz ósea y movilizan el calcio y otros minerales del esqueleto. En el riñón estimula la reabsorción tubular de calcio del filtrado glomerular.^{1,2}

El receptor de vitamina D está expresado en la mayoría de los tejidos y células del cuerpo.^{2,3} Tiene una amplia serie de acciones biológicas, incluyendo la diferenciación y proliferación celular, inhibe la angiogénesis, estimula la producción de insulina, inhibe la producción de renina y probablemente la tensión arterial, y en las células monocito-macrófago estimula la producción de catelicidina.¹⁻³ La síntesis extrarrenal de la 1.25(OH)2D es responsable de regular a más de 200 genes⁴ con funciones paracrinas y autocrinas que pueden regular muchas de las funciones pleiotrópicas benéficas para la salud que han sido reportadas.³⁻⁵

La deficiencia de vitamina D ha sido históricamente reconocida. Recientemente el Instituto de Medicina (IOM,

* 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».

por sus siglas en inglés) ha definido como deficiencia a las concentraciones menores de 20 ng/mL.⁶ Otras instituciones continúan considerando como insuficiencia a las concentraciones entre 21 y 29 ng/mL.⁷ Se ha estimado que del 20 al 100% de los ancianos de ambos sexos en EUA, Canadá y Europa tienen deficiencia de vitamina D.² Los niños, mujeres embarazadas y adultos jóvenes igualmente tienen un riesgo elevado de deficiencia de vitamina D en todo el mundo.

Recientemente en México, el Instituto Nacional de Salud Pública ha dado a conocer el estado de la vitamina D en niños, adolescentes y adultos, por medio del ENSANUD 2006 (Encuesta Nacional de Salud y Nutrición). Según este estudio, uno de cada dos niños preescolares, y uno de cada cuatro en edad escolar presentan insuficiencia o deficiencia moderada de vitamina D, siendo la prevalencia de deficiencia severa de vitamina D < 1% de los niños, con más frecuencia en las áreas urbanas que en las rurales. En cuanto a los adolescentes, el 30.1% presentó deficiencia o insuficiencia y en adultos uno de cada tres presentó esta deficiencia. El 70% de los adultos mexicanos padece sobrepeso u obesidad, uno de cada cuatro escolares y uno de cada tres adolescentes sufre de peso excesivo. Ambas pandemias parecen estar asociadas.

La principal fuente de vitamina D para niños y adultos es la exposición a la luz solar.¹⁻³ Muy pocos alimentos contienen vitamina D en forma natural o están fortificados con vitamina D. Así, la causa principal de deficiencia de vitamina D es la falta de exposición adecuada a la luz solar.^{1,2} El uso de protectores solares con factor de protección de 30 reduce la síntesis de vitamina D en un 95%.⁸ Durante el invierno, por encima y por debajo de la latitud 35°, el ángulo cenit es tan oblicuo a la tierra que casi todos los rayos UVB se absorben en la capa de ozono y se reduce la síntesis de vitamina D. Las personas de piel morena u oscura, tienen una protección natural por efecto de la melanina y requieren por lo menos tres a cinco veces mayor exposición para sintetizar la misma cantidad que una persona con tono de piel claro.⁹ Otro factor que reduce la producción cutánea de vitamina D es el envejecimiento.¹⁻⁵ Hay una relación inversa entre las concentraciones de 25(OH)D3 y el índice de masa corporal (IMC), sobre todo cuando éste es alto; la obesidad está asociada con la deficiencia de vitamina D. La vitamina D es una hormona liposoluble que queda secuestrada en el tejido adiposo y ello reduce su biodisponibilidad.¹⁰ Los pacientes con síndrome de mala absorción intestinal y los pacientes sometidos a cirugía bariátrica absorben en forma deficiente la vitamina D que es liposoluble, así mismo los pacientes con síndrome nefrótico pierden 25(OH)D3 unido a la proteína transportadora de vitamina D en la orina.^{2,3} Los pacientes con una amplia variedad de medicamentos, incluyendo los

anticonvulsivantes, medicamentos para tratar el SIDA/VIH, tienen mayor riesgo de deficiencia de vitamina D, debido de que estos medicamentos aumentan el catabolismo de la 25(OH)D3 y de la 1.25(OH)2D.¹⁻⁵ Los pacientes con enfermedades granulomatosas como la sarcoidosis, tuberculosis, algunos linfomas y el hiperparatiroidismo primario aumentan la conversión de la 25(OH)D3 a la forma 1.25(OH)2D y también pueden presentar deficiencia de 25(OH)D3, alteraciones en el metabolismo del calcio, fósforo y tejido óseo. Específicamente, la deficiencia de vitamina D provoca una disminución de la absorción intestinal de calcio y fósforo de la dieta, con reducción del calcio sérico, el cual es percibido por el receptor sensor del calcio de la célula paratiroidea aumentando las concentraciones de PTH.^{2,11} El hiperparatiroidismo secundario mantiene en el suero las concentraciones normales de calcio a expensas de la movilización de calcio del esqueleto aumentando la pérdida renal de fósforo. La PTH media la activación de los osteoclastos, incrementa la resorción ósea y causa una disminución generalizada de la densidad mineral ósea (DMO), dando como resultado la osteopenia y osteoporosis.

La fosfatúria causada por el HPT secundario produce bajas concentraciones de fósforo sérico con un producto calcio-fósforo insuficiente causando defectos en la mineralización ósea.² En los niños pequeños da lugar a deformaciones óseas clásicas del raquitismo, en los adultos produce la osteomalacia que se asocia con dolores de los huesos y de los músculos en forma aislada o generalizada.¹⁻⁵ La deficiencia de vitamina D en los niños también causa debilidad muscular, tienen dificultad para pararse y caminar, mientras que las personas mayores tienen mayor tendencia a las caídas lo que aumenta su riesgo a las fracturas. La vitamina D es esencial para mantener la homeostasis del calcio y fósforo, así como para la mineralización ósea.

La obesidad es una epidemia global. Con el incremento de la obesidad se han incrementado las enfermedades relacionadas con la obesidad como la diabetes, enfermedades cardiovasculares, hipertensión, trastornos del sueño, etcétera. La etiología de esta pandemia es compleja siendo los factores que contribuyen: la falta de actividad física, la vida sedentaria y el incremento del consumo de calorías.^{1-5,8} La obesidad se asocia con resistencia a la insulina (e hiperinsulinemia consecuente), la cual está implicada con el incremento de enfermedades cardiovasculares, síndrome metabólico y diabetes tipo 2. La obesidad se asocia con otras alteraciones metabólicas, reducción de las lipoproteínas de alta densidad y elevación de triglicéridos, entre otras. La obesidad es un estado proinflamatorio con un mayor estrés oxidativo.

En varios estudios epidemiológicos, la obesidad se ha asociado con concentraciones bajas de 25(OH)D3.¹⁰⁻¹² La

masa total de tejido adiposo tiene una relación inversa con las concentraciones en el suero de 25(OH)D₃ y se correlaciona positivamente con la concentración de la paratohormona (PTH). Esta relación puede ser causada por la gran capacidad de almacenamiento de vitamina D en el tejido adiposo, por lo tanto su biodisponibilidad está reducida.^{11,12} Una concentración de PTH mayor y una disminución de 25(OH)D y 1.25(OH)₂D puede incrementar el calcio intracelular en los adipocitos que, a su vez, estimulan la lipogénesis y ello predispone a la ganancia de peso. Se ha propuesto que la deficiencia de vitamina D podría contribuir a la obesidad o ser consecuencia de la misma, si bien la segunda aseveración parece ser la correcta.

La deficiencia de vitamina D se ha asociado a un mayor riesgo de síndrome metabólico y diabetes 2.^{11,13,14} La 1.25(OH)₂D no sólo aumenta y mejora la función de las células beta sino que también mejora la sensibilidad de la insulina en las células diana (hígado, musculoesquelético y tejido adiposo). En los estudios del Sistema Nacional de Salud y Nutrición (NHANES), en un gran diseño transversal, se demostró una correlación inversa entre la 25(OH)D y la incidencia de diabetes tipo 2 y la resistencia a la insulina.¹¹ La deficiencia de vitamina D en los pacientes con obesidad se ha relacionado con hiperparatiroidismo secundario, que puede contribuir al desarrollo de diabetes tipo 2, ya que las concentraciones elevadas de PTH se han asociado a intolerancia a la glucosa y complicaciones cardiovasculares. Estos datos sugieren que los pacientes con deficiencia de vitamina D pueden presentar incremento de la PCR y fibrinógeno en relación con los controles sanos,¹³⁻¹⁵ lo que indica que es un estado inflamatorio provocado por las células inflamatorias implicadas en la resistencia a la insulina y diabetes 2. Los autores informaron que la administración de vitamina D mejoró los marcadores de inflamación sistémica, lo que posiblemente mejora la sobrevivencia de las células beta.

En el artículo «Niveles de vitamina D en pacientes con sobrepeso y obesidad y su asociación con resistencia a la insulina», Loya-López GM y col.¹⁶ encontraron, en un estudio en 42 pacientes con sobrepeso y obesidad, una asociación de las concentraciones bajas de 25(OH)D (< de 20 ng/mL) con una mayor resistencia a la insulina (RI), HOMA-IR ≥ 3 y QUICKI < 0.55. Las variables somatométricas no mostraron asociación con los niveles de esta vitamina, lo que sugiere que la RI podría ser una consecuencia de las concentraciones bajas de la vitamina D. Sin embargo, debe tomarse en cuenta como limitaciones de esta conclusión el número de personas estudiadas, que pudo haber sido insuficiente para detectar una relación entre IMC y niveles de 25(OH)D, y el que no se haya intervenido terapéuticamente para demostrar si la suplementación disminuía la

resistencia a la insulina (evaluada por HOMA y QUICKI).

En otros estudios transversales, la diabetes tipo 2 y otros componentes del síndrome metabólico se han asociado con concentraciones bajas de vitamina D.^{9,13} Sin embargo, en dos revisiones sistemáticas de tres cohortes longitudinales, los resultados no fueron inconsistentes.¹⁷ Además, los estudios de intervención en su mayoría fueron negativos¹⁸ o mostraron efectos benéficos limitados.

La vitamina D es un nutriente esencial que desempeña un papel importante en la homeostasis del calcio y la salud ósea. Las concentraciones bajas de vitamina D pueden producir disminución de la absorción de calcio, hiperparatiroidismo secundario, alto recambio óseo, osteoporosis y aumento del riesgo de fracturas. La vitamina D es importante para el mantenimiento de la función y coordinación muscular, la deficiencia puede incrementar el riesgo de caídas y fracturas.

Los expertos de la *Endocrine Society*¹¹ recomiendan la determinación de las concentraciones de vitamina D sólo en las personas de riesgo de deficiencia de vitamina D. La deficiencia de vitamina D se define como una concentración de 25(OH)D por debajo de 20 ng/mL (50 nmol/L). Los bebés y niños de 0-1 año necesitan un mínimo de 400 UI/día de vitamina D, de 1 a 18 años de 400 a 600 UI/día, de 19 a 50 años 600 UI, y los mayores de 50 a más de 70 años de 600 a 800 UI/día. Estas dosis son suficientes para asegurar los beneficios sobre la salud ósea y muscular (evitar raquitismo y osteomalacia). Para asegurar los beneficios no esqueléticos (cáncer, enfermedades autoinmunes, diabetes tipo 2, enfermedades cardiovasculares e infecciosas) se desconocen las dosis aunque los estudios epidemiológicos sugieren mantener concentraciones mayores de 30 ng/mL (75 nmol/L), para esto pueden requerirse por lo menos 1,500 a 2,000 UI/día.¹¹ Así mismo, sugieren que los niños y los adultos obesos, y los niños y los adultos en tratamiento con anticonvulsivantes, glucocorticoides, antimicóticos y durante el tratamiento para el SIDA pueden requerir dosis más altas de dos a tres veces más de las dosis recomendadas de vitamina D para mantener concentraciones adecuadas.¹¹

La exposición al sol es la principal fuente de vitamina D, tanto en los niños como en adultos es imposible obtener cantidades adecuadas de vitamina D sólo de las fuentes alimenticias, por lo que se requiere la suplementación para satisfacer los requerimientos corporales. Los temores de lesiones cutáneas por el sol, como el melanoma, han llevado a evitar la exposición excesiva al sol del mediodía; esto refuerza el argumento a favor de los suplementos de vitamina D.¹¹

En la actualidad no disponemos de estudios clínicos aleatorios que hayan demostrado que los suplementos de vitamina D para mantener más de 30 ng/mL tengan efectos

benéficos adicionales, para la prevención o tratamiento de las enfermedades crónico-degenerativas como el síndrome metabólico, enfermedades cardiovasculares, diabetes, etcétera. Actualmente continúa el escepticismo sobre los beneficios no calcémicos de la vitamina D en la salud. Los expertos de la *Endocrine Society*¹¹ no recomiendan la prescripción de suplementos de vitamina D más allá de las dosis recomendadas para cubrir las necesidades diarias. Así mismo, el Instituto de Medicina (OIM) informó de un incremento en la mortalidad por cualquier causa cuando las concentraciones de la vitamina D fueron mayores de 50 ng/mL.⁶

Bibliografía

- Holick MF. Resurrection of vitamin D deficiency and rickets. *J Clin Invest* 2006; 116: 2062-2072.
- Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med* 2007; 357: 266-281.
- Rosen CJ. Clinical practice. Vitamin D insufficiency. *N Engl J Med* 2011; 364: 248-254.
- Kennel KA, Drake MT, Hurley DL. Vitamin D deficiency in Adults: when to test and how to treat. *Mayo Clin Proc* 2010; 85: 752-758.
- Nagpal S, Na S, Rathnachalam R. Noncalcemic actions of vitamin D receptor ligands. *Endocr Rev* 2005; 26: 662-687.
- IOM (Institute of Medicine). *Dietary reference intakes for calcium and vitamin D*. Washington DC: The National Academies Press
- Takiishi T, Gysemans C, Bouillon R, Mathieu C. Vitamin D and Diabetes. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2010; 39: 419-446.
- Matsuoka LY, Ide L, Wortsman J, MacLaughlin JA, Holick MF. Sunscreens suppress cutaneous vitamin D3 synthesis. *J Clin Endocrinol Metab* 1987; 64: 1165-1168.
- Clemens TL, Adams JS, Henderson SL, Holick MF. Increased skin pigment reduces the capacity of skin to synthesize vitamin D3. *Lancet* 1982; 1: 74-76.
- Osei K. 25-OH vitamin D: Is it the Universal Panacea for Metabolic Syndrome and Type 2 Diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95: 4220-4222.
- Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, Gordon MC, Hanley DA et al. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96: 1911-1930.
- Wortsman J, Matsuoka LY, Chen TC, Lu Z, Holick MF. Decreased bioavailability of vitamin D in obesity. *Am J Clin Nutr* 2000; 72: 690-693.
- Cheng S, Massaro JM, Fox CS et al. Adiposity, cardiometabolic risk, and vitamin D status: the Framingham Heart Study. *Diabetes* 2010; 59: 242-248.
- Kenkt P, Laaksonen M, Mattila C et al. Serum vitamin D and subsequent occurrence of type 2 diabetes. *Epidemiology* 2008; 19: 666-671.
- Reis JP, von Mühlen D, Miller ER 3rd et al. Vitamin D status and cardiometabolic risk factors in the United States adolescent population. *Pediatrics* 2009; 124: e371-379.
- Loya-López GM, Godínez-Gutiérrez SA, Chiquete E, Valerdi-Contreras L, Taylor-Sánchez V. Niveles de vitamina D en pacientes con sobrepeso y obesidad y su asociación con resistencia a la insulina. *Rev Endocr Nutr* 2011; 19: 140-145.
- Pittas AG, Chung M, Trikalinos T et al. Syatematic review. Vitamin D and cardiometabolic outcomes. *Ann Intern Med* 2010; 152: 307-314.
- Pittas AG, Dawson-Hughes B. Vitamin D and diabetes. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2010; 121: 425-429.

Correspondencia:
 Dra. Victoria Mendoza
 Hospital de Especialidades,
 Centro Médico Nacional Siglo XXI
 Cuauhtémoc Núm. 330, Col. Doctores,
 Del. Cuauhtémoc 06720
 Tel: 5627-6900, ext: 21551
 E-mail: vmendozazu@yahoo.com