

Influencia de la vitamina D en la salud humana

Influence of vitamin D in human health

Influência da vitamina D na saúde humana

► Vanessa de Oliveira¹, Gustavo Muller Lara², Eloir Dutra Lourenço³,
Bruna Daniele Boff⁴, Gabriela Zirbes Stauder⁵

¹ Académica de Licenciatura en Biomedicina con Habilitación en Patología Clínica (Análisis Clínicos).

² Máster en Endocrinología y docente en la Universidad Feevale.

³ Máster en Diagnóstico genético y molecular y docente en la Universidad Feevale.

⁴ Académica de Licenciatura en Biomedicina con Habilitación en Patología Clínica.

⁵ Académica de Licenciatura en Biomedicina con Habilitación en Patología Clínica (Análisis Clínicos).

Lugar de realización del trabajo:

Universidad Feevale, ubicada en la dirección: ERS-239, número 2755, ciudad Novo Hamburgo, estado Rio Grande do Sul, país Brasil. CEP 93352-000. Teléfono: (51) 3586-8800.

Acta Bioquímica Clínica Latinoamericana

Incorporada al Chemical Abstracts Service.

Código bibliográfico: ABCLDL.

ISSN 0325-2957 (Impresa)

ISSN 1851-6114 (En línea)

ISSN 1852-396X (CD-ROM)

Resumen

La vitamina D es una sustancia liposoluble, que tiene dos formas: ergocalciferol (vitamina D₂) o colecalciferol (vitamina D₃), que se encuentran en algunas plantas y peces, y son sintetizadas en la piel a través de la luz del sol respectivamente. La deficiencia de esta vitamina puede ayudar en la aparición y agravamiento de muchas enfermedades. La deficiencia de vitamina D es común en personas de edad avanzada, sin embargo, puede estar presente en cualquier edad y se asocia con las enfermedades cardiovasculares, las enfermedades autoinmunes, el cáncer y las enfermedades metabólicas. La producción de vitamina D en la piel es modulada por la estación, la latitud, la hora del día, pigmentación de la piel, la edad y el uso de protectores solares. Su forma activa 1,25(OH)₂D ejerce diversas funciones en el cuerpo, tales como la salud ósea, la homeostasis, el metabolismo celular, la regulación del sistema inmunológico, cardiovascular y sistema esquelético. En la actualidad, la falta se considera como un problema de salud pública en todo el mundo.

Palabras clave: vitamina D * hipovitaminosis D * 1,25 dihidroxivitamina D

Summary

Vitamin D is a liposoluble substance, which has two forms: ergocalciferol (vitamin D₂) or cholecalciferol (vitamin D₃), found in some plants and fish, or synthesized in the skin through sunlight, respectively. Deficiency of this vitamin may help to the onset and worsening of many diseases. Hypovitaminosis D is prevalent in the elderly, but can be present at any age, and is associated with cardiovascular diseases, autoimmune diseases, cancer and metabolic diseases. The skin vitamin D production is modulated by the season, latitude, time of day, skin pigmentation, age and use of sunscreen. Its active form 1,25(OH)₂D exerts several functions in the body such as bone health, homeostasis, cell metabolism, immune system regulation, cardiovascular and skeletal systems. Currently, its lack is seen as a public health problem worldwide.

Key words: vitamin D * hypovitaminosis D * 1,25 dihydroxyvitamin D

Resumo

A vitamina D é uma substância lipossolúvel, que se apresenta de duas formas: ergocalciferol (vitamina D₂) ou colecalciferol (vitamina D₃), encontrada em plantas e alguns peixes, ou sintetizada na pele através da luz solar,

respectivamente. A deficiência desta vitamina pode auxiliar no aparecimento e agravamento de diversas patologias. A hipovitaminose D é prevalente em indivíduos idosos, contudo, pode estar presente em qualquer faixa etária e está relacionada com doenças cardiovasculares, doenças autoimunes, câncer e doenças metabólicas. A produção cutânea de vitamina D é modulada pela estação, latitude, período do dia, pigmentação da pele, idade e uso de filtro solar. Sua forma ativa 1,25(OH)₂D exerce diversas funções no organismo, como na saúde óssea, homeostasia, metabolismo celular, regulação do sistema imune, cardiovascular e esquelético. Atualmente, sua deficiência é vista como um problema de saúde pública em todo o mundo.

Palavras-chave: vitamina D * hipovitaminose D * 1,25 dihidroxivitamina D

Introducción

La vitamina D es una sustancia liposoluble precursora de hormonas, y un nutriente esencial para el organismo de los seres humanos. Se incorpora al organismo a través de la ingestión o de la exposición a la luz solar (1). La metabolización endógena de vitamina D puede verse interferida por diversos factores, como por ejemplo: la región geográfica, la latitud, las estaciones del año, los hábitos culturales, la exposición al sol y el uso por tiempo prolongado de protectores solares (2).

Debido a la vitamina D, en el organismo humano se ejercen distintas funciones, como por ejemplo, el metabolismo de la insulina; la regulación del metabolismo de minerales, en especial del calcio (salud ósea); la participación en el mantenimiento de la homeostasis, como el crecimiento, diferenciación y apoptosis celular; y también la participación en la regulación de los sistemas inmunológico, cardiovascular y músculo-esquelético (3). Por estar directamente vinculada a funciones esenciales del organismo, se relaciona la deficiencia de la misma con diferentes patologías, asociándose a la mortalidad general y cardiovascular aumentada, incidencia y mortalidad por cáncer y enfermedades autoinmunes como la esclerosis múltiple. Además, la 1,25 (OH)D₃ (calcitriol o 1-alfa, 25 dihidroxicolecalciferol) es uno de los principales reguladores de la homeostasis del fosfato, junto con la parathormona y las fosfatoninas (4).

Los casos de deficiencia de vitamina D aumentaron de manera significativa después de la revolución industrial, mostrando que el estilo de vida de las personas influye directamente en las concentraciones de vitamina D en el organismo. Actualmente, se ve tal deficiencia como un problema de salud pública en todo el mundo (1) (2) (5).

La vitamina D

La vitamina D contempla un grupo de moléculas secosteroides que provienen del 7-dehidrocolesterol (7-DHC) (3) (6). Se trata de una vitamina liposoluble precursora de hormona, que se presenta bajo dos formas principales: el colecalciferol o vitamina D₃ y el er-

gocalciferol o vitamina D₂. El ergosterol, precursor del ergocalciferol se encuentra en plantas y algunos peces, mientras que el colecalciferol se sintetiza en la piel a través de la luz solar (1) (6). Ambas difieren solamente en la presencia de una unión doble y un grupo metilo presentes en la larga cadena lateral de la vitamina D₂ (7). La fuente principal de vitamina D es la formación endógena por la piel (en la epidermis, capa de Malpighi) a través de la exposición a la luz solar, principalmente a través de la radiación ultravioleta B (UVB). Sin embargo, una fuente alternativa es la alimentación que suple hasta en un 20% la necesidad nutricional de vitamina D (8).

La producción cutánea de vitamina D está modulada por la estación del año, la latitud, el período del día, la pigmentación de la piel, la edad y el uso de filtro solar (9) (10). Cuanto más alejada esté una localidad de la línea del ecuador, mayor será el espesor de la capa atmosférica que la luz solar debe atravesar atenuando las longitudes de onda, inclusive el UVB que debe estar entre 290 y 315 nanómetros. El cenit solar, que es este ángulo de incidencia de la luz solar, es mayor en los meses de invierno. También, las personas con mayor nivel de melanina en la piel disminuyen la disponibilidad de fotones, por eso necesitan más tiempo de exposición al sol. El proceso de envejecimiento es otro proceso especial, ya que, al avanzar la edad, la epidermis y la dermis sufren un afinamiento disminuyendo la reserva de 7-DHC (3). En la Tabla I, se pueden verificar los indicadores de salud para varios niveles séricos de 25(OH)D₃ (5).

Fisiología de la vitamina D

La síntesis endógena de la vitamina D comienza a partir de la sustancia precursora, o 7-DHC, localizada en la capa bilipídica de las membranas celulares de las capas profundas de la epidermis. La absorción directa de luz solar, específicamente la radiación ultravioleta B (UVB) en las longitudes de onda entre 290 y 315 nanómetros, promueve la fotólisis de la unión entre los carbonos 9 y 10 del anillo B del ciclo pentanoperhidrofenantreno, formando la previtamina D₃, que es termoinestable y su-

Tabla I. Indicadores de salud para varios niveles séricos de 25(OH)D₃.

25-OHD ₃ (ng/mL)	25-OHD ₃ (nmol/L)	Índice de salud
<20	>50	Deficiencia
20-32	50-80	Insuficiencia
32-100	80-250	Suficiencia
54-90	135-225	Normal en países soleados
>100	>250	Exceso
>150	>325	Intoxicación

fre una reacción de isomerización inducida por el calor, formando la vitamina D₃ (3) (11). Tanto el colecalfiferol como el ergocalciferol, después de ser absorbidos por la mucosa intestinal, pasan a la corriente sanguínea (7). En la sangre, la vitamina D circula ligada en gran parte a una proteína de unión de vitamina D, estando una pequeña parte ligada a la albúmina (8).

El complejo proteína-vitamina D (DBP) es transportado hasta el hígado donde el colecalfiferol y el ergocalciferol sufren la hidroxilación en el carbono 25 a través de la enzima 25-hidroxilasa, dando origen a la 25-hidroxivitamina D o 25(OH)D₃ y 25(OH)D₂, respectivamente (7). Esta primera hidroxilación es mediada por una enzima microsomal de la familia del citocromo P450 (CYP450), denominada CYP2R1 (3). La hidroxilación es regulada por el contenido hepático de 25(OH)D₃, siendo ésta de extrema importancia, puesto que su presencia en el hígado refleja la respectiva reserva (7). La etapa de hidroxilación hepática es poco regulada, de este modo, el nivel sanguíneo de 25(OH)D es proporcional a la cantidad de vitamina D ingerida y producida por la piel (8).

La 25(OH)D se transporta acoplada a la DBP hacia otros tejidos, principalmente hacia las células de los túbulos renales proximales, donde la enzima 1-alfa-hidroxilasa (CYP27B1), que es una proteína mitocondrial de la familia de la CYP450, promueve la hidroxilación del carbono uno de la 25(OH)₂D, formando la 1,25(OH)₂D (1-alfa,25-dihidroxivitamina D o calcitriol) y ésta es la molécula metabólicamente activa (3). La enzima 1-alfa-hidroxilasa es directamente activada por la hormona paratiroidea (PTH) cuando se produce la caída de fosfato sérico, e indirectamente cuando hay disminución de la concentración de calcio en el plasma. La activación de esta enzima está relacionada también con el AMP cíclico nefrogénico, los estrógenos, la prolactina y la hormona del crecimiento. Tanto la PTH como la vitamina D en su forma activa estimulan la reabsorción ósea por los osteoclastos, aumentando las concentraciones séricas de calcio. Así, un aumento en los niveles de 1,25(OH)₂D en el plasma, provocado por una hipocalcemia, va a dar como resultado una disminución en la actividad de la 1-alfa-hidroxilasa. En los riñones, la elevación de PTH y la disminución de fosfato en el plasma estimulan la acción de la 1-alfa-hidroxilasa, así como bajos niveles de PTH y altos niveles de fosfato en el plasma inhibirán la

actividad de la misma. La misma 1,25(OH)₂D sufre retroregulación, por lo tanto, altos niveles de vitamina D activada circulantes inhiben su producción y bajos niveles estimulan su producción (7).

Los efectos biológicos de la 1,25(OH)₂D son mediados por su receptor, el VDR. Se trata de un factor de transcripción perteneciente a la familia de receptores hormonales nucleares. Este receptor está presente en casi todas las células humanas y se supone que participa de cerca del 3% del genoma humano de forma directa o indirecta. Algunas células que no presentan VDR son: glóbulos rojos, células musculares estriadas maduras y algunas células del sistema nervioso central (3) (6) (12). Se sabe que el VDR forma un complejo con el receptor X del ácido retinoico (RAR), dando origen a un complejo heterodímero con el 1,25(OH)₂D. Entonces, este complejo interactúa con el elemento de respuesta de la vitamina D (VDRE) en el ADN, y esta interacción tiene como resultado la transcripción de los genes seguida de la síntesis de mRNA para varias proteínas, como la osteocalcina, la fosfatasa alcalina en los osteoblastos y la proteína específica de las células intestinales que tiene afinidad con el calcio y aumenta la captación del mismo (7).

Hipovitaminosis D

Por lo que se conoce actualmente, el único órgano capaz de proveer la vitamina D es la piel, pues el resto de esa vitamina circulante proviene de la ingestión alimenticia (2). La no ingestión o la deficiencia en los mecanismos de acción de la vitamina D, causa su insuficiencia, elevando el riesgo de patologías (7). Se considera deficiencia cuando la vitamina D es inferior a 20 ng/mL (6) (12). Los VDR están presentes en la mayor parte de las células y tejidos del cuerpo, siendo la 1,25(OH)₂D una de las más potentes reguladoras del crecimiento celular tanto en células normales como cancerosas (13).

La hipovitaminosis D puede correlacionarse con las diferentes poblaciones, donde la exposición UVB reducida es uno de sus principales factores de riesgo. Entre las correlaciones se destacan la estación del año y los factores culturales sobre exposición solar –un ejemplo es la alta prevalencia de hipovitaminosis D en poblacio-

nes con hábito cultural del uso de ropas que cubren todo el cuerpo (2). Se estima que del 20% al 80% de la población norteamericana, canadiense, y europea son deficientes en vitamina D, y también, que casi un tercio de la población de los EE.UU. (32%) posee niveles séricos de 25(OH)₂D inferiores a 20 ng/mL (6) (12).

En países donde la exposición al sol se considera normal, el factor desencadenante de esta hipovitaminosis puede estar relacionado con una disminución de su consumo en la dieta. En países con alto grado de obesidad, se produce una disminución de la biodisponibilidad de la vitamina D, lo que también conlleva a la hipovitaminosis. Del mismo modo, cuanto mayor sea la pigmentación de la piel, mayor será la concentración de melanina, que actúa como barrera para la radiación UVB, de donde proviene gran parte de la vitamina D (2).

Según estudios, la vitamina D afecta el crecimiento y diferenciación celular de varias clases celulares, como macrófagos, células dendríticas y linfocitos T y B. Su efecto inmunomodulador tiene relación con enfermedades autoinmunes, como la artritis reumatoidea, lupus eritematoso sistémico, diabetes *mellitus* tipo 1 (DM 1), enfermedad inflamatoria del intestino, y esclerosis múltiple. También, los pacientes con bajos niveles de vitamina D están asociados a niveles aumentados de inflamación y carga oxidativa. En la Tabla II están las principales causas de la hipovitaminosis D (1).

PACIENTES GERIÁTRICOS

La población de la tercera edad es más sensible a la hipovitaminosis D por varios factores; un factor muy común: la falta de exposición al sol. La capacidad de producción cutánea de vitamina D reducida, una ali-

mentación inadecuada, la disminución de su absorción por el tracto gastrointestinal, el uso de múltiples drogas que interfieren en la absorción y metabolización de la vitamina y el compromiso renal, también interfieren en la absorción/metabolismo de la vitamina D (2).

Como los niveles de la vitamina D son cada vez más reconocidos como un factor importante en lo que se refiere a la prevalencia de caídas entre gente de edad, un mecanismo planteado es que se proponga la suplementación, ya que los niveles más altos están asociados a la función muscular mejorada (1) (14). Se sugiere suplementar con 800 UI por día de vitamina D combinado con calcio, lo que puede disminuir la incidencia de fracturas no vertebrales en estos pacientes (14).

También, los pacientes internados en instituciones corren mayor riesgo en situaciones de caídas con fracturas (aumento de 10,5 veces el riesgo de fracturas) (5).

Osteoporosis

Es la enfermedad metabólica más común en el mundo, donde ya se sabe que un bajo nivel de vitamina D es un factor de riesgo establecido para la misma. Los niveles séricos disminuidos reducen la absorción transcelular activa de calcio, lo que se observa en un metaanálisis de varios trabajos donde se relató que el calcio también tiene una incidencia significativa en las tasas de fracturas (1).

Cuando es progresiva, la deficiencia de vitamina D lleva a un aumento de la estimulación de la glándula paratiroides, al mismo tiempo, esa hormona estimula indirectamente los osteoclastos, causando osteopenia e inclusive osteoporosis, aumentando el riesgo de fracturas en gente de edad avanzada (2).

Tabla II. Principales causas da hipovitaminosis D.

Causas	Ejemplo
Síntesis reducida en la piel	Protector solar, pigmento de la piel, estación / latitud / período del día, edad, injertos de piel
Absorción reducida	Fibrosis quística, enfermedad celíaca, enfermedad de Whipple, enfermedad de Crohn, <i>by pass</i> gástrico, medicamentos que reducen la absorción de colesterol
Secuestro aumentado	Obesidad
Catabolismo aumentado	Anticonvulsivantes, glucocorticoides, tratamiento antirretroviral altamente activo, y algunos inmunosupresores
Amamantando	
Síntesis de 25-hidroxivitamina D disminuida	Insuficiencia hepática
Pérdida urinaria de 25-hidroxivitamina D aumentada	Proteinuria nefrótica
Síntesis de 1, 25-hidroxivitamina D disminuida	Insuficiencia renal crónica
Desórdenes hereditarios	Mutaciones genéticas que causan raquitismo, o resistencia a la vitamina D
Desórdenes adquiridos	Osteomalacia tumor – inducido, hiperparatiroidismo primario, hipertiroidismo, desórdenes granulomatosos como sarcoidosis, tuberculosis, y algunos linfomas

HIPERPARATIROIDISMO SECUNDARIO

Los sensores de la paratiroides perciben la alteración del calcio circulante, y con el objetivo de mantener los niveles de calcemia normal, aumentan la síntesis de parathormona (PTH). Ese hiperparatiroidismo secundario a la hipovitaminosis D es responsable por un compromiso de la calidad ósea, asociándolo a un mayor riesgo de fracturas. En un estudio se verificó la prevalencia de la hipovitaminosis D y del hiperparatiroidismo secundario en una muestra de pacientes internados en instituciones geriátricas y pobladores de una región subtropical, donde la incidencia del sol se considera abundante, incluso en los meses de invierno (15).

ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR

Existe una importante relación entre la enfermedad cardiovascular (ECV) y la hipovitaminosis D, pues en el músculo liso vascular, en el endotelio, y en los cardiomiocitos están presentes receptores de la vitamina D, en que sus bajos niveles pueden tener un impacto en la enfermedad cardiovascular. También, estudios observacionales mostraron la relación entre la hipovitaminosis D, la presión sanguínea y la calcificación de la arteria coronaria (1).

En lo que se refiere a la prevención de ECV, hace treinta años ya existía la hipótesis de que el aumento de la incidencia de ECV en el invierno podría ser una consecuencia de la deficiencia o insuficiencia de vitamina D. Al mismo tiempo se descubrieron los VDR en el corazón de la rata, que estimularon la investigación de vitamina D y enfermedades cardiovasculares. Uno de los más importantes estudios actuales fue el tercer *National Health and Nutrition Examination Survey* (NHANES III), un estudio transversal representativo de la población no internada en instituciones de los EE.UU., con más de 12.000 pacientes, entre 1988 y 1994, donde se observó la relación inversa entre auto reporte de angina, infarto de miocardio, insuficiencia cardíaca, presión arterial y nivel de vitamina D. Más actual aún es el estudio donde los datos del NHANES III y NHANES 2001-2006 (más de 270 mil participantes) se combinaron, mostrando que los niveles más bajos de vitamina D están asociados al aumento de la frecuencia cardíaca y de la presión arterial, concluyendo que un bajo nivel de vitamina D puede aumentar el trabajo cardíaco (16).

Ya se sabe que la hipertensión arterial es el factor de riesgo más importante para la enfermedad cardíaca (17). Con ello, varios estudios han relatado también una asociación inversa entre el nivel de vitamina D y la presión arterial elevada. De acuerdo con esto, un estudio de meta-análisis incluyendo 18 estudios con un total de 78.028 participantes, concluyó que el nivel de 25(OH)D está inversamente asociado a la hipertensión (18).

Hipertensión

La hipertensión se produce principalmente por la activación inadecuada del sistema renina angiotensina. Hay varios estudios que señalan niveles séricos de $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ inversamente asociados a la presión arterial o a la actividad de la renina plasmática en normotensos e hipertensos (5).

Según un estudio de revisión reciente, los efectos antihipertensivos de la vitamina D son varios, incluyendo la supresión de la renina, supresión de los niveles hormonales de la paratiroides, el efecto renoprotector y vasoprotector, y la acción antiinflamatoria (2). Esto confirma en otros estudios, en los cuales se dice que, en la hipertensión, la vitamina D puede actuar vía sistema renina angiotensina y también en la función vascular, pues existen evidencias de que la $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ inhibe la expresión de la renina y bloquea la proliferación de la célula vascular muscular lisa (5).

Un importante estudio realizado con 10.000 individuos de diversos países dio a conocer que la presión arterial sistólica y diastólica están asociadas a la distancia del ecuador, concluyendo que la exposición solar y, supuestamente, la menor concentración de 25(OH)D, estarían relacionadas con la presión arterial alta (5).

CÁNCER

La $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ es un regulador de crecimiento y diferenciación celular potente, sobre el que no hay evidencias recientes de que produzca algún efecto en la muerte celular, invasión tumoral y angiogénesis, razón por la que se lo puede considerar un agente candidato para la regulación del cáncer (19).

Existen estudios observacionales que sostienen la idea de que la vitamina D tiene un papel beneficioso en la prevención del cáncer y la supervivencia. Probablemente su rol se debe a la regulación del crecimiento y diferenciación celular. Se realizó un meta-análisis de 63 estudios observacionales sobre la relación entre el nivel de vitamina D y la incidencia de cáncer y mortalidad. De ellos, 30 tenían como objetivo el cáncer de colon, de los cuales 20 mostraron que las personas con mayores niveles de vitamina D tuvieron una incidencia más baja de este cáncer o hubo una disminución en la mortalidad. De acuerdo con esto, 9 de 13 estudios sobre cáncer de mama, y también 13 de 26 estudios de cáncer de próstata, mostraron que los efectos de la vitamina D sobre el cáncer y la mortalidad son beneficiosos (1).

También se ha demostrado un efecto inhibitorio sobre la proliferación de células del mieloma múltiple (MM), en las que se informaron bajos niveles séricos de $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ en pacientes con MM, también polimorfismos en el VDR han mostrado estar asociados a que se produzca MM (19).

Existen evidencias, recogidas en laboratorio, de que la vitamina D_3 tiene efecto en el cáncer sistémico, de-

bido a efectos relevantes sobre el crecimiento celular, como la diferenciación, la apoptosis, y la invasión de células malignas y metástasis (19).

Influencia de la vitamina D en medicamentos para el cáncer de mama

Un estudio con 196 pacientes bajo terapia con tamoxifeno, medicamento adyuvante para el cáncer de mama, mostró que los niveles de endoxifeno medidos en los pacientes en los meses de invierno fueron un 20% menores que la media de la concentración de endoxifeno. Los niveles de los pacientes en el verano superaron por más del 8% a la media, mostrando que la exposición al sol aumenta la absorción de vitamina D, aumentando los niveles séricos del metabolito activo del tamoxifeno, el endoxifeno (20).

Una de las enzimas involucradas en el metabolismo de este medicamento es la enzima CYP3A4, del sistema citocromo P450. Existen amplias evidencias indicando que la vitamina D₃ puede regular la expresión intestinal de CYP3A4 a través de la unión de VD₃/VDR (20). De acuerdo con esto, en otro estudio de la misma línea se afirma que “la capacidad de inducción del mRNA de la CYP3A4 en células intestinales LS180 era altamente dependiente del lugar y número de hidroxilación de la vitamina D.” (20).

DIABETES MELLITUS

Existen estudios recientes en modelos animales y humanos que sugirieron que la vitamina D también pueda desempeñar un papel en la homeostasis del metabolismo de glucosa y el desarrollo de diabetes *mellitus* (DM) tipo 1 y tipo 2 (1). En el caso de la DM 2, hay estudios clínicos y epidemiológicos que demuestran que individuos con reducción en la concentración de 25(OH)D sérica presentan mayor riesgo de desarrollarla. Su desarrollo engloba alteraciones en la función de las células β del páncreas, y resistencia periférica a la acción de la insulina, y la deficiencia de 25(OH)D parece dificultar la capacidad de las células β en lo que se refiere a la conversión de la proinsulina en insulina. La misma puede actuar en esos mecanismos por la presencia de VDR en las células β y de proteínas ligadoras de calcio dependiente de vitamina D (DBP) en el páncreas. Además la vitamina D puede afectar la respuesta insulínica al estímulo de la glucosa directa o indirectamente, siendo que el efecto directo parece ser mediado por la unión de la 1,25(OH)₂D₃ al VDR de la célula β, mientras que el indirecto es mediado por el flujo de calcio intracelular y extracelular en las células β (5).

ENFERMEDADES AUTOINMUNES

La Esclerosis múltiple (EM) es una enfermedad autoinmune, neurodegenerativa, mediada por linfocitos

T y de etiología incierta. Existen factores genéticos que pueden estar involucrados, sin embargo, también puede haber influencia ambiental, como por ejemplo, exposición al sol en la infancia temprana, pues esto está asociado al riesgo reducido de desarrollar EM. Las mujeres son más propensas a desarrollar esta enfermedad que los hombres, y la distribución geográfica de la EM es un factor importante, puesto que su prevalencia aumenta con la latitud, siendo bastante elevada en climas templados, en comparación con una prevalencia de casi cero en regiones ecuatoriales (22). Los estudios clásicos dan una noción de que la EM es una característica compleja, en la que la susceptibilidad se determina por la interacción de genes y factores ambientales – como fue dicho antes– siendo siempre la latitud el indicio más relevante en lo que respecta al ambiente (23).

También hay varios estudios que mostraron que la vitamina D tiene participación en el crecimiento y diferenciación de las células inmunomoduladoras (macrófagos, células dendríticas, células T y células B). La falta de esta participación tiene implicaciones en una variedad de enfermedades autoinmunes, como la artritis reumatoidea, el lupus eritematoso sistémico, DM 1, enfermedad inflamatoria del intestino y EM. De acuerdo con esto, se sabe que en la DM 1 los receptores de la vitamina D₃ tienen fuertes efectos inmunomoduladores, en los cuales el desarrollo de la misma está asociado a polimorfismos en el gen del receptor de la vitamina D. A pesar de la gran cantidad de datos que muestran la asociación entre la vitamina D y la EM, existe poca investigación que describa el beneficio de suplementar con vitamina D para estos pacientes (1).

OBESIDAD

Los niños y adultos obesos y aquellos bajo medicación anticonvulsivante, glucocorticoides, antifúngicos y antirretrovirales deben recibir, como mínimo, 2-3 veces más vitamina D que su grupo etario (600 IU/día, más de 1 año de edad), para satisfacer las necesidades corporales de vitamina D (24).

En un estudio comparativo de individuos obesos metabólicamente sanos e individuos obesos metabólicamente no sanos, se sugirió que la deficiencia de vitamina D puede ser un componente clave para aquellos pacientes con metabolismo no sano, puesto que, mostraron que los niveles séricos de 25-hidroxi vitamina D fueron menores en este grupo (25).

En pacientes obesos, comúnmente se observan reducidas concentraciones de 25(OH)₂D. Se sugiere que esa hipovitaminosis D se relaciona con la menor exposición solar de los obesos, y también que posiblemente sea uno de los factores que desencadene la acumulación de grasa corporal (5). También, otro estudio mostró que en los Estados Unidos la prevalencia de hipovitaminosis

D se ha relacionado principalmente con la obesidad, en la cual se produce la disminución de la biodisponibilidad de la misma (2).

En pacientes obesos y con DM 2, se ha sugerido que la deficiencia de la vitamina D está relacionada con el depósito de la misma en los adipocitos, disminuyendo su biodisponibilidad, desencadenando una cascada de reacciones que el hipotálamo pasa a desarrollar, que da como resultado el aumento de la sensación de hambre y la disminución del gasto energético. A su vez, esa situación genera aumento de los niveles de PTH, disminuyendo la sensibilidad a la insulina, llevando a un aumento desproporcionado en la concentración de calcio intracelular (5).

Un estudio con el objetivo de investigar si la suplementación con vitamina D₃ lleva a la pérdida de peso en adultos con exceso de peso y obesidad, se llevó a cabo en 445 pacientes que recibieron dosis de vitamina D₃ o placebo. En conclusión, la PTH disminuyó y la 25(OH)D aumentó de forma significativa en los pacientes que recibieron vitamina D₃, estabilizando los niveles séricos de 25(OH)D en promedio en 3 meses. Sin embargo, la reducción significativa de peso en individuos con sobrepeso y obesidad es improbable que ocurra con la suplementación de vitamina D₃ (26).

Otro estudio evaluó la asociación de la adiposidad con niveles séricos de 25(OH)D y PTH en una gran población de hombres y mujeres de más edad, y concluyó que la medida de grasa corporal total está inversamente asociada a niveles de 25-OHD, y positivamente asociada a los niveles de PTH (5).

Suplementación

La suplementación con vitamina D₂ o vitamina D₃ se recomienda para enfermos con deficiencia de la misma. En este momento, no existen evidencias suficientes para recomendar la selección de individuos que no estén en riesgo de deficiencia, o de prescribir vitamina D para alcanzar niveles adecuados de calcemia para la protección cardiovascular (12). De acuerdo con esto, hay orientaciones de la *Endocrine Society* publicadas en 2011 que sugieren que solo se investigue la insuficiencia de vitamina D en individuos de riesgo, y no en la población en general. Se sugiere la utilización de vitamina D en cualquiera de las isoformas (vitamina D₂ / vitamina D₃) para el tratamiento y prevención de la insuficiencia en esos individuos (<20 ng/mL). La dosis es importante en el monitoreo de enfermedades congénitas y adquiridas del metabolismo de la vitamina D y fosfato (24). Sin embargo, un estudio con 438 pacientes mostró que no hubo un efecto beneficioso con la suplementación de vitamina D en una población que no tiene deficiencia de esta vitamina, comparando el grupo placebo con el grupo que recibió la suplementación (28).

SUPLEMENTACIÓN EN LA OSTEOPOROSIS

Además de la suplementación de calcio, se recomienda la utilización de vitamina D simultáneamente con los fármacos administrados. La deficiencia de vitamina D en estos pacientes es altamente prevalente y está asociada a manifestaciones extra esqueléticas, cardiovasculares y metabólicas. Se recomienda una concentración sérica de 25(OH)₂D de 30 ng/mL, lo que generalmente requiere una dosis de vitamina D, de por lo menos 800 UI por día en esos pacientes (29).

La *Endocrine Society* recomienda la suplementación con vitamina D para la prevención de caídas, sin embargo no la recomienda más allá de las necesidades diarias, con el objetivo de prevenir enfermedades o muerte cardiovascular o aumentar la calidad de vida (24).

SUPLEMENTACIÓN PARA RECIÉN NACIDOS

La American Academy of Pediatrics recomienda suplementar a todos los niños que son amamantados o alimentados con fórmula infantil con 400 UI de vitamina D desde los primeros días de vida. La suplementación debería continuar hasta un año de edad, cuando los niños deben empezar a ingerir leche fortificada con vitamina D (1).

Hipervitaminosis D

La intoxicación por vitamina D produce la hipercalcemia, acompañada por otros factores como anorexia, náuseas, poliuria, constipación, debilidad, pérdida de peso, dolor de cabeza, depresión, dolores vagos, rigidez, calcificación de tejidos blandos, nefrocalcinosis, hipertensión y anemia. La hipercalcemia, hipercalcemia, hiperfosfatemia a su vez, son responsables por calcificaciones vasculares y cálculo renal, cuando son a largo plazo (6) (12).

La causa es el exceso de ingestión oral a través de suplementación, y no por una exposición prolongada de la piel a la luz UVB, siendo que, dosis de hasta 4.000 UI (100 mg) no reportan ninguna toxicidad. La contraindicación para la suplementación de vitamina D es la hipercalcemia (30). Además, la intoxicación también causa hiperfosfatemia, siendo el cuadro clínico habitualmente también inespecífico como el de la hipercalcemia y que cuando se mantiene puede llevar a la nefrocalcinosis, hipercalcemia e hipertensión por causa renal (31).

El límite superior tolerable de vitamina D, principalmente en individuos sin riesgo, no debe excederse sin supervisión médica, debiendo ser de 1.000 UI/día en niños de hasta 6 meses, 1.500 UI/día en niños de 6 meses a 1 año, 2.500 UI/día en niños entre 1-3 años, 3.000 UI/día de los 4-8 años y 4.000 UI/día para todos los de más de 8 años de edad. Sin embargo, pueden

necesitarse valores más elevados para corregir el déficit de vitamina D (24).

El nivel sérico de 25(OH)₂D en el caso de intoxicación generalmente se presenta muy elevado en los individuos (>150 ng/mL) (6) (12). De este modo, el tratamiento de esta intoxicación incluye la remoción inmediata de la fuente exógena, pero también la corrección de las alteraciones del metabolismo fosfocálcico (31).

Consideraciones finales

Los niveles adecuados de vitamina D en el organismo son extremadamente necesarios, considerando que hay receptores de la misma en casi todas las células humanas, con pocas excepciones, como los glóbulos rojos. Sus beneficios están presentes tanto en la salud ósea, la homeostasis y la participación en el metabolismo celular, como en la regulación de los sistemas inmune, cardiovascular y esquelético. Ante el hecho de que la hipovitaminosis D se considere un problema mundial de salud pública, sería interesante si hubiera en Brasil una suplementación alternativa en dosis consideradas adecuadas en alimentos de fácil acceso para la población.

CORRESPONDENCIA

VANESSA DE OLIVEIRA (nessah.deoliveira@gmail.com)

Referencias bibliográficas

- Kulie T, Groff A, Redmer J, Hounshell J, Schragger S. Vitamin D: an evidence-based review. *J Am Board Fam Med* 2009; 22 (6): 698-706.
- Junior EP dos S, Fernandes D de C, Almeida ATF de, Borges F de A, Novaes JAR. Epidemiologia da deficiência de vitamina D. *Rev Cient ITPAC* 2011; 4 (3) Pub. 2.
- Castro LCG de. O sistema endocrinológico vitamina D. *Arq Bras Endocrinol Metab* 2011; 55 (8): 566-75.
- Penido MG, Alon US. Phosphate homeostasis and its role in bone health. *Pediatr Nephrol* 2012; 27 (11): 2039-48.
- Schuch NJ, Garcia VC, Martini LA. Vitamina D e doenças endocrinometabólicas. *Arq Bras Endocrinol Metab* 2009; 53 (5): 625-33.
- Hossein-nezhad A, Holick MF. Vitamin D for Health: a global perspective. *Mayo Clin Proc* 2013; 88 (7): 720-55.
- Barral D, Barros AC, Araújo RPC de. Vitamina D: uma abordagem molecular. *Pesq Bras Odontoped Clin Integr* 2007; 7 (3): 309-15.
- Marques CDL, Dantas AT, Fragoso TS, Duarte ALBP. A importância dos níveis de vitamina D nas doenças autoimunes. *Rev Bras Reumat* 2010; 50 (1): 67-80.
- Bandeira F, Griz L, Dreyer P, Eufrazino C, Bandeira C, Fresse E. Vitamin D deficiency: a global perspective. *Arq Bras Endocrinol Metab* 2006; 50 (4): 640-6.
- Gallagher JC, Yalamanchili V, Smith LM. The effect of vitamin D supplementation on serum 25(OH)D in thin and obese women. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2013; 136: 195-200.
- Premaor MO, Furlanetto TW. Hipovitaminose D em adultos: entendendo melhor a apresentação de uma velha doença. *Arq Bras Endocrinol Metab* 2006; 50 (1): 25-37.
- Holick MF, Binkley NC, Bischoff-ferrari HA, Gordon CM, Hanley DA, Heaney RP *et al.* Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96 (7): 1911-30.
- Holick MF. Sunlight and vitamin D for bone health and prevention of autoimmune diseases, cancers, and cardiovascular disease. *Am J Clin Nutr* 2004; 80 (6 Suppl): 1678S-88S.
- Lips P, Gielen E, van Schoor NM. Vitamin D supplements with or without calcium to prevent fractures. *Bonekey Rep* 2014; 3: 512.
- Savaira GL, Cendoroglo MS, Ramos LR, Araújo LMQ, Vieira JGH, Maeda SS *et al.* Prevalência da deficiência, insuficiência de vitamina D e hiperparatireoidismo secundário em idosos institucionalizados e moradores na comunidade da cidade de São Paulo, Brasil. *Arq Bras Endocrinol Metab* 2007; 51 (3): 437-42.
- Wang TJ, Pencina MJ, Booth SL, Jacques PF, Ingelsson E, Lanier K *et al.* Vitamin D deficiency and risk of cardiovascular disease. *Circulation* 2008; 117: 503-11.
- Martins D, Wolf M, Pan D, Zadshir A, Tareen N, Thadhani R *et al.* Prevalence of cardiovascular risk factors and the serum levels of 25-hydroxyvitamin D in the United States: data from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Arch Intern Med* 2007; 167: 1159-65.
- Burgaz A, Orsini N, Larsson SC, Wolk A. Blood 25-hydroxyvitamin D concentration and hypertension: a meta-analysis. *J Hypertens* 2011; 29 (4): 636-45.
- Osborne JE, Hutchinson PE. Vitamin D and systemic cancer: is this relevant to malignant melanoma? *Br J Dermatol* 2002; 147 (2): 197-213.
- Teff WA, Gong IY, Dingle B, Potvin K, Younus J, Vandenberg TA *et al.* CYP3A4 and seasonal variation in vitamin D status in addition to CYP2D6 contribute to therapeutic endoxifen level during tamoxifen therapy. *Breast Cancer Res Treat* 2013; 139 (1): 95-105.
- Fukumori S, Murata T, Taguchi M, Hashimoto Y. Rapid and drastic induction of CYP3A4 mRNA expression via vitamin D receptor in human intestinal LS180 cells. *Drug Metab Pharmacokinet* 2007; 22 (5): 377-81.
- Kragt JJ, Amerongen BM van, Killestein J, Dijkstra CD, Uitdehaag BMJ, Polman CH *et al.* Higher levels of 25-hydroxyvitamin D are associated with a lower incidence of multiple sclerosis only in women. *Mult Scler* 2009; 15 (1): 9-15.

23. Willer CJ, Dymant DA, Sadovnick AD, Rothwell PM, Murray TJ, Ebers GC. Timing of birth and risk of multiple sclerosis: population-based study. *Br Med J* 2005; 330 (7483): 120-3.
24. Alves M, Bastos M, Leitão F, Marques G, Ribeiro G, Carrilho F. Vitamina D—importância da avaliação laboratorial. *Rev Port Endocrinol Diabetes Metab* 2013; 8(1): 32-9.
25. Esteghamati A, Aryan Z, Esteghamati A, Nakhjavani M. Differences in vitamin D concentration between metabolically healthy and unhealthy obese adults: Associations with inflammatory and cardiometabolic markers in 4391 subjects. *Diabetes Metab* 2014; pii: S1262-3636(14)00046-9. doi: 10.1016/j.diabet.2014.02.007.
26. Sneve M, Figenschau Y, Jorde R. Supplementation with cholecalciferol does not result in weight reduction in overweight and obese subjects. *Eur J Endocrinol* 2008; 159 (6): 675-84.
27. Snijder MB, van Dam RM, Visser M, Deeg DJH, Dekker JM, Bouter LM, Seidell JC *et al.* Adiposity in relation to vitamin D status and parathyroid hormone levels: a population-based study in older men and women. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90 (7): 4119-23.
28. Jorde R, Hutchinson NS, Kjærgaard M, Sneve M, Grimnes G. Supplementation with high doses of vitamin D to subjects without vitamin D deficiency may have negative effects: pooled data from four intervention trials in tromsø. *ISRN Endocrinol* 2013; 2013: 348705.
29. Rachner TD, Khosla S, Hofbauer LC. Osteoporosis: now and the future. *Lancet* 2011; 377 (9773): 1276-87.
30. Nowson CA. Vitamin D and health in adults in Australia and New Zealand: a position statement. *Med J Aust* 2012; 197 (10): 553-4.
31. Santa SF, Chicamba V, Valente R, Ventura L, Ramos J, Barata D *et al.* Coma hipocalcémico por hipervitaminose D. *Acta Pediatr Port* 2008; 39 (2): 75-8.

Recibido: 27 de febrero de 2014

Aceptado: 6 de junio de 2014