

Editorial

Vitamina D: Un microcosmos en expansión acelerada

Vitamin D: A microcosm of accelerated expansion

La Vitamina D, ya sea en su forma D3 producida fotoquímicamente por conversión del 7-dehidrocolesterol, o la D2 derivada del ergosterol, tiene gran importancia desde que se conoció, hace largamente más de 160 años, su efecto antirraquítico. Posteriormente, en la segunda mitad del siglo pasado, se fue develando progresivamente el papel de la vitamina D como una de las piezas centrales en el equilibrio fosfocálcico, interrelación que implica que la hidroxilación activante en el carbono 1 en el riñón depende primordialmente de PTH. Conocida la trascendencia de la vitamina D se han hecho progresivos esfuerzos para aclarar y circunscribir los criterios de normalidad de su concentración circulante, lo cual también ha sido motivo de estudio en nuestro país¹. Llama la atención que un elemento que es de relativo fácil acceso por vía de la alimentación o a través del efecto solar sobre la piel mantenga niveles deficitarios en forma muy extendida en el mundo. Aún en EEUU, y también en Chile, hay poblaciones que presentan un 50% o más de insuficiencia de vitamina D. Explica en parte este fenómeno el que muchas dietas son pobres en vitamina D, probablemente en función que el carácter liposoluble de ella requiere un contenido graso de los alimentos. Por otro lado, la radiación solar ultravioleta es absorbida por el ozono atmosférico o los vidrios en los climas muy fríos; influye también la latitud y el tiempo del año, de modo que la deficiencia de vitamina D en la población aumenta según se avanza en latitud.

Se ha definido el límite inferior de la concentración normal sanguínea de 25 OH Vit D (> 30 ng/mL), y a su vez se ha estratificado el campo de la carencia en términos de insuficiencia (10-30 ng/mL) o deficiencia (< 10 ng/mL)².

Hasta aquí el avance sólo ha representado ahondar en una misma línea. Sin embargo, datos epidemiológicos y el conocimiento derivado de estudios en animales han develado un amplio espectro de acciones fisiológicas de la vitamina D más allá de lo concerniente al metabolismo fosfocálcico mismo. Estas nuevas dimensiones en los roles de la vitamina D expanden el campo de trabajo. Esta apertura es entendible al reconocer que, aunque la actividad hidroxilante del riñón esta íntimamente controlada por las señales de la homeostasis del calcio, en muy variadas localizaciones extrarenales esa hidroxilación existe y se regula independientemente del metabolismo fosfocálcico y de PTH³.

Esta reciente complejidad de acciones deja en descubierto que todas las definiciones hechas sobre normalidad de las concentraciones circulantes de 25OH vitamina D se han elaborado teniendo como foco de análisis el metabolismo fosfocálcico en general y el sistema óseo en particular. De allí, postular que esas definiciones de normalidad son extensivas a otras acciones de la vitamina D, es una licencia con gran posibilidad de error. Naturalmente el cambio de enfoque debiera ser que los valores de normalidad no sean determinados por lo que expresa una población determinada, sino que debieran definirse por su apropiada respuesta biológica. Obviamente, ligado al concepto anterior, le sigue el tener que definir que grado de suplementación de vitamina D es requerido de acuerdo a la función en estudio o tratamiento. La ingesta alimenticia de vitamina D también deberá ser adecuada para alcanzar un buen nivel de 25OH vitamina D lo que dependerá de la exposición al sol y el grado de obesidad. Esto último porque las concentraciones de 25OH vitamina D se correlacionan inversamente con el porcentaje de grasa corporal; los individuos obesos responden con niveles circulantes menores de 25OH vitamina D ante el estímulo con luz ultravioleta o a la suplementación oral.

La falta de vitamina D aumenta el riesgo de muchas enfermedades crónicas y de la mortalidad en general y desde esa perspectiva se han explorado nuevos campos. ¿Cuales son estas nuevas áreas de acción?

- a) Efecto protector de enfermedades cardiovasculares. La vitamina D ejerce un efecto protector de los vasos, actuando sobre la función endotelial y las células musculares lisas, en conjunción con otras hormonas⁴. También tiene un efecto depresor del sistema renina-angiotensina-aldosterona a través de suprimir la transcripción del gen de renina. Estudios seccionales cruzados han mostrado asociación entre disminución de vitamina D y mayor riesgo de infarto del miocardio, accidente vascular cerebral, insuficiencia cardíaca y enfermedad arterial periférica. Un metanálisis de 18 trabajos aleatorios que usaron vitamina D para prevención de la pérdida ósea o fracturas, encontraron una relación inversa entre aporte de ella y todas la causas de mortalidad.
- b) Regulación de la respuesta adaptativa inmune y supresión de enfermedades autoinmunes. El receptor de vitamina D está presente en muchas células del sistema inmune. Cuando la vitamina D se une a su receptor induce la expresión de péptidos con acción antimicrobiana, abriendo una interpretación del porqué la “cura de clima templado y soleado” tuvo en el pasado algún buen efecto en pacientes con TBC. De hecho, se sabe que la replicación del *micobacterium tuberculosis* dentro de un macrófago disminuye en presencia de vitamina D⁵.

La vitamina D también puede regular la proliferación de las células T, lo que se manifiesta en supresión de la respuesta inflamatoria inmune mediada por células T Helper, inhibiendo la síntesis de citoquinas inflamatorias, como ha sido señalado en Diabetes tipo I y esclerosis múltiple.

- c) Crecimiento tumoral. Estudios epidemiológicos han señalado una relación entre déficit de vitamina D, exposición a luz ultravioleta y aparición de cánceres de colon, mama, próstata y linfoma. El cáncer de colon ha sido más extensamente estudiado habiéndose demostrado que para reducir su riesgo de aparición las concentraciones circulantes de vitamina D deben estar al menos entre 36 y 40 ng/mL.

En modelos animales de carcinogénesis inducida se ha visto que la vitamina D y varios de sus análogos inhiben el crecimiento tumoral, a través de disminuir la proliferación celular, revertir la dediferenciación asociada a la tumorigénesis y disminuir la angiogénesis y la aparición de metástasis. Datos preliminares dan cuenta que la vitamina D podría inducir expresión génica asociada a la reparación y mantención de la integridad del genoma^{6,7}.

- d) Sistema muscular. Debilidad muscular proximal es frecuente de observar en el déficit avanzado de vitamina D; esta sintomatología responde al tratamiento con vitamina D al cabo de uno a dos meses. Junto a ello, en las personas mayores el déficit de vitamina D se asocia a mayor incidencia de caídas, lo que se revierte al eliminar el déficit⁸. Un trabajo mostró que el aporte de 800 IU /d de vitamina D redujo el riesgo de caída en 22% en comparación de los grupos controles que recibían placebo o calcio. El músculo esquelético responde a la vitamina D aumentando la síntesis proteica, el crecimiento y mejorando la función. Esta acción ha hecho que la vitamina D sea considerada un tratamiento estándar en las personas sometidas a riesgo de déficit de ella. Este grupo de sujetos lo integran aquellos de edad avanzada, los que no reciben luz solar (pacientes con lupus, melanoma), con piel oscura o negra, los que han tenido cirugía bariátrica, diabetes, insuficiencia renal e hipertiroidismo.

Así, definir qué concentración de 25OH vitamina D es normal se ha tornado complejo, pasando de una conclusión derivada de una muestra poblacional a buscar dicho nivel de acuerdo a la acción o efecto de la vitamina D que se persigue. Para hacerlo más complejo, estos niveles según la acción o efecto estarán modificados por variables ajenas al individuo, como es la latitud a la que vive y la alimentación que le provee esa geografía. Hasta que no haya claridad deberemos propender a que las concentraciones de 25OH vitamina D sean superiores a 30 ng/mL. La titulación en sangre del nivel de 25OH vitamina D, de la cual hoy se dispone, abre una perspectiva de mejor entendimiento de los procesos patológicos y favorece la indicación de suplementación y su control ajustado.

Felizmente, la posible toxicidad de la vitamina D es un hecho muy raro y se necesitan valores sanguíneos muy altos para considerar esta eventualidad. Los casos en que se ha descrito están relacionados a enfermedades granulomatosas (sarcoidosis) o a insuficientes renales recibiendo 1,25OH vitamina D.

La ubicuidad de los receptores de vitamina D ha destrozado el concepto nutricional de “una carencia, una enfermedad”, para cambiarlo por el de “un nutriente y varias y distintas enfermedades”. Debemos estar atentos a la gran expansión que tendrá el conocimiento en este campo y a la vez aportar más datos sobre la situación actual de nuestra población referente a la disponibilidad de vitamina D; este número de la Revista Chilena de Endocrinología y Diabetes publica un interesante consenso latinoamericano sobre vitamina D. Con toda propiedad sobre la vitamina D se puede hablar hoy de un horizonte en notable expansión.

Dr. José Manuel López M.
Editor

Referencias

- González G, Alvarado JN, Rojas A, et al. 2007. High prevalence of vitamin D deficiency in Chilean healthy postmenopausal women with normal sun exposure: additional evidence for a worldwide concern. *Menopause* 14: 455-461.
- Holick MK. 2007. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med* 357: 266-281.
- Hewison M, Burke F, Evans KN, et al. 2007. Extra-renal 25 hydroxyvitamin D3-1 alpha-hydroxylase in human health and disease. *J Steroid Biochem Mol Biol* 103: 316-321.
- Wang L, Manson JE, Song Y, Sesso HD. 2010. Systematic review: Vitamin D and calcium supplementation in prevention of cardiovascular events. *Ann Intern Med* 152: 315-323.
- White JH 2008. Vitamin D signalin, infectious diseases, and regulation of innate immunity. *Infect immune* 76: 3837-3843.
- Deeb KK, Trump DL, Johnson CS, 2007. Vitamin D signaling pathways in cancer: Potencial for anticancer therapeutics. *Nat Rev Cancer* 7: 684-700.
- Giovannucci E, Liu Y, Rimm EB, et al. 2006. Prospective study of predictors of vitamin D status and cancer incidence and mortality in men. *J Natl Cancer Inst* 98: 451-459.
- Bischoff-Ferrari HA, Dawson-Hughes B, Willett WC, et al. 2004. Effects of vitamin D on falls: A meta-analysis. *JAMA* 291: 1999-2006.