

El nuevo rol de la vitamina D

JOSÉ LUIS MANSUR

CENTRO DE ENDOCRINOLOGÍA Y OSTEOPOROSIS (LA PLATA)

CÁTEDRA LIBRE DE SALUD DE LA MUJER (UNLP)

Resumen

A diferencia de otras vitaminas presentes en muchos alimentos, la principal fuente de la vitamina D es la síntesis que se realiza en la piel ante la exposición a la radiación solar ultravioleta, mientras que solo está presente en algunos peces de mar. El descubrimiento de que existen receptores para vitamina D en todo el cuerpo, y las enzimas necesarias para la síntesis de la hormona activa 1-25(OH₂) VitD (o calcitriol), resultó un hito inesperado.

Palabras clave

Vitamina D; colecalciferol; enfermedades.

Introducción

Existen temas en el conocimiento médico que cambian con el tiempo. Un ejemplo es la función de la vitamina D. La historia comenzó en la Revolución Industrial, primero en Londres, y luego en otras ciudades de Inglaterra y Estados Unidos, cuando se instalaron fábricas, y la población rural se instaló en las ciudades. Al vivir bajo smog y sin sol, los chicos experimentaban dolor y deformidad de piernas. Había surgido una nueva enfermedad: el raquitismo. Se trató exponiéndolos al sol o con aceite de hígado de bacalao, sin saber que la sustancia que la mejoraba (y prevenía) era la vitamina D. Cuando quedó claro que la causa era su déficit, se estableció que con una dosis (que ahora decimos que es muy baja) de 200-400 UI/día, o un nivel sérico de 25VitD de 10 ng/ml, alcanzaba para prevenir o mejorar esta patología.

Durante la primera mitad del siglo XX se comenzó a tratar a los pacientes con tuberculosis con buena nutrición, vida sana y exposición al sol.

En algunos lugares funcionaban sanatorios especializados en el tema, como el Hospital Santa María de la Punilla, cerca de Cosquín, en Córdoba. Hemos visto sus ruinas y viejas fotos donde los pacientes estaban recostados en las camas ubicadas en amplios pasillos, expuestos al sol (¡ese era el tratamiento!). De igual modo, en el libro *La montaña mágica*, el escritor Thomas Mann (premio Nobel de Literatura) describió la vida diaria de pacientes con esta afección que estaban en un hospital en lo alto de las montañas de los Alpes.

El descubrimiento de las drogas isoniacida y estreptomina, aproximadamente en 1950, marcó el comienzo del fin de esos institutos médicos.⁽¹⁾

Pasaron casi doscientos años hasta que surgió el interés por la osteoporosis. Entonces se estableció que 200-400 UI/día no optimizaban la absorción de calcio intestinal. Posteriormente se confirmó que 800-1.000 UI/día eran necesarios (o sus equivalentes semanal o mensual), y un nivel de 20 ng/ml para el Instituto de Medicina de Estados Unidos (IOM) o de 30 ng/ml para la Endocrine Society y la mayoría de los investigadores en el tema. El parámetro que se buscó para establecer ese dato fue el nivel de parathormona (PTH), por lo que queda muy en claro que ese valor de corte es para la salud ósea y muscular, pero no para las nuevas asociaciones con otras enfermedades no óseas.

El descubrimiento de que existen receptores para vitamina D en todo el cuerpo, y las enzimas necesarias para la síntesis de la hormona activa 1-25(OH₂) VitD (o calcitriol) resultó un hito inesperado. La síntesis de esta hormona dejó de ser exclusivamente renal y con el fin de mantener la homeostasis fosfocálcica. Muchos mecanismos (secreción de PTH, reabsorción renal y vitamina D) sirven para asegurar una prioridad del cuerpo humano, que es «mantener calcemia normal». Esto era lo sabido, lo conocido.

Pero la síntesis de calcitriol en otros órganos, que permite alcanzar niveles intracelulares mucho mayores que los sanguíneos (y que no podemos medir), es lo que permite plantearnos esta nueva paradoja y el cambio de función de la vitamina D. Se descubrió entonces una asociación sorprendente entre la deficiencia de vitamina D y numerosas enfermedades,⁽¹⁾ desde el cáncer a todas las afecciones autoinmunes. Esto se encuentra en estudios con dosajes de 25VitD y también en observaciones ecológicas que demuestran que estas enfermedades son más frecuentes a mayor latitud, norte o sur, es decir a mayor lejanía del ecuador, donde la irradiación solar es menor. Tanto la diabetes mellitus

tipo 1 (DM1), enfermedad de Crohn, esclerosis múltiple (EM) y artritis reumatoidea, entre otras, son más comunes a mayor latitud o presentan más recaídas en invierno como la EM2-4. Pero «asociación» no confirma que algo sea la causa, ya que hacen estudios de suplementación con vitamina D «contra placebo» para confirmar que puede ser útil como prevención o tratamiento. Pero volveremos a este aspecto más adelante.

Fuentes y metabolismo de vitamina D

A diferencia de otras vitaminas presentes en muchos alimentos, la principal fuente es la síntesis que se realiza en la piel ante la exposición a la radiación solar ultravioleta, mientras que solo está presente en algunos peces de mar. Eso explica que las determinaciones en sangre de vitamina D muestren resultados generalmente bajos en invierno en la mayoría de la población y muy variables en verano, de acuerdo al estilo de vida y hábitos de los individuos.

¿De qué depende la producción de vitamina D en el organismo? La producción de vitamina D se realiza en la piel a partir de la acción de los rayos ultravioletas sobre el 7-dehidrocolesterol existente en la piel. De esta forma se transforma en colecalciferol (la vitamina D «madre»), que ingresa al torrente sanguíneo y circula unido a la proteína transportadora de vitamina D (DBP, *vitamin D binding protein*). El nivel del precursor 7-dehidrocolesterol en la epidermis va disminuyendo con los años, y Holick demostró, en 1985, que un individuo de 70 años expuesto a la misma cantidad de luz solar produce un 25 % de la vitamina D que una persona de 20 años; en 1989 señaló que el nivel sérico era mucho menor en ancianos que en jóvenes ante igual exposición.

Un factor fundamental en la producción de vitamina D es la cantidad de melanina existente en la piel, ya que las personas con mayor contenido (raza negra) requieren exposiciones más prolongadas al sol para sintetizar la misma cantidad de colecalciferol. De igual manera, las cremas con un factor de protección superior a 8 reducen la capacidad de la piel para producir vitamina D en un 95 %, y las que tienen factor de protección 15 en más del 98 %.

Los otros factores, obvios y fundamentales, son la latitud en la que se vive y la estación del año, ya que los rayos solares inciden en la Tierra con distinto ángulo, y son mucho más oblicuos en invierno. Está también claro que las determinaciones de vitamina D en la población son menores a mayor latitud, es decir a mayor distancia del ecuador.

Algunas leches están fortificadas pero con una cantidad de vitamina D sumamente baja (40 UI/100 ml).

La vitamina D sufre dos pasos químicos que la activan: es hidroxilada en el hígado a 25-hidroxi vitamina D (25OHD3) y luego ésta en el riñón por la 1-alfa-hidroxilasa a 1-25(OH)2D3, el metabolito activo. Existe también producción en otros órganos, además del riñón, ya que se ha demostrado la presencia de la enzima y producción de 1-25(OH)2D3 en múltiples tejidos.

Enfermedades que se asocian a deficiencia de vitamina D

Las afecciones que son más frecuentes ante el déficit son numerosas, integrando la lista enfermedades la diabetes, hipertensión, cáncer (especialmente de mama y colon), autoinmunes (lupus, artritis reumatoidea), infección respiratoria, digestivas (colitis ulcerosa y Crohn), dermatológicas (dermatitis atópica, psoriasis, vitiligo), oftalmológicas

(uveítis), neurológicas (esclerosis múltiple, Parkinson, Alzheimer), psiquiátricas (autismo, esquizofrenia), ginecológicas y obstétricas (diabetes gestacional, preeclampsia, parto prematuro, pérdida recurrente de embarazos).

Estudios de suplementación contra placebo para prevenir o mejorar afecciones no óseas («no clásicas»)

Son escasos y originalmente se realizaron con dosis bajas o por poco tiempo. Finalmente, dos grandes investigaciones demostraron falta de efecto benéfico: el «Estudio vital sobre enfermedad cardiovascular y cáncer»⁽⁵⁾ y el «D2D en el paso de prediabetes a diabetes».⁽⁶⁾ ¿Cuál fue el error? Extraer conclusiones cuando se realizaron en la población general, sin déficit. El promedio de 25VitD basal fue 30 ng/ml en el primero y 28 ng/ml en el segundo. Suplementaron con vitamina D a gente que tenía suficiente. Pero la gran noticia es el re-análisis de ambos estudios: el D2D con otra nueva metodología, promediando el 25VitD de cada año del estudio. Y así demostraron que los sujetos que mantuvieron una media mayor de 40 ng/ml tuvieron una incidencia de paso a diabetes del 50 % en comparación con los que la presentaron entre 20 y 30 ng/ml.⁽⁷⁾ Y un re-análisis del Vital encontró que aparecieron menos enfermedades autoinmunes en el grupo suplementado que en el placebo, es decir pareciera que una dosis alta prevendría enfermedades autoinmunes.

Es más que interesante, además, encontrar que las afecciones relacionadas con el déficit de vitamina D son las mismas que con la alteración de la microbiota,⁽⁸⁾ ya que se van conociendo los mecanismos por los cuales la vitamina, a través de sus acciones sobre la inmunidad,

puede mejorar el microbioma porque es responsable de la función de barrera del epitelio y de la modulación del sistema inmune intestinal.⁽⁹⁾

Vitamina D y COVID-19

Las hipótesis enunciadas a comienzos de la pandemia acerca de si tener un nivel elevado de 25OHD ayudaría a prevenir o a que esta afección fuera más leve fueron confirmadas en numerosos estudios. Los mecanismos por los cuales se explica esta acción son dos: 1) mejora de la inmunidad; 2) inhibición del sistema renina-angiotensina estimulando a la enzima ACE 2, que es la que lleva a la producción de angiotensina 1-7, que es vasodilatadora, acción opuesta a la clásica angiotensina, producto de enzima ACE.

Pensamos entonces que quizás existan tres funciones distintas de la vitamina D a lo largo de la historia, cada una con distinta dosis sugerida para prevenir o tratar esas patologías, y un diferente nivel sérico deseable: 1) el raquitismo se trataba con muy poca dosis; 2) para la osteoporosis es sencillo alcanzar un nivel de 30 ng/ml con diferentes posologías: diaria, semanal, mensual y en algunos casos más espaciadamente; nunca es redundante recordar que si existe deficiencia se debe primero tratar con una dosis «de carga» mayor y luego pasar a la dosis «de mantenimiento»;⁽¹⁰⁾ 3) en caso de confirmarse la utilidad de suplementar para prevenir y/o disminuir la gravedad de las enfermedades autoinmunes, cáncer, esclerosis múltiple y otras, esto no se logrará con las dosis usadas para osteoporosis ni con un nivel de 30 ng/ml, sino mucho mayores.⁽¹⁰⁾

Conclusiones

No se sabe cómo terminará esta historia.

Esta hipótesis, en caso de confirmarse, abriría expectativas más que atractivas para la salud de la población.

Bibliografía

- (1) MANSUR JL, TAJER C, MARIANI J, INSERRA F, FERDER L, MANUCHA W. Vitamin D high doses supplementation could represent a promising alternative to prevent or treat COVID-19 infection. *Clin Investig Arterioscler.* 2020;32(6):267-277. <<https://doi.org/10.1016/j.arteri.2020.05.003>>
- (2) MANSUR JL, OLIVERI B, GIACOIA E, FUSARO D, COSTANZO PR. Vitamin D: Before, during and after Pregnancy: Effect on Neonates and Children. *Nutrients.* 2022;14(9):1900. <<https://doi.org/10.3390/nu14091900>>
- (3) MANSUR JL. El rol de la Vitamina D. *Actualización en Nutrición.* 2021;22(4):101-102.
- (4) MANSUR JL. La Vitamina D prevendría la diabetes. *Rev Argent Endocrinol Metab.* 2021;58(4):45-49. <<https://raem.org.ar/docs/raem-58-4-45-49.pdf>>
- (5) MANSUR JL. Vitamina D, sus Acciones «No Clásicas» y su Utilidad en la Pandemia del COVID-19. *Rev Nefrol Dial Traspl.* 2020;40(4):330-340.
- (6) GIACOIA EG, COSTANZO PR, MANSUR JL. Variación estacional de los niveles de vitamina D y su relación con la obesidad en una población de embarazadas de alto riesgo en Buenos Aires. *Rev Argent Endocrinol Metab.* 2019;56(4).
- (7) PITTAS AG, DAWSON-HUGHES B, SHEEHAN P, ET AL. Vitamin D supplementation and prevention of type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2019;381(6):520-530. <<https://doi.org/10.1056/nejmoa1900906>>
- (8) DAWSON-HUGHES B, STATEN MA, KNOWLER WC, NELSON J, VICKERY EM, LEBLANC ES, NEFF LM, PARK J, PITTAS AG; D2D RESEARCH GROUP. Intratrial Exposure to Vitamin D and New Onset Diabetes Among Adults With Prediabetes: A Secondary Analysis From the Vitamin D and Type 2 Diabetes (D2d) Study. *Diabetes Care.* 2020;43(12):2916-2922. <<https://doi.org/10.2337/dc20-1765>>

- (9) MANSON JE, COOK NR, LEE IM, CHRISTEN W, BASSUK SS, MORA S, ET AL. Vitamin D supplements and prevention of cancer and cardiovascular disease. *N Engl J Med.* 2019;380(1):33-44. <<https://doi.org/10.1056/nejmoa1809944>>
- (10) HAHN J, COOK N, ALEXANDER E, FRIEDMAN S, BUBES V, WALTER J, KOTLER G, LEE I, MANSON J, COSTENBADER K. Vitamin D and Marine n-3 Fatty Acid Supplementation and Prevention of Autoimmune Disease in the VITAL Randomized Controlled Trial. *Arthritis Rheumatol.* 2021;73(suppl 10).

