

## Vitamina D. Salud ósea y mucho más

Marta Larrosa Padró

Unitat de Reumatologia. Hospital de Sabadell. Sabadell. Barcelona. España.

La vitamina D no es una vitamina en el sentido estricto de la palabra. No es un componente esencial de la dieta, y es perfectamente posible, en la mayoría de las latitudes, obtenerla a través de la exposición al sol, ya que se sintetiza en la piel por la influencia de los rayos ultravioleta solares. Para ser funcional precisa una hidroxilación en el hígado, donde se convierte en 25-hidroxi vitamina D<sub>3</sub> (25-OHD<sub>3</sub>), que es la forma circulante, y de otra hidroxilación en el túbulo renal. En los riñones se convierte en 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>, o calcitriol, la verdadera hormona D, con acciones fisiológicas en los individuos de todas las edades. Mientras que la mayoría de las vitaminas participan o actúan como cofactores en determinadas reacciones bioquímicas, el calcitriol ejerce su acción mediante la unión con su receptor nuclear y con un mecanismo similar a otras hormonas esteroideas. La función fisiológica más conocida de esta hormona es la regulación del metabolismo del calcio (Ca) y del fósforo (P), a fin de mantener las concentraciones de estos iones estables en sangre, y la mineralización adecuada del esqueleto. Mediante la acción directa en las células intestinales, los riñones, paratiroides y hueso incrementa la absorción intestinal de Ca y P hacia el plasma, produce la movilización del Ca desde el hueso por la acción de la paratirina y aumenta su reabsorción en el túbulo distal renal. El Ca desempeña dos papeles fisiológicos predominantes; en el hueso, y en forma de sales, constituye su estructura, y en los líquidos extracelulares y el citosol, es imprescindible en una gran variedad de procesos bioquímicos, y requiere de una regulación estricta de su concentración. Estos procesos se inician con la activación de los túbulos especializados de la membrana celular, los canales de Ca, que permiten la entrada de este ion en la célula, para formar el complejo calcio-modulina, molécula determinante en la activación de distintos sistemas de proteincinasas<sup>1</sup>. La célula, en estas condiciones, altera su polaridad y facilita la activación o

inactivación de diversos sistemas enzimáticos que intervienen en múltiples fenómenos como la neurotransmisión, la contracción y relajación muscular, la migración y trasmigración celular y la liberación de productos de secreción, como hormonas o neurotransmisores, entre muchas otras<sup>1,2</sup>.

La hormona D tiene acciones en otros tejidos, como próstata, mama, gónadas, músculo, corazón, cerebro, piel, colon o páncreas. Estos tejidos diana presentan receptor de vitamina D nuclear (VDR)<sup>3</sup>, donde se une la 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> después de haber penetrado en la célula y actúa activando la transcripción de genes específicos, para regular la diferenciación y la proliferación celular o la secreción hormonal, aunque no son bien conocidas todas las funciones fisiológicas que desempeña en estos tejidos. El descubrimiento de VDR en las células del sistema inmunitario, como linfocitos T, macrófagos y células presentadoras de antígenos como células dendríticas<sup>4,5</sup>, indicó también su participación en el sistema inmunitario, donde actúa como un modulador importante de su función. Muchas células tumorales<sup>6</sup> también muestran VDR.

El túbulo renal es la fuente principal de 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> circulante, que se obtiene tras la metabolización de la 25-OHD<sub>3</sub> por el efecto de la enzima 25(OH)D-1 $\alpha$ -hidroxilasa (1-OHase) del sistema citocromo P450<sup>7</sup>. Se ha demostrado que diferentes tejidos, como la placenta, la piel, la mama, los ganglios linfáticos, el colon, el páncreas o la próstata, y diferentes células, como los linfocitos o los macrófagos activados, expresan la 1-OHase, y tienen por ello capacidad de producir 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub><sup>8</sup>. Esta hormona D sintetizada localmente tendría una acción autocrina y paracrina, no totalmente identificada, pero con efecto en la regulación del crecimiento, la diferenciación y la función celular<sup>9</sup>. La presencia de 1-OHase también se ha demostrado en células cancerosas<sup>10,11</sup>.

Numerosos estudios en todo el mundo han demostrado que la insuficiencia de vitamina D es un problema común. Es frecuente en todas las edades y como resultado de la combinación de una serie de factores, como la raza, el grado de exposición solar, la latitud, el envejecimiento y la ingesta de vitamina D. Hay evidencia del papel del déficit de vitamina D en el desarrollo<sup>12</sup> o la gravedad de la osteoporosis<sup>13</sup>, ya que debido a hiper-

Correspondencia: Dra. M. Larrosa Padró.  
Unitat de Reumatologia. Hospital de Sabadell.  
Institut Universitari Parc Taulí  
C/ Parc Taulí, s/n. 08208 Sabadell. Barcelona. España.  
Correo electrónico: mlarrosa@cspts.es

Manuscrito recibido el 27-6-2007 y aceptado el 29-6-2007.

paratiroidismo secundario ocasiona aumento del remodelado óseo, balance óseo negativo e incremento del riesgo de fractura. El déficit severo y mantenido de vitamina D condiciona además una mineralización deficiente del esqueleto y la aparición de raquitismo y osteomalacia. La insuficiencia de vitamina D también ocasiona debilidad muscular e incremento del riesgo de caídas<sup>14</sup>. En España se ha demostrado esta deficiencia en individuos de todas las edades<sup>15-17</sup> y especialmente en ancianos residentes en instituciones<sup>18</sup> o con fractura de cadera<sup>19</sup>.

Parece cada vez más evidente la relación entre la hipovitaminosis D y diferentes enfermedades autoinmunitarias, la hipertensión arterial o algunos tipos de cáncer, y la hipótesis para explicar esta relación es que en situación de hipovitaminosis D la actividad de la 1-OHase estaría limitada por falta de sustrato<sup>20</sup>. En modelos animales experimentales se ha demostrado que el déficit de vitamina D exacerba la enfermedad inflamatoria intestinal y la esclerosis múltiple<sup>21,22</sup>; además, estas mismas enfermedades, así como la diabetes mellitus tipo 1 o la artritis reumatoide, pueden ser evitadas en animales predispuestos si se los trata tempranamente con 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub><sup>21-24</sup>. En estudios epidemiológicos se ha propuesto que la ingesta de vitamina D disminuye el riesgo de presentar enfermedades como la artritis reumatoide<sup>25</sup>, la esclerosis múltiple<sup>26</sup> o determinados tipos de cáncer como el de mama, colon, próstata o páncreas<sup>27-29</sup>. Además, el grado de irradiación ultravioleta solar y/o las concentraciones séricas de vitamina D se han mostrado inversamente correlacionados con la incidencia, la gravedad o la mortalidad de diferentes tipos de cáncer<sup>30-32</sup>. Hay una variación estacional del pronóstico en cánceres como el de colon, mama o próstata, o el linfoma de Hodgkin, que suponen mayor supervivencia cuando los diagnósticos se han realizado en verano u otoño, y coinciden con concentraciones séricas de calcidiol más elevadas<sup>33</sup>. La posibilidad de dissociar la acción hipercalcémica de las acciones en la diferenciación celular ha estimulado la búsqueda de análogos de la vitamina D, que podrían ser útiles en el tratamiento del cáncer o como inmunosupresores<sup>34</sup>, de la misma forma que ya se utilizan en el tratamiento de la psoriasis<sup>35</sup>.

La acción del sol proporciona una síntesis de vitamina D adecuada en el cinturón ecuatorial, pero insuficiente en las otras regiones durante el invierno, más o menos largo dependiendo de la latitud. Esta situación a menudo hace necesario el aporte complementario de vitamina D. La determinación de la 25-OHD<sub>3</sub> en suero es el indicador de la reserva de vitamina D, y a pesar de la gran importancia que representa para la salud tener unas concentraciones séricas adecuadas, esta determinación no está estandarizada. Además, no hay consenso general con respecto a cuáles son los valores séricos de referencia, y esta determinación no se realiza de forma

sistemática en la clínica ni en los casos en que se sospecha su deficiencia. El Documento de Consenso 2006 de la Sociedad Española de Reumatología sobre la osteoporosis posmenopáusicas<sup>36</sup> recomienda solicitar una determinación de 25-OHD<sub>3</sub> al menos la primera vez que se valora una osteoporosis, pero probablemente deberíamos aplicar este consejo a todos los individuos con factores de riesgo de hipovitaminosis D, además de controlar las concentraciones séricas de los pacientes en tratamiento para asegurar que han conseguido unos valores suficientes. Diversos autores consideran que 30-40 ng/ml sería la concentración sérica deseable de 25-OHD<sub>3</sub>, ya que por debajo de esta cifra hay grados variables de hiperparatiroidismo<sup>37,38</sup>. Cada vez parece más evidente que la dosis de 800 U al día de colecalciferol, la dosis habitualmente recomendada, es insuficiente para normalizar la reserva de vitamina D en pacientes con déficit de esta vitamina, dosis que consigue aumentar sólo en 8 ng/ml la concentración de 25-OHD<sub>3</sub> basal<sup>38</sup>. Para normalizar esta concentración se requieren dosis más elevadas, como 10.000 U diarias de vitamina D<sub>2</sub> y 3 meses de tratamiento<sup>39</sup>, o utilizar un metabolito más eficaz como calcidiol, a dosis de 16.000 U en una dosis semanal y durante 4 semanas<sup>40</sup>.

Debemos ser conscientes de la importancia que representa conocer la dotación de vitamina D de nuestros pacientes, ya que sólo cuando les aseguramos un aporte de vitamina D suficiente, procuraremos por su salud ósea y probablemente mucho más.

## Bibliografía

1. Mansilla-Olivares A. El calcio, átomo detonante de la vida y la función celular. *Cir Ciruj*. 2004;72:139-51.
2. Carafoli E. Calcium signaling: a tale for all seasons. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2002;99:1115-22.
3. Stumpf WE, Sar M, Reid FA, Tanaka Y, DeLuca HF. Target cells for 1,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> in intestinal tract, stomach, kidney, skin, pituitary, and parathyroid. *Science*. 1979;206:1188-90.
4. Manolagas SC, Provvedini DM, Tsoukas CD. Interactions of 1,25-dihydroxy vitamin D<sub>3</sub> and the immune system. *Mol Cell Endocrinol*. 1985;43:113-22.
5. Mathieu C, Adorini L. The coming of age of 1,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> analogs as immunomodulatory agents. *Trends Mol Med*. 2002;8:174-9.
6. Matusiak D, Murillo G, Carroll RE, Mehta RG, Benya RV. Expression of vitamin D receptor and 25-hydroxyvitamin D<sub>3</sub>-1[alpha]-hydroxylase in normal and malignant human colon. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2005;14:2370-6.
7. Bland R, Zehnder D, Hewison M. Expression of 25-hydroxyvitamin D<sub>3</sub>-1alpha-hydroxylase along the nephron: new insights into renal vitamin D metabolism. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2000;9:17-22.
8. Omdahl JL, Bobrovnikova EA, Choe S, Dwivedi PP, May BK. Overview of regulatory cytochrome P450 enzymes of the vitamin D pathway. *Steroids*. 2001;66:381-9.
9. Penna G, Adorini L. 1 Alfa,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> inhibits differentiation, maturation, activation, and survival of dendritic cells leading to impaired alloreactive T cell activation. *J Immunol*. 2000;164:2405-11.
10. Tangpricha V, Flanagan JN, Whitlatch LW, Tseng CC, Chen TC, Holt PR, et al. 25-hydroxyvitamin D-1α-hydroxylase in normal and malignant colon tissue. *Lancet*. 2001;357:1673-4.
11. Mawer EB, Hayes ME, Heys SE, Davies M, White A, Stewart MF, et al. Constitutive synthesis of 1,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> by a human small cell lung cell line. *J Clin Endocrinol Metab*. 1994;79:554-60.
12. Mezquita-Raya P, Muñoz-Torres M, Luna JD, Luna V, López-Rodríguez F, Torres-Vela E. Relation between vitamin D insufficiency, bone

- density and bone metabolism in healthy postmenopausal women. *J Bone Miner Res.* 2001;16:1408-15.
13. Moreno M, Casado E, Larrosa M, Gómez A, Gratacós J. Factors related with severity of hip fracture. *Arthritis Rheum.* 2006;54 Suppl:S82.
  14. Stein MS, Wark JD, Scherer SC, Walton SL, Chick P, Di Carantonio M, et al. Falls relate to vitamin D and parathyroid hormone in an Australian nursing home and hostel. *J Am Geriatr Soc.* 1999;47:1195-201.
  15. Aguado P, Garcés MV, González Casaus ML, Del Campo MT, Richi P, Coya J, et al. Alta prevalencia de deficiencia de vitamina D en mujeres posmenopáusicas de una consulta reumatológica en Madrid. Evaluación de dos pautas de prescripción de vitamina D. *Med Clin (Barc).* 2000;114:326-30.
  16. Quesada JM, Jans I, Benito P, Jiménez JA, Bouillon R. Vitamin D status of elderly people in Spain. *Age Ageing.* 1989;18:392-7.
  17. Yeste D, Carrascosa A. Raquitismo carencial en la infancia: análisis de 62 casos. *Med Clin (Barc).* 2003;121:23-7.
  18. Larrosa M, Gratacós J, Vaqueiro M, Prat M, Campos F, Roque M. Prevalencia de hipovitaminosis D en una población anciana institucionalizada. Valoración del tratamiento sustitutivo. *Med Clin (Barc).* 2001;117:611-4.
  19. Larrosa M, Gómez A, Moreno M, Casado E, Berlanga E, Ramón J, et al. Déficit de vitamina D en la fractura osteoporótica de cadera y factores asociados [en prensa]. *Med Clin (Barc).*
  20. Peterlik M, Cross HS. Dysfunction of the vitamin D endocrine system as common cause for multiple malignant and other chronic diseases. *Anticancer Res.* 2006;26:2581-8.
  21. Cantorna MT, Munsick C, Bemiss C, Mahon BD. 1,25-Dihydroxy cholecalciferol prevents and ameliorates symptoms of experimental murine inflammatory bowel disease. *J Nutr.* 2000;130:2648-50.
  22. Cantorna MT, Hayes CE, DeLuca HF. 1,25-Dihydroxyvitamin D3 reversibly blocks the progression of relapsing encephalomyelitis, a model of multiple sclerosis. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1996;93:7861-4.
  23. Mathieu C, Waer M, Laureys J, Rutgeerts O, Bouillon R. Prevention of autoimmune diabetes in NOD mice by 1,25 dihydroxyvitamin D3. *Diabetologia.* 1994;37:552-8.
  24. Cantorna MT, Hayes CE, DeLuca HF. 1,25-Dihydroxycholecalciferol inhibits the progression of arthritis in murine models of human arthritis. *J Nutr.* 1998;128:68-72.
  25. Merlini LA, Curtis J, Mikuls TR, Cerhan JR, Criswell LA, Saag KG; Iowa Women's Health Study. Vitamin D intake is inversely associated with rheumatoid arthritis: results from the Iowa Women's Health Study. *Arthritis Rheum.* 2004;50:72-7.
  26. Munger KL, Zhang SM, O'Reilly E, Hernan MA, Olek MJ, Willett WC, et al. Vitamin D intake and incidence of multiple sclerosis. *Neurology.* 2004;62:60-5.
  27. Garland CF, Gorham ED, Mohr SB, Grant WB, Giovannucci EL, Lipkin M, et al. Vitamin D and prevention of breast cancer: pooled analysis. *J Steroid Biochem.* 2006;103:708-11.
  28. Garland CF, Garland FC, Gorham ED, Lipkin M, Newmark H, Mohr SB, et al. The role of vitamin D in cancer prevention. *Am J Public Health.* 2006;96:252-61.
  29. Skinner HG, Michaud DS, Giovannucci E, Willett WC, Colditz GA, Fuchs CS. Vitamin D intake and the risk for pancreatic cancer in two cohort studies. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2006;15:1688-95.
  30. Grant WB. An ecologic study of cancer mortality rates in Spain with respect to indices of solar UVB irradiance and smoking. *Int J Cancer.* 2007;120:1123-8.
  31. Palmieri C, MacGregor T, Girgis S, Vigushin D. Serum 25-hydroxy vitamin D levels in early and advanced breast cancer. *J Clin Pathol.* 2006;59:1334-6.
  32. Porojnicu AC, Robsahm TE, Dahlback A, Berg JP, Christiani D, Bruland OS, et al. Seasonal and geographical variations in lung cancer prognosis in Norway. Does vitamin D from the sun play a role? *Lung Cancer.* 2007;55:263-70.
  33. Grant WB. The likely role of vitamin D from solar ultraviolet-B irradiance in increasing cancer survival. *Anticancer Res.* 2006;26:2605-14.
  34. Bronw AJ. Therapeutic uses of vitamin D analogues. *Am J Kidney Dis.* 2001;38 Suppl 5:S3-19.
  35. Kragballe K, Beck HI, Sogaard H. Improvement of psoriasis by a topical vitamin D3 analogue (MC903) in a double-blind study. *Br J Dermatol.* 1988;119:223-30.
  36. Documento de Consenso 2006 de la Sociedad Española de Reumatología sobre la osteoporosis posmenopáusica. Panel de expertos del Documento de Consenso 2006 de la SER sobre la osteoporosis posmenopáusica. *Reumatol Clin.* 2007;3 Supl 1:26-32.
  37. Gómez-Alonso C, Naves-Díaz ML, Fernández-Martín JL, Díaz-López JB, Fernández-Coto MT, Cannata-Andía JB. Vitamin D status and secondary hyperparathyroidism: the importance of 25-hydroxyvitamin D cut-off levels. *Kidney Int.* 2003;85 Suppl:S44-8.
  38. Lips P, Duong T, Oleksik A, Black D, Cummings S, Cox D, et al. A global study of vitamin D status and parathyroid function in postmenopausal women with osteoporosis: baseline data from the multiple outcomes of raloxifene evaluation clinical trials. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86:1212-21.
  39. Mastaglia SR, Mautalen CA, Parisi MS, Oliveri B. Vitamin D<sub>2</sub> dose required to rapidly increase 25OHD levels in osteoporotic women. *Eur J Clin Nutr.* 2006;60:681-7.
  40. Larrosa M, Casado E, Gómez A, Moreno M, Berlanga E, Galisteo C, et al. Colecalciferol o calcidiol. Qué metabolito utilizar en el déficit de vitamina D [en prensa]. REEMO.