

VITAMINA D: SU TRANSFORMACIÓN DE VITAMINA A HORMONA

Ilmo Sr Dr D Manuel Sosa Henríquez

Académico de Número

Catedrático de Medicina de la Universidad de Las Palmas de Gran Canaria

Correspondencia: msosah@hotmail.com

Introducción

La deficiencia de vitamina D es un problema de salud pública que afecta a una gran parte de la población mundial. La vitamina D es en realidad una hormona esteroidea liposoluble que desempeña un papel crucial en la homeostasis del calcio y el fósforo, en la salud ósea. Junto con la parathormona y la calcitonina, la vitamina D constituyen el grupo de hormonas reguladoras del metabolismo mineral óseo.

Por otra parte, esta hormona también tiene una gran cantidad de acciones moduladoras de otras funciones del organismo, que se denominan en su conjunto "efectos extraóseos de la vitamina D", siendo las más relevantes las que tienen lugar en el músculo, en el sistema inmune, en el cáncer y el metabolismo de la glucosa entre otros, todo lo cual está siendo motivo de estudio en los últimos años.

Fisiología

La principal fuente de vitamina D es la exposición a la luz solar, que activa la síntesis de vitamina D en la piel a través de la conversión de 7-dehidrocolesterol en colecalfiferol, también denominada vitamina D3. Una vez sintetizada o ingerida a través de la dieta, la vitamina D se convierte en su forma activa, tras producirse dos hidroxilaciones.

La primera ocurre en el hígado, sintetizándose el 25-hidroxicolecalciferol llamado también calcifediol. Este es el metabolismo que mejor indica el estado de las reservas de vitamina D del organismo. Posteriormente, en el riñón se produce la segunda hidroxilación y con ella se sintetiza la forma activa de

la vitamina D, que es el 1,25 dihidroxicolecalciferol, denominada también calcitriol. La hormona es transportada en sangre por medio de una proteína transportadora, la BDP (vitamin D binding protein) y finalmente se une a los receptores específicos que existen prácticamente en todas las células del organismo.

(Véase figura n.º 1).

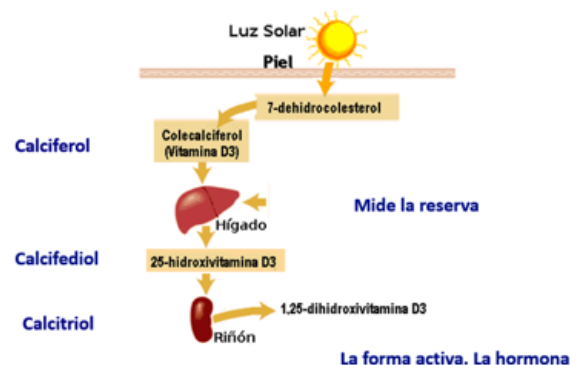


Figura 1. Metabolitos de la vitamina D

Efectos en el hueso

Los efectos óseos de la vitamina D incluyen la regulación de la absorción intestinal de calcio y fósforo, la mineralización ósea y la prevención de enfermedades como el raquitismo en niños y la osteomalacia en adultos.

Este fue uno de los primeros efectos conocidos de la vitamina D. Desde hace más de dos siglos, se asocia a la vitamina D con la mineralización del hueso y su déficit produce una enfermedad, denominada "raquitismo" en el niño y "osteomalacia" en el adulto. Por otra parte, y también relacionado con el metabolismo mineral óseo existe también una asociación establecida entre el déficit de vitamina D y la aparición de fracturas por fragilidad, sobre todo la de cadera. Estudios anatomopatológicos han mostrado que en los ancianos con fractura de la extremidad proximal del fémur, casi el 100% tienen signos histológicos de osteomalacia. Por ello, estudios realizados en ancianos ingresados en centros de crónicos y deficitarios en vitamina D mostraron que la suplementación de vitamina D reducía el riesgo de nuevas fracturas de cadera, en parte, mediatizado por la reducción del riesgo de caídas, como se verá a continuación.

Algunos efectos extraóseos

Músculo

La vitamina D regula el desarrollo muscular y la contractilidad, y ello lo realiza a través de acciones genómicas, estimulando la proliferación de células musculares y su diferenciación a través de la transcripción, mediada por receptores específicos nucleares, de genes que expresan un aumento de la síntesis de ADN celular, seguido de la inducción de proteínas musculares específicas (proteínas de unión al calcio y a la miosina). El déficit de vitamina D se asocia a mialgia difusa, debilidad muscular y sarcopenia, todo causado por la atrofia muscular principalmente de fibras musculares de tipo II, y afectando sobre todo a la musculatura proximal. Se ha constatado que los pacientes con déficit de vitamina D tienen más caídas que los controles y en consonancia con ello diversos estudios han demostrado que los suplementos de vitamina D mejoran considerablemente la fuerza muscular, especialmente en la población anciana con hipovitaminosis.

Cáncer

La vitamina D y sus análogos inhiben la proliferación, la angiogénesis, la migración y la invasión de las líneas celulares malignas de los cánceres de colon, próstata

y mama, e inducen su diferenciación y apoptosis. Además, la síntesis de prostaglandinas y la vía de señalización Wnt/beta catenina están también influenciadas por la vitamina D, que suprime la expresión COX-2 y aumenta la de 15-PGDH, reduciendo de ese modo los niveles de prostaglandinas inflamatorias. La vitamina D también regula la señalización de los receptores androgénicos y estrogénicos, y de este modo inhibe el crecimiento tumoral de algunos tumores dependientes de estas hormonas, como son el de próstata y el de mama, reduciendo también en éste último la expresión de aromatasa, lo que contribuye a la inhibición de su crecimiento.

En 1980, los hermanos Garland propusieron la hipótesis de que la vitamina D es un protector del cáncer de colon. Desde entonces, muchos han sido los estudios epidemiológicos encaminados a evidenciar esta relación, así como con otros tipos de cáncer, mostrando la mayoría hallazgos positivos. Una revisión sistemática realizada por Grant encontró una fuerte correlación inversa entre la exposición solar-vitamina D y la aparición de 15 distintos tipos de cánceres: vesical, de mama, uterino, de colon, endometrial, esofágico, gástrico, pulmonar, ovárico, pancreático, rectal, renal, vulvar, y linfomas de Hodgkin y no-Hodgkin.

Evidentemente, los estudios que relacionan la deficiencia de vitamina D con el riesgo de cáncer no demuestran que se trate de una relación de casualidad. Son necesarios más ensayos clínicos dirigidos específicamente a ver los efectos de los suplementos de vitamina D en el desarrollo neoplásico, y si el mantenimiento de unos niveles adecuados de vitamina D puede ser una medida preventiva eficaz.

Vitamina D y sistema inmunitario

La participación de la vitamina D en la inmunidad ha sido estudiada desde hace ya muchos años. Se ha puesto en evidencia su participación tanto en la inmunidad natural o innata (es sabido desde hace mucho tiempo el efecto beneficioso del sol en los pacientes con tuberculosis) como en la adquirida. La vitamina D mejora los efectos antimicrobianos de los macrófagos y los monocitos, así como la quimiotaxis y la capacidad fagocitaria de estas células. La catelicidina y la α 2 defensina son péptidos antimicrobianos que actúan desestabilizando la membrana microbiana, y son producidos por

polimorfonucleares y macrófagos; la vitamina D a través de sus VDR (junto con los receptores X retinoides) activa directamente la transcripción de estos péptidos y su producción.

Todo esto, unido a los diversos estudios que han hallado niveles bajos de vitamina D en pacientes con diversas enfermedades infecciosas respiratorias, y aquellos otros que evidencian una más rápida recuperación en pacientes con tuberculosis a los que se les administra suplementos de vitamina D apoya la teoría de la participación de la vitamina D en la inmunidad natural.

Valores normales

Para conocer cual es el estado de vitamina D en el organismo debe realizarse una determinación en sangre del 25-hidroxicolecalciferol, conocido también como 25-hidroxivitamina D o calcifediol. Es una prueba económica que no necesita ayunas ni una preparación especial. Por consenso se ha establecido que los valores óptimos de vitamina D (25HCC) deben ser de 30 ng/mL ó más. Por debajo de 30 ng/mL existiría insuficiencia y valores inferiores a 20 ng/mL indicaría la existencia de deficiencia, siendo esta severa cuando las cifras de 25HCC están por debajo de 12 ng/mL. Los valores tóxicos se han establecido en aquellos superiores a 80 ng/mL.

¿Cómo debe obtenerse la vitamina D?

Idealmente la síntesis de vitamina D debería realizarse por medio de la piel. Basta una exposición solar de unos 10 minutos en la cara, brazos y piernas para que la piel sintetice el colecalciferol a partir de los precursores existentes en el organismo. Sin embargo, esto, aunque teóricamente es posible, no se produce en la práctica, por diferentes motivos.

En primer lugar porque en todos los lugares no existe esta disponibilidad permanente del sol. En países situados a una latitud superior (por ejemplo desde Madrid hacia arriba) en invierno no existen horas solares suficientes para poder sintetizar la vitamina D necesaria. Precisamente es esos lugares los inviernos suelen ser fríos, con lluvia y nieve y pocas horas de sol. Aún más al Norte, en los países escandinavos no es raro que tengan una o dos horas de sol en el

mes de enero. Ello ha motivado a que las autoridades sanitarias de esos países fortifiquen con vitamina D los alimentos, como mantequilla o productos desnatados, práctica que no se ha desarrollado en España.

En Canarias, tenemos horas de sol suficiente a lo largo de todo el año, para tener unos niveles óptimos de vitamina D, al menos teóricamente. Pero la práctica, nuestros estilos de vida nos lleva a vivir de puertas adentro, en despachos, hospitales, oficinas, colegios..., donde no cogemos Sol. Incluso, en los días muy soleados nos escondemos del mismo. Así se entienden los resultados de un estudio realizados en alumnos de medicina de la Universidad de Las Palmas de Gran Canaria, quienes siendo jóvenes, sanos, con conocimientos de la fisiología de la vitamina D y disponiendo de sol durante todo el año, al determinarse los niveles séricos de calcifediol (25HCC) el 32,6% tuvieron valores por debajo de 20 ng/mL y el 61,2 % por debajo de 30 ng/mL. Resultados similares se han descrito en los surfers de Hawai que se pasan el día al sol, cubiertos con trajes de neopreno y por lo tanto, sin sintetizar vitamina D.

¿Es recomendable tomar suplementos de vitamina D?

De manera sistemática y para toda la población, la respuesta es no. Es preferible obtener la misma de manera natural, cogiendo diariamente 10 minutos de sol, antes de las 11 de la mañana o después de las 5 de la tarde, evitando con ello las horas de máxima insolación y así no entrar en conflicto con los dermatólogos y la prevención del cáncer de piel.

En las personas mayores, sobre todo en aquellas que están ingresadas en centros de ancianos y residencias y en aquellas que aún viviendo en sus domicilios no puedan salir a coger diariamente una pequeña cantidad de sol, podría administrarse colecalciferol, a dosis de 25000 UI quincenales. No es necesario realizar analíticas de control una vez que se ha comenzado la suplementación con colecalciferol. Estos controles analíticos, en cambio, son necesarios si se administra otro metabolito, el calcifediol que es más potente y con el que se han descrito casos de hipervitaminosis D. Por último, la forma activa de la vitamina D, el calcitriol, debe utilizarse bajo riguroso control médico, por el riesgo de hipercalcemia. Su prescripción necesita visado de inspección por este riesgo.

La toma de vitamina D rutinaria en personas sanas, "para sentirse mejor" para "coger fuerzas" o para "mejorar las defensas" no tiene una base científica que la apoye y por lo tanto, no está indicada.

Bibliografía. (en orden alfabético)

1. Broe KE, Chen TC, Weinberg J, Bischoff-Ferrari HA, Holick MF, Kiel DP. A higher dose of vitamin D reduces the risk of falls in nursing home residents: A randomized, multiple-dose study. *J Am Geriatr Soc* 2007;55:234-9.
2. Garland CF, Garland FC. Do sunlight and vitamin D reduce the likelihood of colon cancer? *Int J Epidemiol* 1980;9:227-31
3. Grant WB. Ecological studies of the UVB-vitamin D-cancer hypothesis. *Anticancer Res* 2012;32:223-36.
4. Ginde AA, Mansbach JM, Camargo CA. Association between serum 25-hydroxyvitamin D level and upper respiratory tract infection in the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Arch Intern Med* 2009;169:384-90.
5. Esther González-Padilla, Adela Soria López, Elisa González-Rodríguez, Sabrina García-Santana, Ana Mirallave-Pescador, María del Val Groba Marco, Pedro Saavedra, José Manuel Quesada Gómez, Manuel Sosa Henríquez. Elevada prevalencia de hipovitaminosis D en los estudiantes de medicina de Gran Canaria, Islas Canarias (España). *Endocrinolo Nutr* 2011;58(6):267-73
6. Jackson C, Gaugris S, Sen SS, Hosking D. The effect of cholecalciferol (vitamin D3) on the risk of fall and fracture: a meta-analysis. *Q J Med* 2007;100:185-92.
7. Müller K, Diamant M, Bendtzen K. Inhibition of production and function of interleukin-6 by 1,25-dihydroxyvitamin D3. *Immunol Lett* 1991;28:115-20.
8. Quesada Gomez, J. M. Sosa Henríquez, M. Nutrición y osteoporosis. Calcio y vitamina D. *Rev Osteoporos Metab Miner* 2011;3(4):165-82.
9. Quesada Gómez JM, Nogués X, Sosa Henríquez M, Bouillon R. Vitamin D supplementation and musculoskeletal health. A controversial necessity. *Med Clin (Barc)*. 2019;153(11):432-436.
10. Sosa Henríquez M, Gómez de Tejada Romero MJ: La suplementación de calcio y vitamina D en el manejo de la osteoporosis. ¿Cuál es la dosis aconsejable de vitamina D? *Rev Osteoporos Metab Miner* 2021;13(2): 77-83.
11. van der Rhee H, Coebergh JW, de Vries E. Is prevention of cancer by sun exposure more than just the effect of vitamin D? A systematic review of epidemiological studies. *Eur J Cancer* 2013;49:1422-36.