

David Vásquez Awad
David Fusaro

VITAMINA D, MÁS QUE UNA VITAMINA

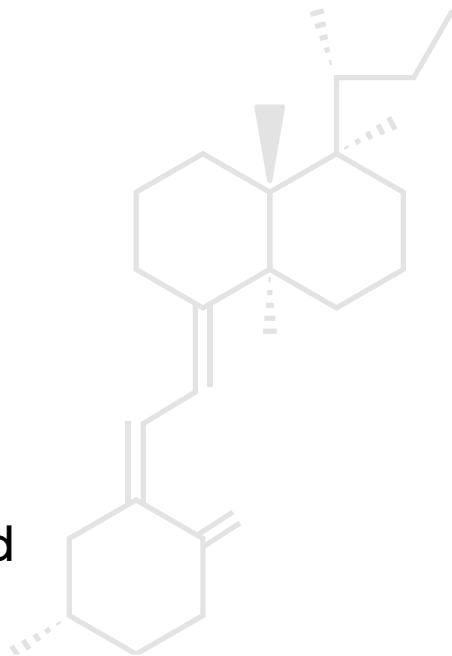
Evidencias y perspectivas



SOCIEDAD COLOMBIANA
DE SARCOPENIA

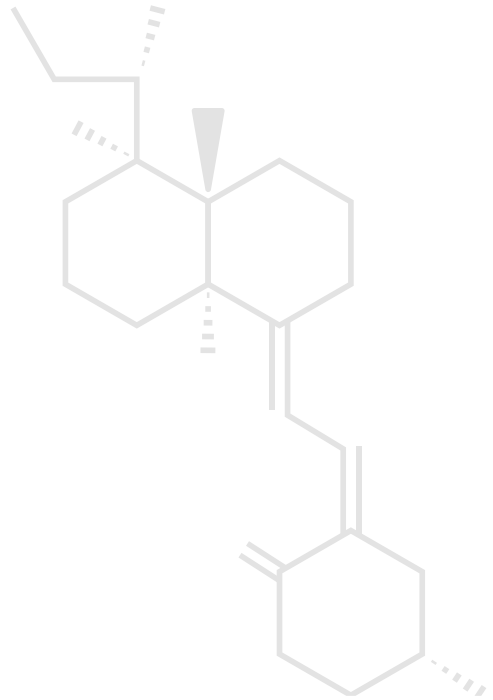


David Vásquez Awad
David Fusaro



VITAMINA D, MÁS QUE UNA VITAMINA

Evidencias y perspectivas



VITAMINA D, MÁS QUE UNA VITAMINA
2023

Editores: David Vásquez Awad - Ginecólogo epidemiólogo - Col.
David Fusaro - Ginecólogo - Arg.

Prólogo: Andrea Genazzani - Presidente International Society of Gynecological Endocrinology - ISGE

Presentación: Los Editores

ISBN: 978-628-01-1391-3

Todos los derechos reservados.

El contenido de cada capítulo es responsabilidad exclusiva de su autor.

Diseño, diagramación, corrección e impresión:
Xpress Estudio Gráfico y Digital S.A.S. - Xpress Kimpres
PBX: 601-7942107
Bogotá, D.C., Octubre de 2023

CONTENIDO

1. HISTORIA DE LA VITAMINA D

Antonio Iglesias Gamarra

Luis María Murillo..... 27

2. GENÉTICA Y EPIGENÉTICA DE LA VITAMINA D

Marta Lucía Tamayo

Adriana Rojas..... 87

3. EPIDEMIOLOGÍA DE LA HIPOVITAMINOSIS D

Viviana Filizzola

Daniel Santiago Cortés

Johann Arraut Díazgranados

Esteban Osorio Miller 103

4. SINTESIS DE LA PRO-HORMONA VITAMINA D

Richard Buendía..... 125

5. VITAMINA D - FORMAS FARMACÉUTICAS

José Luis Neyro

Franklin José Espitia De la Hoz

Andrés Daste

Daniel Osvaldo Messina..... 133

6. VITAMINA D: ENFERMEDADES INTESTINALES Y MICROBIOTA

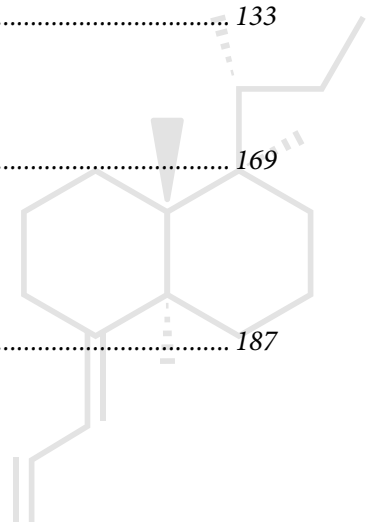
Beatriz Oliveri..... 169

7. VITAMINA D Y SISTEMA INMUNE

Renato Guzmán

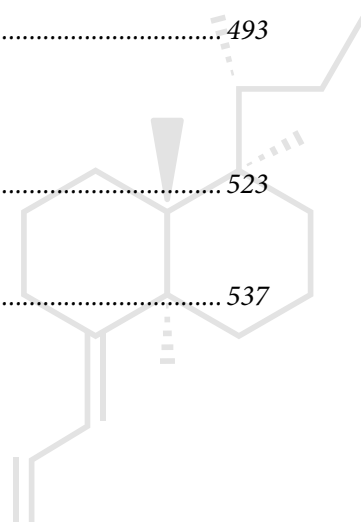
Karina Guzmán Roa

Gladys Roa..... 187



8. EFECTO DE LA VITAMINA D EN EL HUESO	
<i>Daniel Sállica</i>	211
9. VITAMINA D Y ENFERMEDADES REUMATOLÓGICAS	
<i>Oswaldo Messina</i>	239
10. VITAMINA D Y MÚSCULO ESQUELÉTICO	
<i>Jorge Castillo</i>	263
11. VITAMINA D Y SISTEMA CARDIOVASCULAR	
<i>Armando Gómez Ortiz</i>	273
12. VITAMINA D Y METABOLISMO	
<i>Alexandra Terront</i>	289
13. VITAMINA D EN GINECOLOGÍA	
<i>David Fusaro</i>	317
14. VITAMINA D EN OBSTETRICIA	
<i>Ana María Vásquez Moreno</i> <i>Diana Mozo</i> <i>Sergio Urbina</i> <i>David Vásquez Awad</i>	363
15. VITAMINA D Y ENDOMETRIOSIS	
<i>Camilo Libos Sayegh</i>	381
16. VITAMINA D Y RIÑÓN	
<i>Martha Patricia Rodríguez Sánchez</i> <i>Diana Carolina Vargas Ángel</i> <i>Germán Gamara Hernández</i>	391

17. VITAMINA D Y SEXUALIDAD <i>Franklin José Espitia De La Hoz</i> <i>José Luis Neyro</i>	403
18. VITAMINA D Y SALUD MENTAL <i>David Felipe Vásquez Moreno</i>	417
19. ROL DE LA VITAMINA D EN ONCOLOGÍA <i>José Luis Mansur</i>	427
20. VITAMINA D – DOSIS <i>Ana María Vásquez Moreno</i> <i>David Felipe Vásquez Moreno</i> <i>David Vásquez Awad</i>	443
21. RELACIÓN ENTRE VITAMINA D Y VITAMINA K: ASPECTOS CLÍNICOS <i>Santiago Palacios</i>	457
22. VITAMINA D Y SISTEMA REPRODUCTOR MASCULINO <i>Pablo Knoblovits</i> <i>Pablo Costanzo</i>	473
23. VITAMINA D EN PEDIATRÍA <i>Óscar Brunetto</i>	493
24. VITAMINA D Y ENVEJECIMIENTO <i>Carlos Alberto Cano Gutiérrez</i> <i>Sandra Milena Caicedo Correa</i>	523
25. VITAMINA D: FUTURO <i>Santiago Palacios</i>	537



**26. ANÁLISIS CRÍTICO DE ESTUDIOS CIENTÍFICOS CON
VITAMINA D - FORTALEZAS Y DEBILIDADES**

Gumersindo Vázquez Castillo

Nina Méndez Domínguez

Alfonso Murillo Uribe 547

27. ASPECTOS ECONÓMICOS DE LA VITAMINA D

Natalia Guarnizo

Hannia Barrios

Diego Rosselli..... 571

Índice de autores

Arrautt Diazgranados, Johann

Médica especialista en Epidemiología, Universidad de los Andes.

Residente de Medicina Familiar, Universidad El Bosque.

Socia Residente de La Sociedad Colombiana de Medicina Familiar – SOCMEF.

Bogotá D.C., Colombia.

jarrautt@unbosque.edu.co

Capítulo 3: Epidemiología de la hipovitaminosis D

Barrios, Hannia

Estudiante Facultad de Medicina Pontificia Universidad Javeriana.

Bogotá D.C., Colombia.

barrios-h@javeriana.edu.co

Capítulo 26: Aspectos económicos de la vitamina D

Brunetto, Oscar Héctor

Médico pediatra endocrinólogo

Jefe División de Endocrinología Hospital General de Niños Pedro de Elizalde, Ciudad Autónoma de Buenos Aires.

Profesor Asociado (Especialización en Osteología) Instituto Universitario Hospital Italiano (IUHIBA).

Buenos Aires, Argentina

oscar.brunetto@gmail.com

Capítulo 23: Vitamina D en Pediatría

Buendía Godoy, Richard Giovanni

Médico Internista, Endocrinólogo y Epidemiólogo Clínico.

Maestría en Estadística Aplicada.

Instructor Facultad de Medicina Universidad del Rosario.

Centro de Especialistas Colsubsidio.

Miembro de la Asociación Colombiana de Medicina Interna – ACMI.

Miembro American Association of Clinical Endocrinologist.

Asociación Colombiana de Endocrinología.

Certificado International Society for Clinical Densitometry.

Bogotá D.C., Colombia.

pernoll@gmail.com

Capítulo 4: Síntesis de la Pro-hormona vitamina D

Caicedo Correa, Sandra Milena

Médico Geriatra.

Maestría en Educación para profesionales de la salud.

Docente Facultad de Medicina Pontificia Universidad Javeriana.

Geriatra Hospital Universitario San Ignacio. Bogotá D.C., Colombia.

sandra-caicedo@javeriana.edu.co

Capítulo 24: Vitamina D y envejecimiento

Cano Gutiérrez Carlos Alberto

Médico Geriatra.

Director de la Unidad de Geriatria Hospital Universitario San Ignacio.

Director del postgrado de Geriatria Pontificia Universidad Javeriana.

Profesor titular Facultad de Medicina Pontificia Universidad Javeriana.

Bogotá D.C., Colombia

ccano@javeriana.edu.co

Capítulo 24: Vitamina D y envejecimiento

Castillo Barcias, Jorge Alejandro

Médico Internista y Endocrinólogo Universidad Nacional de Colombia.

Jefe Servicio de Endocrinología Los Cobos Medical Center.

Docente Ad Honorem de la Universidad El Bosque.

Jefe de Servicio de Metabolismo y Hormonas de Compensar EPS.

Miembro Fundador de la Sociedad Colombiana de Sarcopenia.

Bogotá D.C., Colombia

jorgecastillomd@hotmail.com

Capítulo 10: Vitamina D y músculo esquelético

Cortés Daniel Santiago

Médico residente de Ortopedia y Traumatología, Universidad El Bosque.
Maestría en Epidemiología y Salud Pública.
Bogotá D.C., Colombia.
dscortes97@gmail.com

Capítulo 3: Epidemiología de la hipovitaminosis D

Costanzo, Pablo

Médico Endocrinólogo.
Especialista en Andrología.
Especialista en Osteología.
Servicio de Endocrinología, Metabolismo y Medicina Nuclear, Hospital Italiano.
Buenos Aires, Argetina.
tenetir@hotmail.com

Capítulo 22: Vitamina D y sistema reproductor masculino

Daste Andrés

Médico Gineco-Obstetra.
Práctica privada Clínica del Country.
Bogotá D.C., Colombia.
andasteh@gmail.com

Capítulo 5: Vitamina D - formas farmacéuticas

Espitia De La Hoz Franklin José

Médico Gineco-Obstetra Epidemiólogo.
Especialista en Uroginecología.
Maestría en Sexología.
Experto Latinoamericano en Menopausia y Climaterio, Federación Latinoamericana de Sociedades de Climaterio y Menopausia (FLASCYM).
Fellow American College of Obstetricians and Gynecologists.
Secretario de la Federación Latinoamericana de Sociedades de Climaterio y Menopausia (FLASCYM).
Past president Asociación Colombiana de Menopausia.
Director Científico Hathor Clínica Sexológica (Eje Cafetero).
Armenia, Colombia.
espitiafranklin@hotmail.com

Capítulo 5: Vitamina D - formas farmacéuticas

Capítulo 17: Vitamina D y sexualidad

Filizzola Montero, Viviana Carolina

Médica especialista en Medicina Interna y Endocrinología de la Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud (FUCS).

Candidata a Magíster en Epidemiología.
Miembro de número de la Asociación Colombiana de Endocrinología, Diabetes y Metabolismo – ACE.
Bogotá D.C., Colombia.
vivifilizzola@gmail.com

Capítulo 3: Epidemiología de la hipovitaminosis D

Gamarra Hernández, Germán

Médico Internista, Nefrólogo y Epidemiólogo Clínico

Exdecano de la Facultad de Salud Universidad Industrial de Santander –UIS-

Expresidente de la Academia Nacional de Medicina.

Expresidente del Tribunal Nacional de Ética Médica

Presidente de la Asociación Latinoamericana de Academias Nacionales de Medicina, España y Portugal –ALANAM-

Bogotá D.C., Colombia.
ggamarra2000@yahoo.com

Capítulo 16: Vitamina D y riñón

Gómez-Ortiz, Armando.

Médico Internista Cardiólogo.
Especialista en Cardiología no Invasiva.
Especialista Clínico en Hipertensión Arterial.

Maestría en Cardiología Clínica.
Profesor asociado Facultad de Medicina, Universidad El Bosque.

Miembro honorario Sociedad Colombiana de Cardiología.

argomezortiz@gmail.com

Capítulo 11: Vitamina D y Sistema Cardiovascular

Guarnizo, Natalia

Estudiante Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Javeriana.

Bogotá D.C., Colombia.
guarnizona@javeriana.edu.co

Capítulo 26: Aspectos económicos de la vitamina D

Guzmán, Renato

Médico Internista Inmuno-Reumatólogo.
Profesor Titular de la Fundación Universitaria Juan N Corpas, Áreas de Inmunología y Medicina Interna.

Coordinador de Rotación de Reumatología para los residentes de Medicina familiar integral y Director de Semilleros de Investigación en área de autoinmunidad, Fundación Universitaria Juan N Corpas.

Director e Investigador clínico IDEARG.

Bogotá D.C., Colombia.

renatoguzmanm@gmail.com

Capítulo 7: Vitamina D y sistema inmune

Guzman Roa Karina

Médico residente de Medicina Interna Fundación Universitaria Juan N. Corpas, Programa Clínica San Rafael. Investigador clínico asociado IDEARG.

Bogotá D.C., Colombia.

karinaguzmanr@gmail.com

Capítulo 7: Vitamina D y sistema inmune

Iglesias Gamarra, Antonio

Médico Internista Inmuno-Reumatólogo.
Exdirector del Instituto Nacional de Salud.

Profesor Titular Universidad Nacional de Colombia.

Profesor visitante de Patología Harvard Medical School.

Premio Excelencia Nacional Mérito Profesional en Ciencias de la Vida, Universidad Nacional de Colombia.

Miembro de número de la Academia Nacional de Medicina.

Bogotá D.C., Colombia

Antonio.iglesias1@gmail.com

Capítulo 1: Historia de la vitamina D

Knoblovits, Pablo

Médico Internista Endocrinólogo.

Director de carrera de especialistas en Endocrinología y Jefe de la Sección de Andrología del Hospital Italiano.

Buenos Aires, Argentina.

Capítulo 22: Vitamina D y sistema reproductor masculino

Libos Sayegh, Camilo

Médico Gineco-Obstetra.

Especialista en Cirugía Laparoscópica y Ecografía Gineco-Obstétrica.

Especialista en Láser de Ginecología.

Especialista en Cirugía Vaginal.

Especialista en Ecografía de Piso Pélvico y Endometriosis.

Diplomado © en Investigación Clínica Médica, Universidad de Harvard.

Práctica privada, Clínica del Country.

Bogotá D.C., Colombia.

camilolibos@gmail.com

Capítulo 15: Vitamina D y endometriosis

Mansur, José Luis

Médico especialista en Endocrinología y en Osteología.

Past-president de la Sociedad Argentina de Osteoporosis.

Centro de Endocrinología y Osteoporosis.

La Plata, Argentina.

joseluismansur@yahoo.com.ar

Capítulo 19: Rol de la vitamina D en Oncología

Méndez-Domínguez, Nina

Médico Cirujano, Investigadora en Ciencias Médicas.

Subdirectora de Enseñanza e Investigación, Hospital Regional de Alta Especialidad de la Península de Yucatán.

Mérida, Yucatán, México.

ninamendezdominguez@gmail.com

Capítulo 26: Análisis crítico de estudios científicos con vitamina D - Fortalezas y debilidades

Messina, Osvaldo Daniel

Médico Reumatólogo y Osteólogo.

Director Médico de Investigaciones Reumatológicas y Osteológicas SRL, Centro colaborador de OMS.

Miembro del Board of Governance International Osteoporosis Foundation IOF.

Ginebra, Suiza.

Exdirector Carrera de Especialista en Reumatología, Universidad de Buenos Aires, Argentina.

drosvaldodanielmessina@gmail.com

Capítulo 5: Vitamina D - formas farmacéuticas

Capítulo 9: Vitamina D y enfermedades reumatológicas

Murillo Sarmiento, Luis María

Médico Gineco-Obstetra e Historiador.
Miembro correspondiente de la Academia Nacional de Medicina.
Miembro de la Sociedad Colombiana de Historia de la Medicina.
Fundador y Miembro del comité de ética del Hospital de Kennedy (Red suroccidente).
Bogotá D.C., Colombia.
l.murillos@hotmail.com

Capítulo 1: Historia de la vitamina D

Murillo-Uribe, Alfonso

Médico Ginecólogo Endocrinólogo.
Maestro Latinoamericano en Climaterio y Menopausia.
Certificado por el Consejo Mexicano de Ginecología y Obstetricia como Gineco-Obstetra y Biólogo de la Reproducción.
Profesor Examinador del Consejo Mexicano de Ginecología y Obstetricia.
Densitometrista Clínico Certificado.
Práctica privada Clínica de Climaterio y Osteoporosis, Hospital Ángeles Lomas, Ciudad de México.
almurillo@amgen.com

Capítulo 26: Análisis crítico de estudios científicos con vitamina D - Fortalezas y debilidades

Neyro, José Luis

Médico doctorado en Obstetricia y Ginecología.
Maestría en Bioética.
Profesor del Máster Internacional en Climaterio y Menopausia de la Universidad de Madrid - UDIMA.
Experto en Menopausia por la Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia - SEGO.
Profesor de postgrado de la Universidad Politécnica de Madrid - UPM.
Profesor adjunto en Escuela de Medicina y Ciencias de la Salud TecSalud del Tecnológico de Monterrey, México.
Delegado para Europa de la Asociación Latinoamericana de Endocrinología Ginecológica - ALEG.
Asesor científico internacional de la Asociación Argentina de Menopausia y Andropausia - AAMA.

Delegado para el País Vasco de la Sociedad Española de Investigación Ósea y Metabolismo Mineral - SEIOMM.

Presidente de la Sección de relaciones con Hispanoamérica de la Academia de Ciencias Médicas de Bilbao - ACMB.

Presidente de la Sociedad Iberoamericana de Osteología y Metabolismo Mineral - SI-BOMM (2023-2035).

doctorneyro@gmail.com

Capítulo 5: Vitamina D - Formas farmacéuticas

Capítulo 17: Vitamina D y sexualidad

Oliveri, Beatriz

Investigadora Independiente CONICET.
Lab. Osteoporosis y Enfermedades Metabólicas Óseas.

INIGEM (UBA- CONICET) - Hospital de Clínicas JSM.

Directora Asociada Mautalen - Salud e Investigación.

Buenos Aires, Argentina.

beatrizoliveri258@gmail.com

Capítulo 6: Vitamina D: Enfermedades intestinales y microbiota

Osorio Miller, Esteban

Médico General.

Médico Hospitalario de Salas de cirugía - Clínica La Colina - Bogotá.

Bogotá D.C., Colombia.

esteban.osorio@urosario.edu.co

Capítulo 3: Epidemiología de la hipovitaminosis D

Palacios, Santiago

Médico Ginecólogo.

Director del Instituto Palacios de Salud y Medicina de la Mujer.

Cátedra de Climaterio y Menopausia de la Universidad HM.

Presidente de la Fundación Hispana de Osteoporosis y Enfermedades Metabólicas Óseas), FHOEMO.

Madrid, España.

spalacios@clinicapalacios.com

Capítulo 21: Relación entre Vitamina D y Vitamina K: aspectos clínicos

Capítulo 25: Vitamina D:Futuro

Roa Gladys

Médico cirujano, Jefe de Investigación Clínica IDEARG
Bogotá DC, Colombia
gladysroam@gmail.com
Capítulo 7: Vitamina D y sistema inmune

Rodríguez Sánchez, Martha Patricia

Médica especialista en Medicina Interna y Nefrología.
Maestría en Bioética Universidad Internacional de Valencia.
Profesor asistente Pontificia Universidad Javeriana - Hospital Universitario San Ignacio.
Jefe Servicio de Nefrología Clínica de Marly.
Presidente Capítulo Central Asociación Colombiana de medicina Interna 2018-2020 y periodo 2022-2024.
Fellow American College of Physicians.
Miembro de Número - Miembro de la Comisión de Ética y de la Comisión de Salud, Academia Nacional de Medicina.
Bogotá D.C., Colombia.
mprs566@gmail.com
Capítulo 16: Vitamina D y riñón

Rojas Moreno, Adriana Patricia

Licenciada en Biología y Química.
Maestría en Ciencias.
Doctorado en Biología Molecular, Celular y Neurociencias.
Profesor Asociado - Instituto de Genética Humana - Facultad de Medicina - Pontificia Universidad Javeriana.
Bogotá D.C., Colombia.
rojas-adriana@javeriana.edu.co
Capítulo 2: Genética y epigenética de la vitamina D

Rosselli, Diego

Médico Neurólogo.
Profesor Asociado Departamento de Epidemiología clínica y Bioestadística, Facultad de Medicina Pontificia Universidad Javeriana.
Bogotá D.C., Colombia.
diegorosselli@gmail.com
Capítulo 26: Aspectos económicos de la vitamina D

Sálica, Daniel

Médico Internista Osteólogo.
Maestro de la Osteología Iberoamericana SIBOMM.
Ex-Presidente de la Sociedad Iberoamericana de Osteología y Metabolismo Mineral SIBOMM.
Ex-Presidente de la Sociedad Argentina de Osteoporosis.
Profesor Titular Cátedra de Clínica Médica, Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Nacional.
Córdoba, Argentina.
dasalica@gmail.com
Capítulo 8: Efecto de la vitamina D en el hueso

Tamayo, Marta Lucía

Médica Genetista.
Profesora titular del Instituto de Genética Humana, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Javeriana.
Directora científica de la FUNDACION DERECHO A LA DESVENTAJA.
Bogotá D.C., Colombia.
mtamayo@javeriana.edu.co
Capítulo 2: Genética y epigenética de la vitamina D

Terront Lozano, Alexandra

Médica Internista y Endocrinóloga, Universidad del Rosario.
Miembro de Número Asociación Colombiana de Endocrinología, Diabetes y Metabolismo (ACE).
Miembro de la Asociación Colombiana de Menopausia.
Expresidente Asociación Colombiana de Osteoporosis y Metabolismo Mineral (ACOMM).
Expresidente Asociación Colombiana de Centros de Investigación Clínica (ACIC).
Directora Médica Centro de Investigación UNIENDO.
Bogotá D.C., Colombia.
aterront@yahoo.com
Capítulo 12: Vitamina D y Metabolismo

Urbina, Sergio

Médico gineco-obstetra especialista en Medicina Materno Fetal de la Fundación Universitaria de Ciencias de la salud -FUCS - Hospital de San José.

Fellow en Medicina Crítica de la Fundación Santa Fe de Bogotá.

Especialista en Gerencia Educativa de La Universidad de La Sabana.

Docente FUCS.

Cúcuta, Colombia.

dr.sergiourbina@gmail.com

Capítulo 14: Vitamina D en Obstetricia

Vargas Ángel, Diana Carolina

Médica especialista en Medicina Interna y Nefrología.

Profesor Clínico de Nefrología Pontificia Universidad Javeriana - Hospital Universitario San Ignacio.

Maestría © en Epidemiología Universidad del Rosario CES.

Maestría en Patología renal Fundación Universitaria Rey Juan Carlos.

diacavan@gmail.com

Capítulo 16: Vitamina D y riñón

Vásquez Moreno, Ana María

Médico residente de Gineco-Obstetricia, Universidad El Bosque.

Bogotá D.C., Colombia.

avasquezm.96@gmail.com

Capítulo 14: Vitamina D en Obstetricia

Capítulo 20: Vitamina D – Dosis

Vásquez Moreno, David Felipe

Médico residente de Psiquiatría, Pontificia Universidad Javeriana.

Maestría © en Epidemiología y Salud pública, Universidad Internacional de Valencia, España.

Bogotá D.C., Colombia.

davidfelipe.19970@gmail.com

Capítulo 18: Vitamina D y Salud Mental

Capítulo 20: Vitamina D – Dosis

Vásquez-Castillo, Gumersindo

Médico Ginecólogo Endocrinólogo.

Maestría en Bioética.

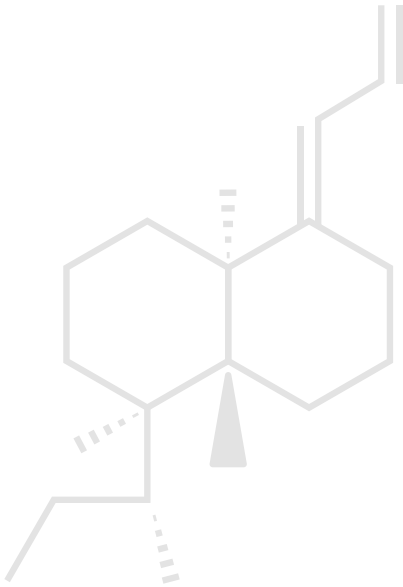
Docente Facultad de Medicina Universidad Marista.

Director de la región VII y miembro de la comisión de Bioética de FEMECOG Starmédica.

Mérida, Yucatán, México

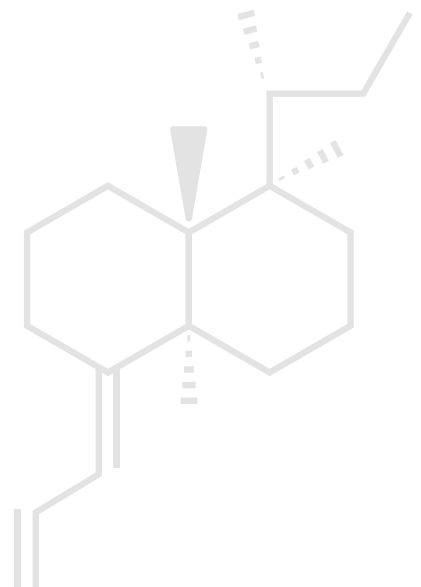
ggvc_6@hotmail.com

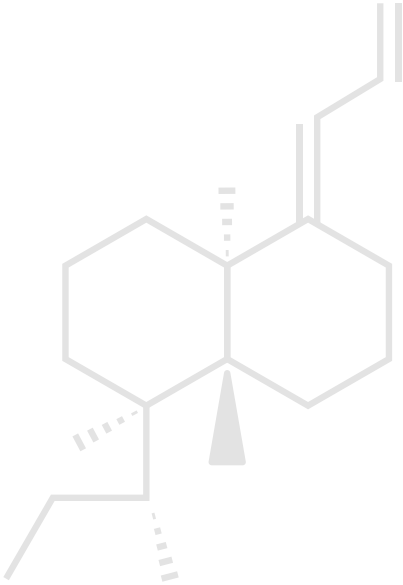
Capítulo 26: Análisis crítico de estudios científicos con vitamina D - Fortalezas y debilidades



Conflictos de interés.

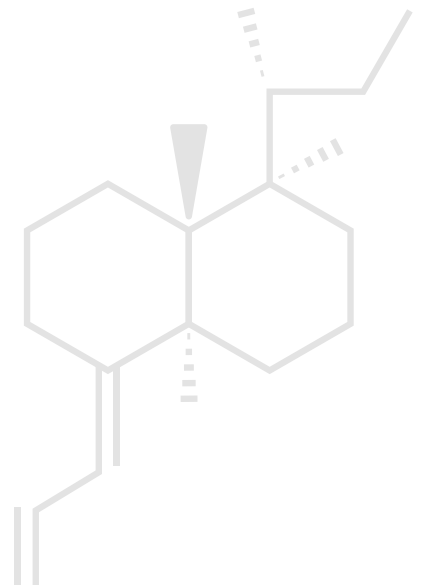
Los editores declaramos que hemos recibido apoyo y patrocinio de la industria farmacéutica para adelantar nuestra actividad académica y clínica. Nunca se han comprometido los principios éticos que rigen nuestra profesión. En la elaboración de esta obra no se recibió sugerencia ni recomendación alguna.





*En el principio creó Dios el cielo y la tierra.
Y la tierra estaba desordenada y vacía, y las tinieblas estaban sobre la haz
del abismo, y el espíritu de Dios se movía sobre la haz de las aguas.
Y dijo Dios: Sea la luz. Y fue la luz.
Y vio Dios que la luz era buena. Y apartó Dios la luz de las tinieblas*

Génesis 1:1-4



Después de 100 años de la primera publicación sobre la vitamina D, el número de textos, investigaciones y estudios de esta molécula ha ido creciendo en forma vertiginosa, especialmente en los últimos 20 años y no es para menos. El hecho de que en todos los tejidos corporales existan receptores de vitamina D hace pensar que lo que ignoramos es mucho, lo que sabemos es poco, pero así mismo, lo que día a día vamos conociendo se incrementa, haciendo de este conocimiento un reto en las diferentes áreas de la medicina.

“Vitamina D, más que una vitamina-evidencias y perspectivas” es un título que transmite lo que los editores buscaban recalcar, el hecho de que más que una vitamina, la vitamina D, es una hormona, como se explica en esta obra. Evidencias hay muchas, por lo que se han escogido las más relevantes y concluyentes. Las perspectivas aumentan con el pasar de los días. El conocimiento acerca de esta fascinante

molécula se parece a un *iceberg*: lo que está sobre la superficie es poco, comparado con lo que yace bajo ésta. Un sinnúmero de acciones que, en su descubrimiento y aplicación clínica, se muestran las perspectivas que nos hemos propuesto dejar planteadas en la obra que el lector tiene en sus manos.

Si bien los editores son ginecólogos con muchos años en la práctica clínica y académica, se han acompañado de un verdadero *dream team* de colegas de Colombia, Argentina, España y México; las banderas de estos países hermanos adornan la portada. Endocrinólogos, reumatólogos, osteólogos, inmunólogos, andrólogos, geriatras, sexólogos, nefrólogos, especialistas en medicina materno-fetal, biólogos moleculares, bioeticistas, laparoscopistas, genetistas, cardiólogos, internistas, pediatras, psiquiatras, oncólogos, obstetras, epidemiólogos, neurólogos, médicos familiares, ortopedis-

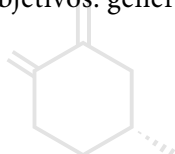
tas, historiadores, han escrito sendos capítulos que enriquecen la obra, haciéndola versátil y multidisciplinaria. Profesores e investigadores reconocidos y prestigiosos, y colegas jóvenes que han hecho sus aportes, son un estímulo para todos. Es así como, esta obra es un verdadero trabajo en equipo y los autores son los artífices. A ellos nuestra gratitud, que conlleva la de los colegas iberoamericanos. Un brillante maestro de esa vieja Europa, pero con visión universal, Andrea Genazzani, ha escrito el prólogo. Fue Andrea como siempre, generoso y certero. Gratitud hacia él.

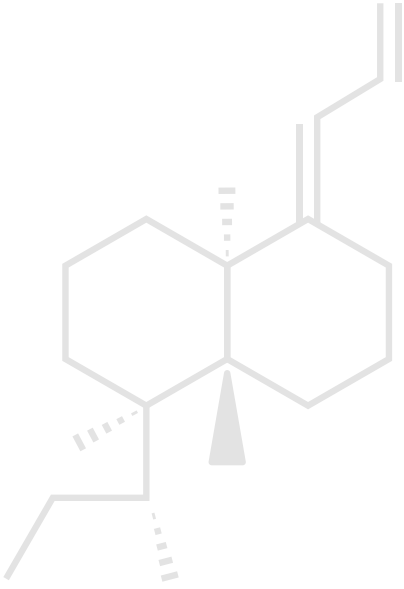
Los temas que abarca la obra tocan los diferentes campos en donde la vitamina D muestran “evidencias y perspectivas”, desde hechos históricos hasta la salud mental, pasando del sistema osteomuscular (tradicional blanco de estudios y publicaciones) hasta la salud reproductiva, de la sexualidad hasta el candente tema de las dosis; del sistema endotelial y cardiovascular hasta las distintas formas farmacéuticas; desde la edad pediátrica hasta el envejecimiento; desde la epidemiología hasta la función renal; desde la fármaco-economía hasta la microbiota intestinal. Probablemente levantarán controversia los temas tratados, bienvenida sea. Ese es uno de los objetivos: generar dudas y dis-

cusiones que, al final, redundarán en una vía al conocimiento y al interés investigativo.

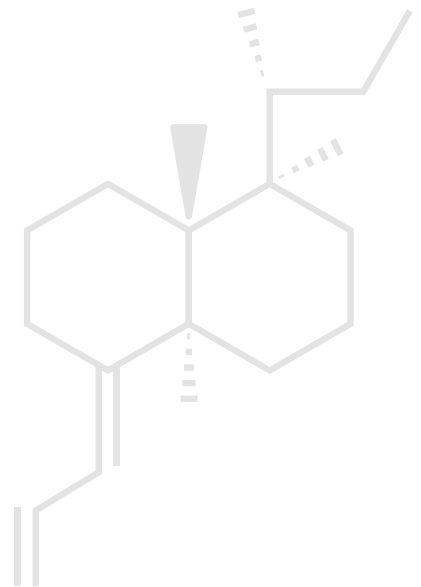
Muchas sociedades científicas de España, y Latinoamérica, incluyendo a Colombia y Argentina han dado aval a este trabajo científico. Sus logos adornan la portada. Estas sociedades entienden bien que parte vital de su razón de ser está en el apoyo académico a la literatura médica de por sí – y más en estas latitudes – ardua e ingrata. Para ellas gratitud y reconocimiento.

Es la primera obra que dos David, viejos amigos de aventuras académicas, Vásquez-Awad y Fusaro escriben, trabajan y editan juntos. Ha sido una experiencia enriquecedora. Nos hemos conocido más, nos hemos apreciado y admirado más, nos hemos hermanado. Nuestra sangre libanesa y siciliana, que al juntar los aires cálidos del Mediterráneo con la efervescencia de esta Latinoamérica fértil y luchadora, ha hecho camino, para lograr apoyos de autores y de sociedades científicas con el ánimo de hacer un trabajo en equipo. Por ello, nos sentimos satisfechos. Millones de habitantes de este planeta se beneficiarán, a través de sus médicos, de esta obra. Esos habitantes tienen derecho a una vida mejor. *La vitamina D, más que una vitamina*, puede contribuir con ello.





A nuestras familias



PRÓLOGO

Los profesores David Vásquez Awad, de Colombia, y David Fusaro, de Argentina, me han concedido el honor de escribir el prólogo de su obra “Vitamina D, más que una vitamina”. Lo hago con mucho gusto por dos razones.

La primera porque conozco y gozo de la amistad de sus autores. El Profesor Vásquez Awad, mi gran amigo y socio de actividades académicas, vicepresidente de la Academia Nacional de Medicina de su país y miembro del *Board de la International Academy of Human Reproduction*, es escritor certero y prolífico, conferencista muy solicitado y líder regional en América Latina. Incansable y entusiasta, forma parte de esa nueva generación de ginecólogos latinoamericanos que ha entendido bien que la apertura al mundo por medio de las actividades intelectuales es la mejor carta de presentación de esta maravillosa región. El Profesor Fusaro, Director del afamado Instituto Ginecológico de Buenos Aires, añade a su experticia y

conocimiento científico, un dominio del difícil arte de moderar y coordinar actividades académicas, lo que lo ha llevado a ser uno de los *chairman* preferidos en el subcontinente.

La segunda porque el tema resulta muy actual y controvertido. La mal llamada vitamina D (ya que es realmente una pro-hormona) es de las sustancias más estudiadas en las últimas décadas. Del papel con que se presentó hace un siglo como molécula clave para combatir el raquitismo, ha ido acumulando evidencia de efectos en distintos órganos y sistemas, como son el cardiovascular, inmune, metabólico y reproductivo, entre otros. Este último se me antoja apasionante. Como bien se explica en los capítulos respectivos, el papel de la vitamina D en diferentes situaciones fisiológicas y patológicas del proceso reproductivo goza de especial interés en la actualidad. No me cabe duda que el futuro nos traerá nuevas evidencias al respecto, y esta sustancia será cada

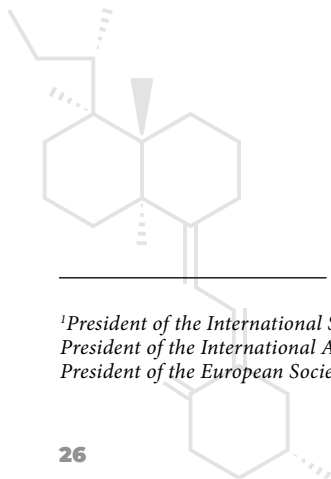
vez más importante en el equilibrio y funcionamiento de toda la economía corporal del ser humano.

La obra abarca todos los puntos que mueven a interés en el tema. Desde su historia hasta su papel en Oncología. Desde el cada vez más importante papel en sistema osteomuscular hasta la salud mental. Finaliza con un capítulo muy importante en Farmaco-economía de la vitamina D, vital a la hora de tomar decisiones en políticas de salud pública.

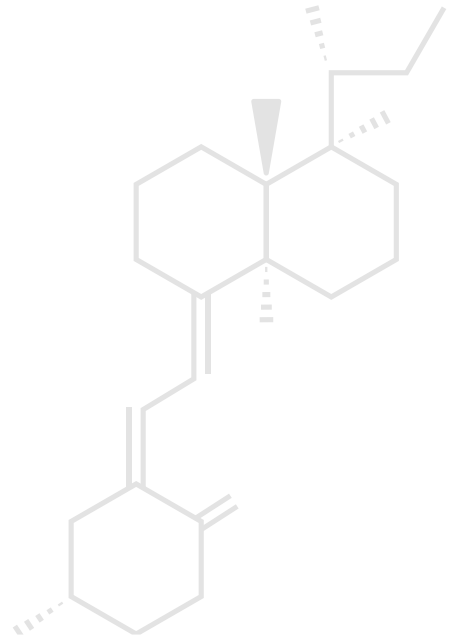
Un aspecto que quiero resaltar es el aval que las principales sociedades científicas dan a la obra. Esto habla bien de la confianza que el mundo aca-

démico tiene en sus editores y autores. Los profesores Vásquez Awad y Fusaro han reunido a los más importantes líderes de cuatro países fundamentales en el quehacer intelectual iberoamericano, Colombia, Argentina, México y España, en el tema de vitamina D. Han conformado un verdadero *dream team* que da como resultado el libro que el lector tiene ante sus ojos. Será motivo de consulta obligada en el creciente mundo del conocimiento acerca de una molécula que a todos interesa y compete, no importa la rama médica que nos ocupe, “la vitamina D, más que una vitamina”.

*Prof. Andrea Genazzani, MD, PhD,
HcD, FRCOG, FACOG¹*

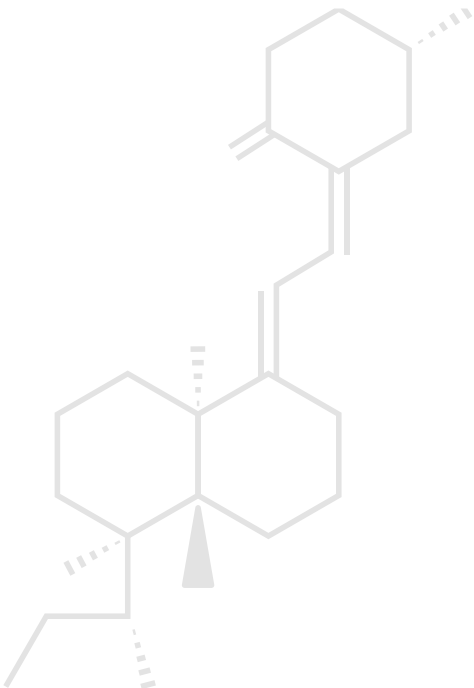


¹*President of the International Society of Gynecological Endocrinology
President of the International Academy of Human Reproduction
President of the European Society of Gynecology*



1. HISTORIA DE LA VITAMINA D

Luis María Murillo
Antonio Iglesias Gamarra



*Luis María Murillo Sarmiento
Antonio Iglesias Gamarra*

Introducción

La historia de la vitamina D no parte de las experiencias de Edward Mellanby y Elmer V. McCollum, que a inicios de la segunda década del siglo XX realizaron su descubrimiento. Su historia es mucho más antigua y está inevitablemente relacionada con la del raquitismo.

Así como la historia de una enfermedad es inseparable a la de su diagnóstico y tratamiento, la de una sustancia orgánica no puede desligarse de las entidades cuya ausencia provoca y cuya presencia cura. De tal manera que la historia de la vitamina D está ligada con la de la osteomalacia y el raquitismo.

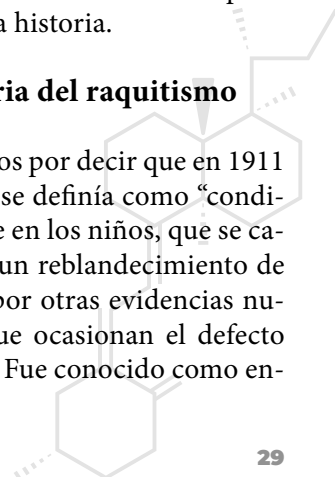
El devenir de la enfermedad condujo al descubrimiento de la vitamina D, y su tratamiento promovió la síntesis de la vitamina y de centenares de análogos, cuya acción sobrepasa el tratamiento del raquitismo. Hoy en día las

disfunciones inmunes, enfermedades metabólicas, desórdenes endocrinos y trastornos proliferativos hacen parte de las indicaciones terapéuticas de la vitamina D.

Por lo tanto, no puede abordarse este capítulo sin hacerse un recuento de lo que fue el desarrollo en el conocimiento del raquitismo que, en la pasada centuria, gracias a Mellanby se demostró como la consecuencia de deficiencias dietéticas que podían prevenirse y curarse con el consumo de grasas como el aceite de hígado de bacalao. El conocimiento, en un principio empírico pero bien encaminado, se fue convirtiendo en un acervo científico tan importante y nutrido que hoy da para contar en este capítulo una profusa historia.

La historia del raquitismo

Comenzaremos por decir que en 1911 el raquitismo se definía como “condición frecuente en los niños, que se caracteriza por un reblandecimiento de los huesos y por otras evidencias nutricionales, que ocasionan el defecto óseo” (119A). Fue conocido como en-



fermedad *inglesa* (*the english disease*), *morbus anglicus*, *morbus anglorum* y raquitismo(1, 2, 3).

El médico griego Sorano de Éfeso (98-138 d.C.), uno de los padres de la ginecología, ha sido considerado uno de los primeros en describir las características del raquitismo, fundamentándose tal afirmación en un texto de su obra Ginecología, en el que menciona la aparición de deformidades óseas en el niño al sentarlo o ponerlo de pie precozmente(4). Aunque pudo ser realmente una mención al raquitismo, otra pudo ser la intención que inspiró la descripción.

Alusión más directa al raquitismo, aunque sin plena confirmación histórica, podríamos considerar el texto de Bartholomaeus Reusner de 1582. En el que se refiere a “una enfermedad común entre los habitantes de Holanda y Suiza, caracterizada por la flexión de los huesos y la caquexia de los niños y un hambre insaciable”.

También podría serlo un texto holandés del siglo XVII que menciona la enfermedad de San Machutus, en la que los niños tenían las piernas deformadas(4).

A partir de este siglo, el raquitismo comienza a describirse y se vuelve para la historia en un hecho más aparente y más documentado(5)-

El origen del término

La obra *De rachitide sive morbo puerili qui vulgo the rickets dicitur, tractatus* (Tratado sobre el raquitismo, o la enfermedad infantil comúnmente llamada raquitismo), de Francis Glisson (1597?-1677), George Bate (1608-1669) y Assuerus Regemorter (1614-1650), publicada en 1650, que además de contener una de las primeras descripciones del raquitismo, incluyó un nuevo vocablo para denominarlo: *rachitide -rachitis* (primitivamente *rachitis*), proveniente de la palabra griega (*ραχις, columna vertebral*) (5,6). Desde su portada en latín, el tratado presenta la nueva como la antigua denominación, y señala que es una enfermedad infantil comúnmente llamada *rickets*. *Rickets*, hoy traducida como raquitismo, es un nombre que ya aparecía en los registros de mortalidad en Londres en 1634 (4). Correspondía a un padecimiento que se había vuelto frecuente en varias regiones de Inglaterra en el siglo XVII (6).

Daniel Whistler (1619-1684), Arnoldus Boot (1600-1653) y Glisson autores de descripciones del raquitismo se refirieron a él con la palabra inglesa *rickets*, y buscaron alternativas griegas y latinas para denominarla, que nunca prosperaron (6). Tampoco consiguieron, ni Whistler ni Glisson, descubrir el origen del término *rickets*. Es probable que correspondiera al nombre de un boticario que, según parece, trató con éxito la enferme-

dad; o proviniera de “rachitis” (inflamación de la columna) vertebral (4). Caso en el cual “rachitis” habría antecedido a la expresión *ricketts*.

Del siglo XVII existen diferentes documentos que dan prueba de la utilización de la palabra *ricketts*. Dos de ellos son los ‘Libros de recibos’ de la familia Fairfax (1632) con cinco remedios para tratar esa dolencia en los niños, y la Ley Anual de Mortalidad de la Ciudad de Londres (1634).

En el registro de las causas de muerte, o “Bills of Mortality”, en la zona vecina de la Torre de Londres y la Catedral de St. Paul el término *ricketts* comenzó a figurar desde 1634: de 10.900 defunciones, 14 fueron por esta causa (4). El número de casos en el registro fue en aumento, no obstante, puede dudarse de la exactitud del diagnóstico, pues ha de saberse que 11 años antes de tenerse una adecuada descripción clínica de la dolencia, el raquitismo ya era mencionado en Londres (4).



A general Bill for this present yeere,
ending the 18. of December 1634. according to
the report made to the Kings most excellent Ma^{ty}
By the Company of Parish Clerks of London, &c.



The Diseases and Casualties this yeere.

A Bortive and Stillborne	475	Falling Sicknesse	5	Plague	1
Aged	612	Feaver	1279	Plannet	4
Ague	11	Fistula	11	Plurisie and Splene	21
Appoplexan & Meagrome	35	Flocks and small Pox	1354	Poysoned	2
Bit with a mad dogge	1	French Pox	17	Purples and spotted Feaver	125
Bleeding	3	Gangrene	10	Quinsie	4
Bloody flux scowring & flux	512	Goute	5	Ricketts	14
Burnt and scalded	3	Greene sicknes	2	Rifing of the lights and Mother	84
Cancer and Canker	9	Griefe	15	Rupture	3
Childbed	143	Hanged themselves	3	Scurvey, Swine Pox and Bleach	9
Chrifomes and Infants	2315	laundies and Yellowes	45	Sores, broken and bruifed Limbes	19
Cold and Cough	54	lawfalne	10	Suddenly	63
Collicke Stone & Strangury	49	Impoftume	62	Surfet	114
Consumption	1955	Kild by severall accidents,	41	Teeth	454
Convulsion and Crampe	386	Kings Evill	20	Thrush and Sore mouth	31
Cut of the Stone	5	Livergrowne	77	Timpany	17
Dead in the streete & fields, and starved	8	Lunatique	2	Tiffike	15
Dropfic and Swelling	233	Measles	33	Vomiting	5
Drowned	32	Murtherd	6	Wormes	28
Executed	13	Over-laid & starved at nurse	14		
		Palfe	21		
		Piles	1		

Christened }
Males — 5035 }
Females — 4820 }
In all — 9855 }

Buried }
Males — 5676 }
Females — 5224 }
In all — 10900 }

Whereof, of the Plague — 1

Increased in the Burials in the 122 Parishes & at the Pesthouse this yeere. — 2508
Increased of the Plague in the 122 Parishes and at the Pesthouse this yeere. — 1.

Ley Anual de Mortalidad de la ciudad de Londres, 1634. (Bill of Mortality 1634).

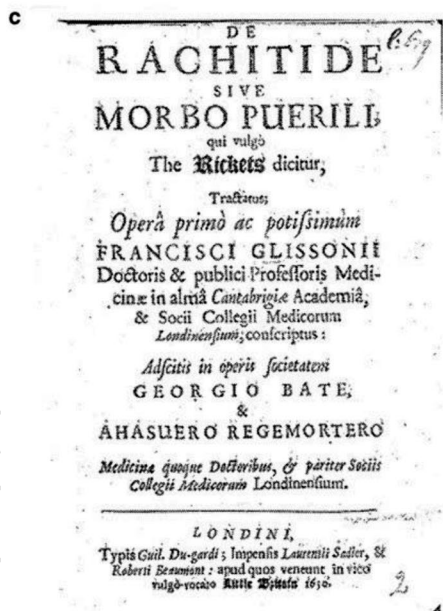
Las descripciones del raquitismo

Aunque J.B. Théodosius, Ambrosio Paré y otros autores antecedieron a Francis Glisson en la descripción de deformidades atribuibles al raquitismo, pero Glisson fue quien realizó la descripción clínica más apropiada (6). Las primeras descripciones claras del raquitismo se publicaron entre 1645 y 1668, escritas en latín, y corresponden en su orden a Daniel Whistler, Arnoldus Boot, Francis Glisson y John Mayow(4,7).

En 1645 el estudiante de medicina, Daniel Whistler (1619-1684), quien

en su tesis de medicina *Morbo puerili anglorum* (*Enfermedad infantil* de los ingleses), en la Universidad de Leiden, hizo las primeras descripciones del raquitismo, que fueron utilizadas más tarde por Glisson (4,5,8). Whistler describió el aumento del cráneo, la protuberancia del esternón, el rosario raquíptico, la afectación de las epífisis de los huesos y la hipotonía muscular, entre otras características (4).

La descripción de Boot, médico holandés que ejerció en Dublín, apareció en su libro *Observaciones médicas sobre dolencias desatendidas* en 1649, pero probablemente fue escrita en 1646 (4).



De raschitide sive morbo puerili qui vulgo the rickets dicitur, una de las primeras descripciones del raquitismo y la más detallada (1650).



Francis Glisson (1597?-1677).

Aunque, la exposición de Glisson es la más larga y detallada (4,7). Contribuyó a la súbita aparición de casos de raquitismo en las comarcas de Somerset y Dorset entre 1612 y 1620, enfermedad que finalmente se extendió por toda Inglaterra como auténtica epidemia (1,6,9,10). Se cuenta que las calles de aquellas poblaciones se fueron llenando de niños con deformaciones en sus miembros inferiores.

Francis Glisson, profesor de la Universidad de Cambridge, en compañía de George Bate y Assuerus Regemorter, eran integrantes de una comisión del Colegio Médico de Londres. Presentaron en 1650 el libro *De rachitide sive morbo puerili qui vulgo the rickets dicitur, tractatus* (Tratado sobre la enfermedad infantil comúnmente llamada raquitismo), una obra en latín, en la que mostraron causas, manifestaciones y tratamientos de la enfermedad (4,6).

Glisson encontró que el raquitismo aparecía entre los 18 y 24 meses de edad y que no estaba presente en el nacimiento ni antes de los seis meses de vida (1). Describió en los niños raquíticos la deformación de la cabeza, el tórax y la columna; comparó el tórax con la quilla de un barco volteado, y llamó la atención por la quietud y la poca movilidad de las articulaciones de los pacientes (8). También abordó el tratamiento, en donde se trasmitía prácticas del medioevo, con empleo de vejigatorios, extracción de malos

humores, cauterizaciones, ligadura de extremidades para retardar el retorno venoso y entablillado de los miembros para tratar las deformaciones (1).

La última de las descripciones mencionadas, de John Mayow, apareció en su tratado *Concerning rickets* (Acerca del raquitismo), en 1668 (4).

Para Whistler y Glisson la enfermedad era nueva, con pocas décadas de existencia. Apenas con el tiempo en que surgió en Inglaterra, aunque Boot la describió en París (4).

En el siglo XVIII aparecieron los informes clínicos de Duverney (1751) (5, 10) y Büchner (1754) (5, 10) y los primeros estudios monográficos: *Traité des maladies de l'enfance* (Tratamiento de enfermedades infantiles), de J. Comby; *Maladies des enfants* (Enfermedades de los niños), de Hutinel el Tixier; *Le rachitisme et sa pathogénie: actualités médicales et traité de médecine et de thérapeutique* (El raquitismo y su patogenia: actualidad médica y tratado de medicina y terapéutica), de Marfan, y Manual des *maladies de la nutrition* (Manual de enfermedades nutricionales), de Babonneix, en los que se describieron los aspectos clínicos del raquitismo, la deformación del cráneo, de la columna vertebral y de los miembros inferiores (5,10).

Del raquitismo en Francia, escribió el médico galo Thomas Le Vacher de la Feutrie: publicó la obra *Traité du ra-*

kitis, ou l'art de redresser les enfants contrefaits (Tratado de raquitismo, o el arte de enderezar niños contrahechos), en 1772. Para entonces, el raquitismo en las calles de Londres ya no se observaba (11, 12).

Al final del siglo en 1787, los estudios de Cappel, mostraron las características de los huesos de los niños con raquitismo (5,10), y los de Virchow, a mediados del siguiente siglo en 1853, describieron el compromiso en la epífisis de los huesos largos y el de las suturas de los huesos del cráneo (5).

Desde el punto de vista histológico, las primeras descripciones del raquitismo se dieron tras la aparición del microscopio de luz y corresponden a Broca (1852), Ritter Von Rittershain (1863) y Kassowitz (1882) (5,10). Broca consideró la enfermedad como una detención del proceso de osificación normal (5,10). En 1853, los estudios histológicos de Rudolph Virchow, es también de los primeros, equipararon el proceso del raquitismo al de la osteítis parenquimatosa (13).

Heinrich Müller describió en 1858 el crecimiento de los huesos y las curaciones de la lesión raquítica (14), y años después, Christian Georg Schmorl (1861-1932) hizo una descripción del proceso de curación del raquitismo (15).

En la primera mitad del siglo XIX Guérin estableció las alteraciones

del tejido medular, denominado por él esponjioide, como características del raquitismo, y describió los cambios óseos iniciales de la enfermedad y las fases de formación, remodelamiento y eburnación (5, 10). En 1834, Ruzf de Lavison llevó a cabo las primeras descripciones de la anatomía patológica de raquitismo, refiriendo las características del tejido esponjoso de los huesos enfermos (5, 10).

La revolución industrial y el auge del raquitismo

Con la Revolución Industrial iniciada a mediados del siglo XVIII, la población migró a las ciudades, los estilos de vida se transformaron y se desarrollaron nuevas patologías. Los niños mal alimentados, fueron empleados en el trabajo, y privados de la luz solar (16). Se generó hacinamiento y contaminación progresiva de las ciudades, polución que en los países septentrionales afectados por el invierno, condujo a una crítica síntesis de vitamina D (16). El raquitismo se convirtió en flagelo para las clases de menos recursos económicos. La Revolución Industrial hizo aflorar una enfermedad que antes era de “prevalencia más bien anecdótica”, como cuenta el endocrinólogo e historiador Alfredo Jácome Roca (8).

Las manifestaciones del raquitismo no se hicieron esperar en ciudades como Londres, París y Boston (17,

18, 19). La población infantil de las ciudades tenía una alta incidencia de raquitismo frente a una prácticamente ausente en los villorrios (20). Dadas las altas tasas en Londres, durante la Revolución Industrial prevaleció la denominación de “enfermedad de los ingleses”, sobre la de raquitismo (1).

Breve historia sobre el conocimiento químico del hueso

Aunque Johan Gottlieb Gahn, famoso metalúrgico sueco, descubrió que el fosfato cálcico era el mayor componente de los huesos (5, 21), el primer investigador en el análisis químico de los huesos fue Merat-Guillot en 1795 (5, 22). A él siguieron en 1801, A. Fourcroy y L. N. Vauquelin quienes descubrieron la presencia de magnesio (5, 23), y J. Berzelius, quien observó que calcio y fósforo se encontraban en igual proporción (5, 24).

En 1844 Ernst von Bibra (1806-1878), en su libro sobre el análisis de huesos de diversas especies animales, describió la presencia de carbonato, fosfato, magnesio, sulfato, cal y sales de sodio y potasio (5, 25). Bibra también estudió los huesos de niños con raquitismo y de adultos con osteomalacia, concluyendo que tenían mayor proporción de sales orgánicas que inorgánicas a diferencia de los normales. Algunos de sus hallazgos ya los había notado algunos otros investigadores (25).

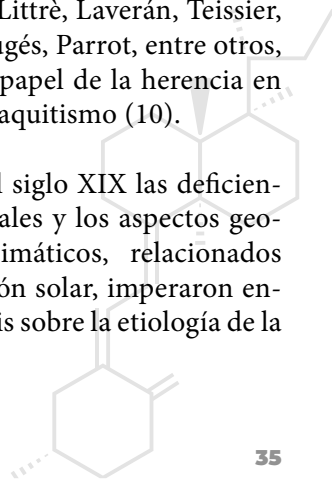
De las teorías a las verdaderas causas del raquitismo

Aunque Heródoto, en el siglo V antes de Cristo, no tuvo conocimiento de una enfermedad llamada raquitismo, sí intuyó que había una relación entre el sol y los huesos. Bien podemos tomar su razonamiento como la manifestación de una hipótesis, que antecedió por muchos siglos al conocimiento, que terminó dando al griego la razón.

Transportémonos ahora a centurias recientes. En el siglo XVII, Francis Glisson consideró que el raquitismo no era congénito, contagioso, sifilítico, ni producto de la herencia (2). Lo relacionó con el clima húmedo (4). En este mismo siglo Daniel Whisler lo asoció con la intemperancia de los padres(4). Además, supuso que era una enfermedad antenatal y debida a la ingestión de cantidades importantes de alcohol por la madre (2).

En los siglos XVII y XVIII los médicos franceses Littrè, Laverán, Teissier, Trousseau, Dugés, Parrot, entre otros, plantearon el papel de la herencia en el origen del raquitismo (10).

Finalizando el siglo XIX las deficiencias nutricionales y los aspectos geográficos y climáticos, relacionados con la radiación solar, imperaron entre las hipótesis sobre la etiología de la enfermedad.



En el decenio de los treinta del siglo XX existió una profusa actividad en torno al esclarecimiento de los enigmas relacionados con el raquitismo, como su variación geográfica y estacional, el papel de la pigmentación cutánea, la influencia de la dieta y las radiaciones solares (5).

La hipótesis nutricional

Desde el siglo XVIII se empezaron a postular los factores nutricionales en el origen de la enfermedad. La pobreza y las deficiencias nutricionales e higiénicas explicaban hace un siglo el raquitismo.

Gerard Van Swieten (1700-1772), médico neerlandés de la primera escuela de Viena, atribuyó el raquitismo a “la acidez de los alimentos” (5,10). En 1772, Levacher de la Feutrie, lo asoció a una “alimentación deficiente” (12). Petit (1741) lo inculpó al destete prematuro (10).

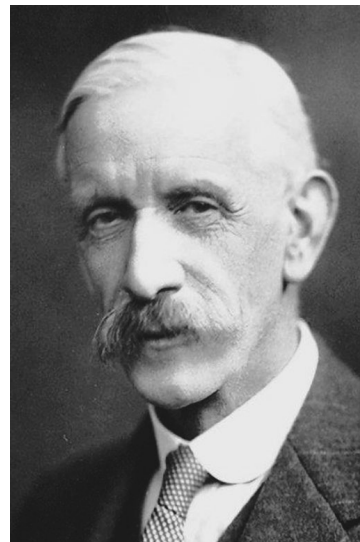
En 1842, Charles Chossat (1796-1875) investigó en las palomas el efecto de la alimentación sobre el esqueleto: sus huesos comenzaron a enrarecerse cuando se les restringió y se les sometió a una dieta de trigo, no siendo así, cuando se les administró carbonato de calcio (26).

A. Schoepf Merei, pediatra húngaro, defendió en el siglo XIX (1850) el origen nutricional del raquitismo en Inglaterra (27). Por esta época la etio-

logía alimenticia también fue defendida por Guérin, Trousseau, y Roloff, quienes consideraron el raquitismo como producto de una alimentación viciosa, de una insuficiente digestión o una alteración en la asimilación de las sales calcáreas (5, 10, 26).

Armand Trousseau (1801-1867) planteó en Francia, en 1861, la posibilidad de que el raquitismo fuera causado por una dieta insuficiente asociada a la carencia de exposición solar (5).

W. B. Cheadle en 1888, como Robert Hutchinson en 1907, consideraron que el raquitismo se debía a deficiencias de la dieta. No de cantidad sino de calidad, con grasa animal insuficiente por la terminación precoz de la lactancia (28, 29).



*Frederick Gowland Hopkins
(1861-1947).*

El nombre de Frederick Gowland Hopkins (1861-1947) es referencia obligada cuando de aspectos nutricionales y raquitismo se trata. Este destacado bioquímico británico descubrió entre 1906 y 1912 que las ratas sometidas a una dieta, con todas las sustancias necesarias para la nutrición detenían su crecimiento, el que se reanudaba al administrarles diariamente leche fresca. Por tanto, habría en los alimentos, sustancias desconocidas, pero indispensables para su desarrollo. Hopkins las denominó “factores accesorios de la alimentación” (8). Desde 1912 comenzó a interesarse en estos factores de las dietas normales diferentes a los carbohidratos, grasas y proteínas (5, 30, 31). Fueron sustancias lúcidamente previstas en sus trabajos y cuya existencia fue plenamente confirmada más adelante, se les denominaron vitaminas (5, 30, 31).

Frederick Hopkins estudió el escorbuto y el raquitismo, los relacionó con alguna deficiencia de nutrientes en la dieta, y publicó en 1906 *The analyst and the medical man* (El analista y el médico) y en 1912 *Feeding experiments illustrating the importance of accessory food factor in normal dietaries* (Experimentos en la alimentación que ilustran la importancia del factor alimentario accesorio en las dietas normales) (5, 30). Sus aportes al conocimiento de las sustancias lo llevaron a obtener en 1929 el premio Nobel de fisiología y medicina (32).

En este campo debe destacarse el trabajo de los investigadores de la Universidad Johns Hopkins, particularmente Elmer Verner McCollum, dedicado a la investigación nutricional, quienes se unieron Hopkins, y los expertos en histología del hueso Edward Park y Paul Shipley (33-35).

Ellos, mediante dietas pobres en vitamina A soluble en grasa y calcio, indujeron en las ratas cambios clínicos y esqueléticos semejantes a los observados en niños raquíticos. Sugirieron que la causa de la enfermedad, era la deficiencia de calcio y vitamina A soluble en grasa y postularon la dieta inadecuada como factor etiológico (33-35). También observaron el efecto en las ratas del aceite del hígado de bacalao, y comprobaron que inducía la curación en pocos días (5). En el curso de los experimentos el grupo de McCollum, desarrolló una prueba biológica, el *line test* del Johns Hopkins, para la medición del depósito de calcio en el cartílago, que permitió detectar la cantidad de vitamina D en los alimentos (33, 35, 37). Estas investigaciones concluyeron con el descubrimiento de la vitamina D, que es narrada en un apartado posterior.

La hipótesis solar

La relación del sol y los huesos cuenta con antecedentes muy antiguos. Por ejemplo, el ya mencionado del historiador griego del siglo V a.C. Heródoto, quien descubrió en los campos de

batalla de las guerras médicas que los cráneos de los cadáveres persas eran más frágiles y porosos que los de los egipcios, y lo atribuyó a la exposición al sol, dado que los egipcios permanecían descubiertos mientras los persas utilizaban turbante (38).

Jedrzej Śniadecki, biólogo, médico, químico, filósofo y escritor polaco, tras observar que los niños que vivían en áreas rurales tenían menos raquitismo que los niños de la ciudad de Varsovia. Postuló en 1822, el déficit de radiaciones solares como responsable de su descubrimiento y atribuyó a la luz solar el valor preventivo y curativo de la enfermedad (39,40). Su observación pasó desapercibida, como también la de D. Schutte (1824), quien destacó el valor del aceite del hígado de bacalao para tratar el raquitismo (1). Un siglo después la historia demostró que sus conceptos merecían todo el reconocimiento.

Los trabajos de Theobald A. Palm y August Hirsch a finales del siglo XIX, establecieron que estadísticamente había menos casos de raquitismo en los países del sur, muy asoleados, en comparación con los del norte (4, 41). El inglés Palm se concentró en el sol, mientras el alemán Hirsch concibió un mapa con las zonas de prevalencia del raquitismo que tomaba en cuenta la población y calidad del aire y del suelo (41).

En 1886, Hirsch asoció el clima con el raquitismo y consideró que la en-

fermedad era propia del clima frío y húmedo, como el de Alemania, Inglaterra y el norte de Italia, y que no se observaba en el trópico ni en climas subtropicales (42). Palm, misionero médico, entrevió la influencia de las radiaciones solares en la nutrición y la salud. Descubrió en 1890, que la luz del sol era importante en la prevención del raquitismo nutricional e introdujo el concepto “Chemistry of light” sugiriendo que la ausencia de tales radiaciones eran un factor etiológico del raquitismo (43). Comparó la prevalencia del raquitismo en urbes del norte de Europa con las de Japón y países tropicales (43).

Observó que, protegidos por los rayos solares del trópico, los niños de estas latitudes tenían menos riesgo de sufrir raquitismo que los niños de Gran Bretaña. Propuso, entonces los baños de sol de forma sistemática para prevenir o tratar la enfermedad (41, 43).

Publicó *The geographic distribution and etiology of rickets* (La distribución geográfica y la etiología del raquitismo), con observaciones sobre el raquitismo en niños pobres de ciudades chinas, indias y japonesas, frente a infantes de clase media y pobres de ciudades industrializadas de las Islas Británicas. Encontró que el raquitismo era raro en las primeras y frecuente en las segundas. Concluyó, como lo había hecho Śniadecki, que en la luz solar se encontraba la explicación y recomendó los baños de sol para pre-

venir como para curar el raquitismo (39). Sus trabajos contribuyeron de forma importante al desarrollo de la fotobiología (41). Comprobando la tesis de Palm, en 1913, J. Raczynski, evidenció que un cachorro expuesto durante 6 semanas al sol, tenía más fósforo y calcio en los huesos que uno mantenido en la oscuridad (41).

En 1919, Karl Huldschinsky reconoció en Berlín que los niños expuestos tres veces a la semana por lapsos de una hora a los rayos ultravioleta, emitidos por una lámpara de cuarzo con vapor mercurial, mostraban en los rayos X un importante aumento en la mineralización de los huesos. Por el contrario, los no expuestos mostraban apenas una leve mejoría o no revelaban curación (39).

El estadounidense Elmer Verner McCollum (1879-1967), profesor emérito de bioquímica de la universidad Johns Hopkins y sus colaboradores demostraron en 1921 que las ratas podían desarrollar el raquitismo, pese a recibir una dieta rica en calcio y fósforo, luego carente de otros factores (44-47). Poco faltaba a este grupo para su gran descubrimiento.

Hace una centuria (1922), Lawson Dick insistió nuevamente en la teoría solar. Afirmó que la ausencia de radiaciones solares, aire fresco y ejercicio eran los factores etiológicos relacionados con el raquitismo (1, 48). Por estos mismos años, el grupo de

Alwyn Max Pappenheimer (1877-1955) con Alfred F. Hess (1875-1933) y L. J. Unger, observó que ratas expuestas al sol varios minutos al día no presentaban síntomas de raquitismo, comparadas con ratas control que no recibieron la luz solar. Además, las ratas alimentadas con fosfato de potasio superaron los efectos de la dieta raquítica (49, 50).

Pappenheimer, patólogo de la Universidad de Columbia, había observado que a pesar de una dieta rica en calcio y baja en fósforo las ratas desarrollaban raquitismo. Hallazgo que llevó a las investigaciones con Hess y Unger, que demostraron el papel preventivo de los rayos solares (5, 49). La investigación publicada en 1922 hizo parte de los trabajos que les permitieron a Hess y Unger demostrar que niños raquíticos se podían curar de la enfermedad con solo exponerlos a la luz solar (49, 50). En 1921 A. F. Hess y L. J. Unger habían publicado en JAMA el artículo *Cure of infantile rickets by sunlight* (Cura del raquitismo infantil por la luz del sol) (4, 39), después de observar la mejoría radiológica de siete niños raquíticos de un hospital de Nueva York, tras exponerse regularmente a la luz solar (39). Consideraron la radiación ultravioleta como “remedio infalible” contra el raquitismo (39).

En 1923 Margatet Hume y Henderson Smith publicaron en *The Biochemical Journal* *The effect of air, which*

has been exposed to the radiations of the mercury-vapour quartz lamp, in promoting to growth of rats, fed on a diet deficient in fatsoluble vitamins (El efecto del aire, que ha sido expuesto a las radiaciones de la lámpara de cuarzo de vapor de mercurio, para promover el crecimiento de ratas alimentadas con una dieta deficiente en vitaminas liposolubles). Investigación en la que dedujeron que el aire irradiado contenía algún elemento que prevenía el raquitismo en las ratas. Tiempo después, observaron que lo que ocasionaba el cambio antirraquítico no era la irradiación del aire sino la comida (16).

En este mismo año, Harry Goldblatt patólogo estadounidense, en compañía de Katherine Soames descubrió en estudios experimentales que la luz ultravioleta, al actuar sobre hígados extraídos provocaba la producción de vitamina D (51, 52). En el interesante experimento tomaron ratas sometidas a dieta raquítica e irradiaron con luz ultravioleta sus hígados extirpados. Encontraron que cuando se alimentaba a otras ratas con tejido irradiado molido, había remisión de la deficiencia de vitamina D (53, 52). También identificaron un precursor de la vitamina D en la piel (51, 52). Descubrieron que la exposición a la luz solar o ultravioleta del 7-dehidrocolesterol, precursor cutáneo de la vitamina D, llevaba a la producción de una sustancia equivalente a la vitamina liposoluble (53).

Experiencias similares tuvieron Alfred Fabian Hess y Mildred Weinstock (1925), quienes encontraron que la administración a ratas de pedazos de piel irradiada prevenía o curaba el raquitismo (1A). También, Black (1925) quien con Harry Steenbock observaron que comida sometida a la acción de la luz ultravioleta adquiría propiedades antirraquíticas (8)

Nuevos trabajos, como los de E. M. Hume y H. H. Smith (1924) y E. Nelson (1925) corroboraron la importancia de la luz ultravioleta en la síntesis del factor antirraquítico. En ellos, se confirmó la ausencia de raquitismo en grupos irradiados con luz ultravioleta, la aparición de la enfermedad ante la falta de irradiación, y más sorprendentemente aún, la manifestación de una sustancia antirraquítica con la radiación de los excrementos, los que mantuvieron saludables a las ratas que los consumieron (54-58). En 1924, los investigadores de la Universidad de Yale, I. N. Kugelmans e I. McQuarrie, también dieron a conocer sus resultados con la irradiación con luz ultravioleta de sustancias, como el aceite de hígado de bacalao, la yema del huevo y la bilis, que curaban el raquitismo (59).

La conclusión de todos estos estudios fue que los esteroides irradiados producían un compuesto semejante al que contenía el aceite de hígado de bacalao (16). El descubrimiento llevó a Steenbock a obtener la patente para

la irradiación de los alimentos para producir vitamina D y prevenir el raquitismo (16).

Otras hipótesis

En el entre siglo XVIII-XIX, A. Fourcroy, Lehmann y Marchand formularon la “teoría tóxica” argumentada tras encontrar en la orina de pacientes con raquitismo cantidades de fosfato de cal mayores que las consideradas normales (5).

John Snow, reconocido médico inglés, por quien se popularizó el uso del cloroformo en los partos tras administrarlo a la reina Victoria en el nacimiento de su octavo hijo, fue el padre de la epidemiología moderna, e inscribió su nombre en la historia del raquitismo. Estudió el raquitismo ocasionado por la adulteración del pan, que se dio en Londres desde 1839. Examinó las deformidades raquílicas en menores de cuatro años y demostró que los niños alimentados con pan adulterado con sales de aluminio sufrían de la enfermedad, mientras no era así los nutridos con pan no adulterado (60).

Más de un siglo después en 1960, W. L. Bloom y D. Flinchum dieron explicación a las observaciones de Snow. Publicaron en JAMA *Osteomalacia with pseudofractures caused by the ingestion of aluminium hydroxide* (Osteomalacia con pseudofracturas causadas por ingestión de hidróxido de aluminio). Investigación que mostró

que las sales de aluminio, presentes en los antiácidos e ingeridas rutinariamente inducían osteomalacia hipofosfatémica (61). En el pan adulterado las sales de aluminio formaban con el fósforo, fosfato de aluminio insoluble, que inhibía la absorción del fósforo dietético, necesario para la formación del fosfato de calcio de los huesos (1).

Una mirada a la osteomalacia

La deficiencia de calcio, que en los niños afecta los huesos en crecimiento produciendo raquitismo, en el adulto afecta los huesos formados produciendo osteomalacia. En la osteomalacia hay disminución de la mineralización de la matriz ósea, en el raquitismo, además del trastorno de mineralización, se afecta el cartílago de crecimiento. Más que la carencia de calcio en la dieta, su causa radica en la deficiencia de vitamina D.

En los párrafos siguientes abordaremos brevemente algunos aspectos relacionados con su historia, la que en buena parte se conoce gracias a la recopilación de la tesis de René François Meslay, de 1896, *Contribution à l'étude anatomo-clinique de l'ostéomalacie* (Contribución al estudio anatomoclínico de la osteomalacia) (62,63).

Los frágiles huesos de Salith, paciente del siglo VI, descritos por el árabe Reiske, son una de las primeras observaciones hechas sobre la enfermedad

(5, 63). Escribió Reiske: “los huesos eran tan suaves que se vio obligado a estar continuamente en cama”(5, 63).

Aunque fue Lambert, en el siglo XVII, a quien correspondieron los primeros informes médicos (5, 63). *El Journal des Savants* describió en 1752 como frágiles y deformados los huesos de los pacientes (5).

Las hipótesis sobre la osteomalacia la atribuyeron en aquel siglo al sexo femenino. Conradi en 1796 la consideró una enfermedad propia de la mujer, inclusive con origen en el puerperio, afirmaron Duncan y Stein en 1783 (5, 63). Esta última concepción, defendida por Lobstein (1833) y Weidmann y Collineau (1835), prevaleció durante la primera mitad del siglo XIX (5). En la segunda mitad, fue desplazada por teorías tróficas, glandulares, alimenticias y ambientales (5, 63).

En 1859, Colinneau consideró como causa de la osteomalacia el aumento de la excreción de sales de calcio (63). Medio siglo después, Marquis de Caporali y Dauplais determinaron que en la osteomalacia se presentaba un balance negativo de las sales de calcio (63).

Varios ácidos fueron relacionados con la aparición de la enfermedad: el láctico (Bouchard); el acético (Comby, 1885); el oxálico (Zuntz) y el carbónico (Rindfleisch) (63). W. Ogleo (1871) expuso una teoría nerviosa, conside-

ró a la osteomalacia como un defecto trófico del tejido. Una teoría infecciosa también fue tenida en cuenta. Defendida por Zumm (1886), Birsch, Fehling, Furstenberg, Henning y Pêtrone, entre otros investigadores(5). Para Hanot se trataba de un síndrome de remodelamiento óseo, para León Bernard una osteopatía (63).

Otro aspecto interesante en esta historia fueron los intentos por diferenciar el raquitismo de la osteomalacia. En 1772, Thomas Levacher de la Feutrie sugirió la distinción entre el raquitismo de los niños y la osteomalacia de los adultos (5). Los estudios de Lobstein (1833) procuraron diferenciar el raquitismo de la osteomalacia, con base en el examen de los huesos. Este investigador concluyó que cualquiera que fuera el grado de ablandamiento de los huesos de los niños raquíticos, no se podía confundir con la osteomalacia (5, 63). Beylard, Gübler, Jules Guérin, Laségue, Stanski y Trousseau compartían la misma opinión (5, 63).

Charcot y Vulpian, en 1863, se refirieron a la osteomalacia senil, describiendo rarefacción del tejido óseo en columna vertebral, costillas y pelvis. Desde entonces, y hasta adelantado el siglo XX, osteoporosis y osteomalacia se consideraron expresiones sinónimas (64). En 1885, Pommer describió la osteomalacia del adulto antes de que se establecieran adecuadamente sus características clínicas (65).

En 1874 se empezaron a realizar los primeros estudios de patología de la osteomalacia. La descripción de las manifestaciones de la osteomalacia se le atribuyen a Collineau y a Dauplais (5, 63). Ellos describieron la reducción de la estatura y la deformación de la columna vertebral. Collineau (63) describió la deformación del sacro, las ramas del pubis, el encorvamiento en los huesos largos y el compromiso del cráneo (5, 63) .

Con la implementación de los exámenes de laboratorio, a finales del siglo XIX, apareció la determinación del pH sanguíneo. Aunque su alteración se alcanzó a postular como causa de la enfermedad, no hubo argumento convincente sobre cuál de los dos, el ácido o el alcalino, era el involucrado (63).

Fueron estudiados oxalatos, carbonatos, fosfatos, magnesio y fósforo, en la orina (63). L. Spillmann y M. Perrin observaron una disminución masiva de sales en la orina (63).

Tras la introducción de los rayos X en la investigación y diagnóstico de la enfermedad, Spillmann y M. Perrin (5, 63) describirán los estudios de De Sarvonat, Rebattu y Cluzet que mostraban la reducción del hueso cortical, el incremento de la médula ósea, la deformación de los huesos largos y el compromiso de la epífisis de los huesos (5, 63). En 1896, Meslay propuso clasificar la osteomalacia en

infantil, senil, masculina, femenina y formas frustras (5, 63).

No debe terminar este apartado sin unas líneas sobre la confusión que en alguna época existió entre la osteoporosis y la osteomalacia. En el siglo XIX no había claridad sobre las diferencias existentes entre la osteoporosis, el raquitismo y la osteomalacia, por tal motivo se creyó que eran grados de una misma enfermedad. Inclusive adentrado el siglo XX, osteoporosis y osteomalacia fueron expresiones equivalentes (66). La primera diferenciación, en 1885, provino de G. Pommer, quien afirmó que en el raquitismo y la osteomalacia había en defecto en la mineralización del hueso, mientras en la osteoporosis existía una deficiencia de tejido óseo sin alteración en el contenido mineral. En la década siguiente (1898) W. Stoeltzner y S. Miwa demostraron que en los animales la deficiencia de calcio causaba osteoporosis, pero no osteomalacia (66).

Aspectos históricos del tratamiento

Las creencias sobre el origen del raquitismo influyeron inicialmente en el tratamiento de la enfermedad. En el siglo XVII los hígados de cuervos y los de rana fueron usados respectivamente por Daniel Whistler y Francis Glisson para tratar el raquitismo(4). En 1872, tras observar G. Wegner, cambios en las epífisis de los huesos

largos de suicidas que utilizaron fósforo blanco, lo utilizó en animales demostrando la producción de hueso nuevo (5, 68). Estas experiencias llevaron a M. Kassowitz, en 1884, a proponerlo en el tratamiento del raquitismo infantil (5, 69).

El uso del aceite de pescado en medicina es muy antiguo, existen referencias desde Hipócrates. Lo utilizaron, entre otros, griegos, romanos ingleses y escoceses (1). A finales del siglo XVIII se convirtió más en un remedio popular que en un tratamiento formulado por los médicos. Fue hasta 1841, en Gran Bretaña cuando volvió a ser prescrito (1).

Se había utilizado el aceite de bacalao en el tratamiento de la tuberculosis y del reumatismo, en 1824, D. Scheutte en Alemania, fue de los primeros en reconocer su utilidad en el raquitismo. Armand Trousseau, del *L'hotel Dieu de París*, quien consideraba que el raquitismo era debido a una dieta deficiente y carencia de sol, introdujo el aceite de bacalao en el tratamiento de la enfermedad a mediados del siglo XIX (5, 10, 70).

A favor del hígado de bacalao escribió Sir John Bland Sutton, en Londres en 1889: “Cabe mencionar que algunos cachorros desvencijados, que manifestaron temprano signos de raquitismo, fueron alimentados rápidamente con polvo de huesos y aceite de hígado de bacalao, se recuperaron bien y

estaban vivos y activos, y sin signos de parálisis dos años después” (4).

En 1917, Alfred F. Hess y L. J. Unger en su trabajo *Terapia profiláctica para el raquitismo en una comunidad negra*, publicado en el *Journal of the American Medical Association* demostraron el poder curativo del aceite de hígado de bacalao en niños (4).

En este siglo creció el número de partidarios del aceite de bacalao entre los hombres de ciencia, basta mencionar los nombres de Edward Mellanby, Von Pirquet y Elmer V. McCollum, entre otros (5).

La aparición de los rayos X permitió determinar el efecto del tratamiento en la calcificación de los huesos (35). En 1921, Edward Park y Frederick Gowland Hopkins demostraron la mejoría radiológica del raquitismo inducida con el uso del aceite de hígado de bacalao (5).

Como medida epidemiológica, desde la cuarta década del siglo XX se comenzó a utilizar ampliamente el aceite de hígado de bacalao para la prevención y tratamiento del raquitismo (1).

Entre 1912 y 1922 J. Raczynski, K. Huldschinsky y H. Chick informaron el beneficio terapéutico de la luz solar y de la luz artificial ultravioleta (5, 71-74). En 1919, K. Huldschinski recomendó el tratamiento con luz ul-

travioleta, tras utilizar luz producida artificialmente en niños que mejoraron con la exposición (4).

Investigaciones combinando los efectos del aceite de bacalao y la luz solar en el raquitismo, también se llevaron a cabo. En 1922, Harriette Chick y colaboradores estudiaron el raquitismo en Viena. Conformaron dos grupos de niños, uno bajo techo y otro expuesto al medio ambiente (5, 71). El primero se dividió a su vez en uno que recibió dieta normal y otro que recibió, además del hígado de bacalao. El grupo de este último suplemento se curó clínica y radiológicamente (5, 71). Del grupo expuesto al medio ambiente, unos niños permanecieron cubiertos y otros expuestos al sol. Estos últimos mejoraron, pero no los primeros. Se demostró que la exposición a la luz solar y el aceite de hígado de bacalao podían curar el raquitismo (4).

Así como el grueso del raquitismo fue de fácil manejo, aún con la disponibilidad de la vitamina hubo un tipo de raquitismo que no respondió a ella. Fuller Albright (1900-1969), investigador de la Universidad de Harvard y el Massachusetts General Hospital, quien describió la mayor parte de las osteopatías metabólicas y estableció sus mecanismos fisiopatológicos, describió en un artículo de 1937 el raquitismo resistente a la vitamina D (5, 75, 76). Fue el caso de un paciente estudiado desde el año de edad y hasta los 16 –razón, por la que el descu-

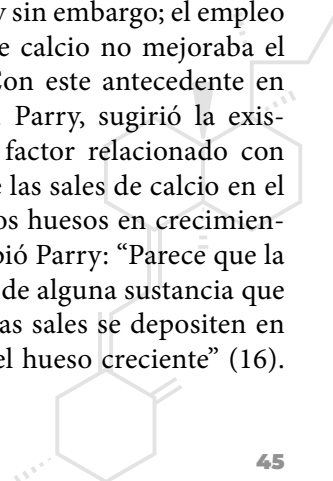
brimiento se refiere en ocasiones anterior a 1937–, que requirió altísimas dosis de la vitamina D en el intento de controlar la enfermedad (1, 77).

De los tratamientos basados en la exposición solar y el aceite de bacalao, se pasó, gracias al avance de la ciencia, a la producción de compuestos como el ergosterol, el calcitriol y multitud de análogos con numerosas indicaciones, que rebasaron la del raquitismo, que el lector irá encontrando en este capítulo bajo los títulos de los precursores a la vitamina activa, la aparición de los análogos y sus usos terapéuticos, calcitriol e inmunidad y hormona D y cáncer.

LA VITAMINA D EN LA HISTORIA

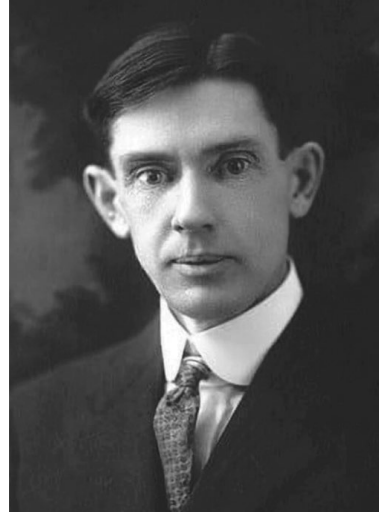
El descubrimiento de la vitamina D

Desde finales del siglo XIX se aceptaba que los huesos de los niños raquícticos tenían un contenido bajo de calcio y fósforo, y sin embargo; el empleo de las sales de calcio no mejoraba el raquitismo. Con este antecedente en 1872, John S. Parry, sugirió la existencia de un factor relacionado con el depósito de las sales de calcio en el cartílago de los huesos en crecimiento (78). Escribió Parry: “Parece que la sangre carece de alguna sustancia que permita que las sales se depositen en el cartílago del hueso creciente” (16).





Edward Mellanby
(1884-1955)



Elmer Verner McCollum
(1879-1967)

En un inicio se creyó que tal principio era la vitamina A. En 1922, Elmer Verner McCollum habría de identificarlo (16).

Al final de la segunda década del siglo XX un interesante experimento dietético llevado a cabo con perros estableció de manera contundente que el raquitismo era ocasionado por la deficiencia de un factor en la dieta. En 1919, Sir Edward Mellanby (1884-1955), médico británico, indujo el raquitismo en cachorros de perro y luego les administró hígado de bacalao, con el cual revirtió en efecto (5, 32, 67, 79-82).

En 1918, Mellanby se encontraba abstraído en un estudio de raquitismo en perros, alimentándolos exclusivamente con una avena escocesa

(8). Los perros que inadvertidamente ocupaban cuartos oscuros, lejos de la luz solar, desarrollaron raquitismo (8). Con la intención de curarlos se les introdujo varias dietas grasas, siéndole particularmente útil una con aceite de hígado de bacalao (8).

Mellanby ideó cuatro dietas con alimentos naturales: leche, arroz, cloruro de sodio, aceite de linaza, levadura (con vitamina antiberiberi), jugo de naranja, potaje y pan. Todas indujeron el raquitismo, pero aquella con vitamina antiberiberi, lo hizo más tardíamente. Posteriormente, analizó la dieta y separó los alimentos que consideró que prevenían el raquitismo: aceite de hígado de bacalao, aceite de oliva, aceite de maní, aceite de semillas de algodón, carne, extractos de malta leche, manteca de cerdo, man-

tequilla y sebo (5). Aunque sus experimentos indicaban que los alimentos que evitaban el raquitismo contenían vitamina A, soluble en grasa, y tenían acción antiberiberi y antiescorbútica(5), planteó la existencia de un factor más dietético y soluble en la grasa (4, 5). Lo que estaba fuera de toda duda era la recomendación de usar el aceite de hígado de bacalao para prevenir el raquitismo (8).

En 1921, escribió Mellanby: “*The action of fats in rickets is due to a vitamin or accessory food factor which they contain, probably identical with the soluble vitamin*” (La acción de las grasas en el raquitismo se debe a una vitamina o factor alimentario accesorio que contienen, probablemente idéntico a la vitamina soluble) (67). Y señaló: “Existe una considerable evidencia de que el factor soluble A y el factor antirraquítico son idénticos”, no obstante, indicó que se requería más trabajo para aclararlo (5). Mellanby, precursor de la medicina experimental en animales, tuvo uno de sus primeros experimentos (5).

Aunque se creyó que la actividad antirraquítica era debida a la vitamina A, Frederick Hopkins consideró que se trataba de otro elemento. Elmer Verner McCollum, profesor de bioquímica de las universidades de Wisconsin y Johns Hopkins, descubridor de las vitaminas A y B con Marguerite Davis (83), aceptó su hipótesis. Por ello, consideró que la propiedad antirra-

quítica del aceite de hígado de bacalao se conservaría al oxidarlo (5).

McCollum demostró en 1922, el factor antirraquítico presente en el hígado de bacalao. Valiéndose del *line test*, descrito por su grupo, McCollum y sus colaboradores descubrieron que la propiedad antixerofáltmica del aceite de hígado de bacalao –debida a la vitamina A– se había perdido al calentar y airear el aceite. Oxidado y destruida la vitamina A, ya no sirvió para sanar la ceguera crepuscular, pero conservó la capacidad de depositar calcio en el cartílago de las ratas y continuó curando el raquitismo (8, 32-35, 79-81, 84). Habían descubierto un segundo factor soluble en grasa, esencial para la calcificación de los huesos y diferente a la vitamina A.

Esta sustancia antirraquítica fue la cuarta dentro de la secuencia en el descubrimiento de las vitaminas por tal motivo, le correspondió la letra D (33, 81). Era el factor adicional sospechado por Mellanby en su artículo Estudios sobre el raquitismo experimental; y demostración experimental de la existencia de una vitamina que favorece el depósito de calcio, publicado en 1922 en el *Journal of Biological Chemistry*, que sugería la existencia de una vitamina que promovía “la disposición del calcio” (4).

Las publicaciones de Mellanby y McCollum que dieron noticia de estos descubrimientos fueron *An experi-*

mental investigation on rickets (Una investigación experimental sobre el raquitismo, Lancet. 1919) y *Discussion on the importance of accessory food factors (vitamines) in the feeding of infants* (Discusión sobre la importancia de los factores alimentarios accesorios (vitaminas) en la alimentación de los niños, *Actas de la Royal Society of Medicine*, 1920), de Mellanby, y *Studies on experimental rickets. An experimental demonstration of the existence of a vitamin which promotes calcium deposition* (Estudios sobre el raquitismo experimental. Una demostración experimental de la existencia de una vitamina que promueve la deposición de calcio, *Journal of Biological Chemistry*, 1922), de McCollum y colaboradores (84-86).

De los precursores a la vitamina activa

En los siguientes 20 años del descubrimiento de la sustancia antirraquítica o vitamina D los esfuerzos se encaminaron al conocimiento de su estructura. Recordemos algunos de los acontecimientos.

En 1925, Rosenheim y Webster descubrieron que la radiación del colesterol lo transformaba en ergosterol, nombre derivado del aceite del ergot, del que provenía la sustancia utilizada (5, 35). Alfred Hess, M. Weinstock y Helman (1925), Schultz y Morse (1925), y Schlutz y Ziegler (1926) (35) también

experimentaron con la radiación del colesterol y su transformación en ergosterol (35).

En 1927, Rosenheim y Webster e independientemente Windaus y Hess, anunciaron la identificación del ergosterol como provitamina D (35). No tardaron las compañías farmacéuticas en obtener licencias para su producción (87). La primera fue para Quaker Oats en febrero de 1927, para fabricar cereales enriquecidos. También la obtuvieron Abbott, Mead Johnson, Parke Davis, Squibb y Winthrop para fabricar ergosterol irradiado (87). Viostero® fue el primer nombre conocido (87).



Adolf Otto Reinhold Windaus
(1876-1959)

En 1931, A. Windaus en Göttingen presentó la estructura química de la vitamina D (75) y obtuvo mediante la irradiación del ergosterol la vitamina

D cristalizada. Fue la primera vez en que se aisló una vitamina en forma pura (88). De esta misma época es el descubrimiento del grupo dirigido por él, que permitió conocer que la vitamina D2 (ergocalciferol) es producida por la irradiación ultravioleta del ergosterol, y la vitamina D3 por la radiación ultravioleta del 7-dehidrocolesterol (1, 87, 89-91). El ergosterol, encontrado en forma natural en hongos y levaduras fue la primera vitamina D fotosintetizada, usada para la fortificación de los alimentos. En la campaña de salud pública para erradicar el raquitismo en la década de los 30 de ese siglo el ergosterol irradiado de la levadura se usó como fuente de vitamina D (87).

También en 1931, F. A. Askew, R. B. Bourdillon, H. M. Brucer, G. C. Jenkins y T. A. Webster se concentraron en el análisis de la estructura química de la vitamina D2 (92), mientras el grupo de Windaus en la D2 y D3(5,89,90). Adolf Otto Reinhold Windaus (1876-1959), quien había recibido en 1928 el premio Nobel de química por su trabajo sobre la constitución de los esteroides y su relación con las vitaminas, estudió la estructura de la D2, y conjuntamente con F. Schenck, realizó otros sobre la vitamina D3 (88-90, 93).

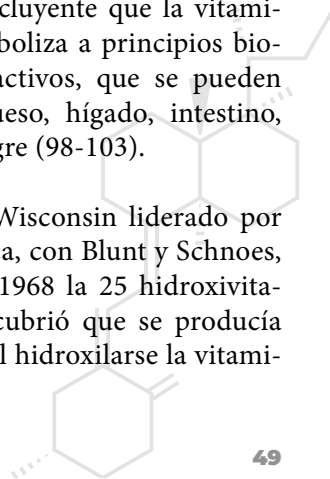
El ergosterol esta presente solamente en plantas y hongos, debió buscarse otro precursor en animales. Fue J. Waddell, en 1934, quien demostró

que el precursor existente en el aceite de hígado de bacalao era diferente del ergosterol (87). Windaus y F. Bock lo identificaron en la piel animal era el 7-dehidrocolesterol, molécula que irradiada se convertía en factor antirraquítico fotosintetizado en piel y alimentos de origen animal, que pasó a conocerse como vitamina D3 o colecalciferol (87).

En 1955 Egon Kodicek (1908-1982) y sus colaboradores aislaron la vitamina D2(5,94,95). No fue hasta 1969 cuando la vitamina D3 fue aislada y sintetizada por Blunt y DeLuca(16).

En los años 30 del siglo XX Windaus como Schenck habían considerado que la acción de la vitamina D se daba sin previa modificación en el organismo, sin embargo; en el primer lustro de los años 50 E. M. Cruickshank y E. Kodicek expusieron la necesidad de un metabolismo anterior (91, 94, 96, 97). Diversos investigadores, como W. J. Blunt, H. F. DeLuca, J. Lund, A. W. Norman, P. F. Neville, W. Snellgrove y M. Weller, con estudios llevados a cabo entre 1963 y 1968, demostraron de forma concluyente que la vitamina D se metaboliza a principios biológicamente activos, que se pueden detectar en hueso, hígado, intestino, riñones y sangre (98-103).

El grupo de Wisconsin liderado por Hector DeLuca, con Blunt y Schnoes, identificó en 1968 la 25 hidroxivitamina D. Descubrió que se producía en el hígado al hidroxilarse la vitami-



na D en el carbono 25 (75, 104, 105, 107). El grupo de Kodicek también descubrió la 25 hidroxivitamina D o calcidiol, obtenido por una enzima microsomal, la 25-hidroxilasa (111). Dos años después, Egon Kodicek y David R. Fraser (grupo de Cambridge) demostraron la existencia de un segundo metabolito producido en el riñón (1). En 1971 los grupos de Cambridge, Riverside-Los Ángeles y Wisconsin determinaron que este metabolito se producía en el riñón como resultaba de la hidroxilación de la 25 hidroxivitamina D3 a 1,25 hidroxivitamina D3 o calcitriol por acción de la 1 α hidroxilasa (108-110).

El descubrimiento del Calcitriol

En 1971, tres grupos de investigadores y con intervalo de pocas semanas, dieron a conocer el descubrimiento del calcitriol: Anthony W. Norman, Hector DeLuca y D. E. M. Lawson (75, 111, 112). Señalaron que la 25-hidroxivitamina D3 debía ser hidroxilada en las células renales antes de actuar. Todos coincidieron en que la 1, 25(OH)2D3 era el principio activo de la vitamina D (1, 75, 113, 114). Los tres grupos dieron a conocer en ese año sus observaciones: el de Cambridge, con D. E. M. Lawson, David R. Fraser, Egon Kodicek, H. R. Morris y D. H. Williams, publicaron *Identification of 1,25 dihydroxycholecalciferol, a new kidney hormone controlling calcium metabolism* (Identificación



Hector Floyd DeLuca
(1930)

de 1,25 dihidroxicolecalciferol, una nueva hormona renal que controla el metabolismo del calcio); el de Wisconsin, con Michael F. Holick, H. K. Schnoes y F. DeLuca, *Identification of 1,25-dihydroxycholecalciferol, a form of vitamin D3 metabolically active in the intestine* (1,25-dihidroxicolecalciferol, una forma metabólicamente activa de vitamina D3 en el intestino), y el de Riverside-Los Ángeles, con A. W. Norman, J. F. Mytle, R. J. Midgerr, H. G. Nowicki, V. Williams y G. Popjak, *1,25-dihydroxycholecalciferol: Identification of the proposed active form of vitamin D3 in the intestine* (1,25-dihidroxicolecalciferol: identificación de la forma activa de vitamina D3 en el intestino) (111, 112). En experimentos con pollos Norman estudió el transporte de calcio intestinal mediante el empleo de vitamina D marcada con tritio. Fue así como, encontró un me-

tabolito que denominó 4B y más tarde identificado como $1\alpha, 25(\text{OH})_2 \text{D}_3$ o calcitriol (75).

Nueva evidencia se presentó con los experimentos en ratas nefrectomizadas deficientes en vitamina D, que demostraron que el calcitriol era el compuesto metabólico final de la vitamina D. Dado que, no respondieron a dosis fisiológicas de calcidiol, pero sí a dosis de calcitriol. Ese fue el aporte que en 1972 dieron de los investigadores I. T. Boyle y Michael F. Holick (106,115).

Conocida la estructura del calcitriol, Norman y colaboradores comenzaron a producirlo enzimáticamente a través de riñones de pollo. June E. Bishop purificó el compuesto y comenzaron a tratarse los primeros pacientes con insuficiencia renal y osteodistrofia renal (75, 116). En esa misma década de los 70, Millan Uskokovic consiguió por primera vez la síntesis química del calcitriol (75, 117). Tras 4 años de espera la FDA aprobó el uso del $1\alpha, 25(\text{OH})_2 \text{D}_3$, con el nombre comercial de Rocaltrol® (75).

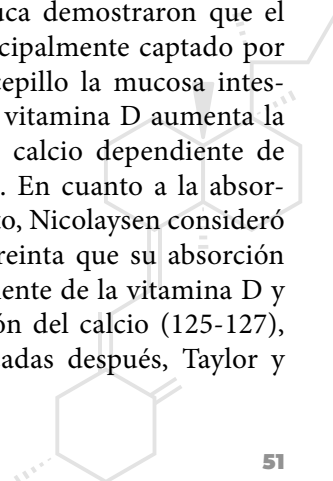
Descubrimiento de las acciones calcémicas de la Vitamina D

En la década de los 30 del siglo pasado el investigador de origen sueco R. Nicolaysen llevó a cabo varias investigaciones sobre la absorción del calcio y los fosfatos (75). En 1937 demostró el incremento de la absorción

intestinal de calcio en ratas raquíticas por acción de la vitamina D, confirmando la hipótesis formulada por W. Orr y sus colaboradores en 1923 (75). Sus investigaciones prosiguieron, y en 1950 él y Carlsson describieron el efecto de la vitamina D sobre la absorción del calcio de los alimentos (75).

T. H. Wilson y G. Wiseman y D. Schachter y S. M. Rosen en esta década continuaron con el esclarecimiento de las características del transporte intestinal de calcio iniciado por Nicolaysen. Lo que develó la capacidad del sistema de transporte intestinal de calcio siendo esta limitada, contra gradiente y requería energía, que llevó a postular la teoría del transporte activo del calcio en la luz intestinal (75, 118-120). En 1959, H. A. Rasmussen analizó la influencia de la parathormona en este transporte (121). Dos años después en 1961, el grupo de R. H. Wasserman (122, 123) demostró la existencia de una proteína transportadora de calcio intestinal (122).

En 1969 A. L. Martin, M. J. Melancon Jr. y H. DeLuca demostraron que el calcio es principalmente captado por el borde en cepillo la mucosa intestinal y que la vitamina D aumenta la absorción del calcio dependiente de ATPasa (124). En cuanto a la absorción del fosfato, Nicolaysen consideró en los años treinta que su absorción era independiente de la vitamina D y de la absorción del calcio (125-127), pero tres décadas después, Taylor y



Wasserman demostraron que la absorción de fosfato se incrementaba ante dietas bajas en calcio, y sugirieron que la vitamina D debía participar en su proceso de absorción (128-129). En 1971, W. Boyce, M. R. Haussler, W. Littledike y H. A. Rasmussen demostraron que el calcitriol iniciaba el transporte del calcio intestinal más rápido que el calcidiol (130).

La producción extrarrenal de la Vitamina D

Las investigaciones de David R. Fraser y Egon Kodicek, en 1970 demostraron que ratas anéfricas no podían sintetizar la vitamina D activa, dejaron así la idea de que la producción de vitamina D activa era exclusivamente renal. No obstante, que en ese mismo año se reportó un caso de paciente anéfrico con presencia de niveles séricos de dicha sustancia (75). Las dudas sobre la producción extrarrenal persistieron hasta 1979 (16).

En 1981 dos nuevos casos reforzaron la teoría de la producción extrarrenal (16, 131, 132). Uno del grupo de P. W. Lambert publicado en el *Journal of Clinical Investigation*, con el dicente título *Evidence for extrarenal production of 1 α ,25-Dihydroxyvitamin D in man* (Evidencia de producción extrarrenal de 1 α ,25-dihidroxitamina D en el hombre) (132), y otro, el de G. L. Barbour, J.W. Coburn, E. Slatopksi, A. W. Norman y R. L. Horts publicado en el *New England Journal of*

Medicine bajo el título *Hypercalcemia in an anephric patient with sarcoidosis: Evidence for extrarenal generation of 1,25-dihydroxyvitamin D* (Hipercalcemia en un paciente anéfrico con sarcoidosis: evidencia de generación extrarrenal de 1,25-dihidroxitamina D). El caso de hipercalcemia en un paciente anéfrico que producía altos niveles de 1 α , 25(OH) $_2$ D $_3$, planteó la posibilidad de una producción extrarrenal de la hormona, originada presumiblemente en los macrófagos (131, 133). Aunque el tejido productor de vitamina D en los casos informados no fue identificado, sí se observó que la producción no era inhibida, como en la producción renal, con la administración exógena de vitamina D $_3$ (1634A).

Las investigaciones en los años ochenta del siglo XX concluyeron que los macrófagos sintetizaban vitamina D activa, la que a su vez era importante en las funciones fagocíticas y de inactivación de microorganismos (16).

Fueron J. S. Adams y sus colaboradores quienes describieron por primera vez en 1983, la presencia de la enzima 1 α hidroxilasa, necesaria para la producción de vitamina D activa, en macrófagos alveolares de enfermos con sarcoidosis y compromiso pulmonar (16, 134), Ellos publicaron en 1983, en el *Journal of Clinical Investigation*, el trabajo *Metabolism of 25-hydroxyvitamin D $_3$ by cultured pulmonary alveolar macrophages in sarcoidosis* (134).

En el año siguiente Cohen y Gray con la evidencia presentada sobre la capacidad de los macrófagos para sintetizar pequeñas cantidades de vitamina D pusieron punto final a la discusión sobre la síntesis exclusivamente renal de la vitamina (16).

Desde entonces y hasta el 2002 se fueron conociendo los tejidos productores de vitamina D: cerebelo, corteza cerebral, colon, endotelio, folículos pilosos, islotes del páncreas, macrófagos, plexo mesentérico, placenta y queratinocitos(16). Producción que no se demostró suficiente para suplir las necesidades sistémicas (16).

Durante el embarazo fue objeto de estudio la placenta. La primera evidencia de producción de vitamina D por la placenta, corresponde a un estudio liderado por Y. Weisman, y publicado en 1978, en donde se demostró que ratas anéfricas embarazadas tenían niveles detectables de la vitamina en sangre, luego podían sintetizarla (16, 135). Un año después, Y. Tanaka, H. DeLuca y otros coautores publicaron el artículo *Producción in vitro de 1,25-dihidroxitamina D3 por tejido placentario de rata* que confirmó *in vitro* que la placenta de rata era capaz de sintetizarla(16,136).

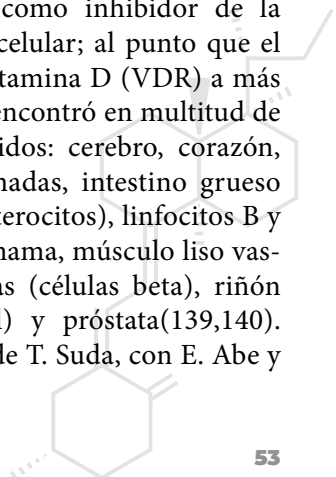
En el 2001, el grupo de D. Zehnder evidenció mediante el uso de anticuerpos monoclonales contra la 1 α -hidroxilasa la presencia de esta enzima en la placenta humana duran-

te embarazos normales, en primero y segundo trimestre (16, 137). Al año siguiente este mismo investigador descubrió la 1 α -hidroxilasa en el endotelio vascular (138, 16). Descubrimiento antecedido por otro similar, en las células endoteliales bovinas (16). El hallazgo permitió postular la disminución del riesgo de calcificación de las paredes arteriales por efecto de la vitamina D (16).

Funciones no calcémicas de la Vitamina D

Más que una vitamina, el papel del calcitriol (1 α -25 dihidroxicolecalciferol o 1-25 DHCC), la forma activa de la vitamina D, fue interpretado una sustancia autocrina o paracrina con un papel fundamental en diversos procesos celulares (16).

Paulatinamente fue surgiendo la evidencia de que su función no se limitaba a la regulación del metabolismo fosfocálcico y la mineralización ósea (139). Se descubrió en el calcitriol un potente inductor de la maduración celular, como inhibidor de la proliferación celular; al punto que el receptor de vitamina D (VDR) a más del hueso, se encontró en multitud de órganos y tejidos: cerebro, corazón, estómago, gónadas, intestino grueso y delgado (enterocitos), linfocitos B y T activados, mama, músculo liso vascular, páncreas (células beta), riñón (túbulo distal) y próstata(139,140). Fue el grupo de T. Suda, con E. Abe y



H Takeda, entre otros, que después de una década de estudio, dieron a conocer por primera vez, en 1981, que el calcitriol tenía la capacidad para inducir la diferenciación celular (141). Esto condujo a que profesionales de distintas disciplinas, como biólogos, químicos, endocrinólogos y farmacólogos intentaran separar las acciones calcémicas de las de la regulación del crecimiento y diferenciación celular del calcitriol (75).

Los estudios han descubierto producción de calcitriol en la mayoría de la células y presencia de receptores específicos para la vitamina en ellos (140), que explican la diversidad de funciones atribuidas al calcitriol. Entre otras, las relacionadas con la contractilidad del corazón; estímulo de la secreción de la TSH; modulación de los linfocitos B y T activados; prevención de la enfermedad inflamatoria intestinal y secreción de insulina, que han terminado por vincular la vitamina D con multitud de patologías (139).

Durante el último decalustro, las investigaciones han ido demostrando que el calcitriol es una hormona con efecto paracrino activo en más de treinta tejidos (140). La hormona es transportada a los órganos diana por la proteína de unión de la vitamina D (140). La respuesta biológica se da por vía no genómica (sin mediación de receptores nucleares), como genómica (a través de receptores)(140).

Las diversas acciones no calcémicas de la vitamina D se encuentran mencionadas en los apartados calcitriol e inmunidad, Hormona D y cáncer y La aparición de los análogos y sus usos terapéuticos.

La Vitamina D, una hormona

En 1968, Anthony W. Norman publicó el artículo *The mode of action of vitamin D* (Modo de acción de la vitamina D) en el que presentó como hipótesis de trabajo de que la vitamina D actuaba semejante a una hormona y no como cofactor para una reacción enzimática, y explicó que la acción de la vitamina D se llevaba a cabo a través de un receptor (142). Finalmente, la vitamina D que bien puede llamarse hormona D, fue reconocida como un sistema endocrino con acciones en diversos órganos. La proteína de unión a la vitamina D (DBP) lleva a los órganos blancos la vitamina D.

El receptor de la Vitamina D (VDR)

La vitamina D ejerce su acción a través de la unión a su receptor nuclear, miembro de los de la familia de las hormonas esteroideas. Desde los 70 del siglo XX son notables las investigaciones sobre el receptor de la vitamina D.

Se hubiera esperado que el receptor de la $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ hubiera sido citoplasmático como el de las hor-

monas esteroideas, pero los artículos publicados en 1980 y 1982 por los investigadores Willi Hunziker, Marian Walters, June Bishop y Anthony Norman demostraron que se trataba de un receptor presente en el núcleo en condiciones fisiológicas (75, 143, 144). Once años antes (1969) Norman y Mark R. Haussler de la Universidad de California habían publicado en *Biochemistry* el artículo Receptor cromosómico para un metabolito de la vitamina D, en el que referían la evidencia de una proteína ácida, parte de una molécula más compleja, con afinidad para unirse a un metabolito biológicamente activo de la vitamina D (145). Escribieron ellos: “En esta comunicación queremos informar de la existencia y aislamiento de un receptor macromolecular para el metabolito polar biológicamente activo de la vitamina D a partir de la fracción de cromatina de la mucosa intestinal”.

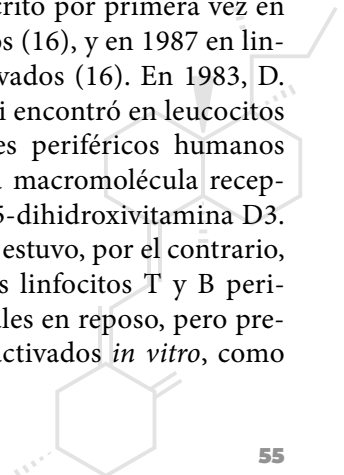
En 1973, Peter F. Brumbaugh y Marcos R. Haussler (146) de la Universidad de Arizona se refirieron en una publicación a un receptor nuclear intestinal para la,25-dihidroxitamina D. Barbara Kream, con Hector DeLuca y otros investigadores, describieron al año siguiente, en un estudio sobre la unión del calcitriol al citosol de la mucosa intestinal de pollos, la presencia de una proteína con probables características de receptor (147). Puesto en evidencia un receptor nuclear para el calcitriol, se demostró

que la vitamina D actúa como una hormona esteroidea, que efectúa sus acciones biológicas a través de la unión con este receptor (75).

El descubrimiento de receptores de vitamina D pasó de los osteoblastos y los osteocitos a las células del sistema inmune (macrófagos, linfocitos T CD4 y CD8) y órganos y tejidos como músculo, sistema digestivo, seno y próstata (148).

En 1981, Sylvia Christakos del grupo de Norman, descubrió receptores del calcitriol en el páncreas, hallazgo importante, porque hasta entonces se pensaba que la actividad de la hormona se limitaba al hueso, el intestino y los riñones (267). También los grupos investigadores de Stumpf y J. W. Pike demostraron su presencia en muchos tejidos (149). Pike en 1980 los señaló en páncreas, paratiroides, pituitaria y placenta (149). Estos descubrimientos hicieron pensar en nuevos mecanismos fisiológicos.

A principios del decenio de los 80, el VDR fue descrito por primera vez en los macrófagos (16), y en 1987 en linfocitos T activados (16). En 1983, D. M. Provvedini encontró en leucocitos mononucleares periféricos humanos normales una macromolécula receptora de la 1,25-dihidroxitamina D₃. Molécula que estuvo, por el contrario, ausente de los linfocitos T y B periféricos normales en reposo, pero presente en los activados *in vitro*, como



también en linfocitos humanos B, T y no B, no T malignos(150).

El grupo de R. L. Horst demostró en 1990, la disminución de los receptores de la vitamina D en el intestino y en los huesos como consecuencia del envejecimiento, y que la deficiencia estrogénica relacionada con la edad favorece la disminución de la actividad de los receptores (151).

Proteína de unión a la Vitamina D (DBP)

La proteína transportadora de la vitamina lleva la vitamina D y sus metabolitos a los diferentes órganos blanco. La naturaleza hidrofóbica de los metabolitos de la vitamina D hacen necesaria la existencia de proteínas transportadoras. La principal es la proteína de unión a la vitamina D (VDBP o DBP) o GC-globulina, con máxima afinidad por la 25 hidrovitamina D o 25-OHD –aunque se une a todos los metabolitos– ligando el 90% de su concentración circulante. La albúmina se une al 10% restante y menos del 0,1% circula en forma libre (152).

En 1965 en estudios experimentales en perros, Philip S. Chen Jr. y Kea Lane, de la Universidad de Rochester, demostraron que la albúmina era capaz de unirse a la vitamina D3 (153). Nueve años después el *American Journal of Medicine* de julio de 1974 publicó el artículo *The physiologic significance of plasma transport of vitamin*

D and metabolites (La importancia fisiológica del transporte plasmático de vitamina D y metabolitos) que tuvo entre otros autores a Richard Belsey, Hector F. DeLuca, Mary B. Clark y Michael F. Holick, y que mostró adelantos en el tema de los transportadores. Escribieron ellos: “La vitamina D y sus metabolitos no circulan libres, sino que están unidos a proteínas de transporte plasmático específicas que los solubilizan y protegen de la inactivación oxidativa. Se ha demostrado una proteína de transporte de vitamina D específica en humanos, ratas y pollos; se une preferentemente a la 25-hidroxivitamina D (25-(OH)D), la principal forma activa de la vitamina en la circulación. [...] Los estudios preliminares sugieren que el 1,25-(OH)₂D es transportado por la proteína transportadora D/25-(OH)D en el plasma de rata”(154).

En 1975, el israelí Samuel Edelstein publicó *Vitamin D binding proteins* (Proteínas de unión a la vitamina D), artículo en el que además de recapitular que el coleciferol absorbido en el intestino o formado en la piel se transporta al hígado para hidroxilarse en el carbono 25, y el 25-hidroxicoleciferol así formado es transportado al riñón para hidroxilarse en el carbono 1 y formar calcitriol, mostró los estudios con plasma humano que sugirieron fuertemente como la 25(OH)D3 sintetizada en el hígado se liberaba al torrente sanguíneo unido a su proteína de unión específica (155).

La aparición de los análogos y sus usos terapéuticos

La producción de análogos ha permitido disminuir los efectos hipercalcémicos de la vitamina D, e incrementar otras acciones farmacológicas. Así aparecieron moléculas útiles en el tratamiento del cáncer mamario, la psoriasis, el hiperparatiroidismo secundario y la osteoporosis, entre otras enfermedades (75, 156).

La primera generación de análogos estuvo constituida por moléculas que mimetizaban o antagonizaban el calcitriol: la $1\alpha\text{OHD}_3$; $1\alpha,24(\text{OH})_2\text{D}_3$; $1\alpha,25(\text{OH})_2-26,27\text{-F}_6\text{-D}_3$; $1\alpha,25(\text{O}-\text{H})_2\text{D}_3$ -lactona; $24\text{S},25\text{R}(\text{OH})_2\text{D}_3$; 25-ND_3 y 25-F-D_3 (157).

Entre 1985 y 1990 se sintetizaron, entre otros, en orden cronológico: 1985, el $1\alpha,25\text{S},26$ -trihidroxi-22-ene-colecalciferol, por el grupo de P. M. Wokulich (158); 1986, el 22-oxacalcitrol (OCT o maxacalcitol), por el equipo de E. Murayama (159); 1987, el MC-903 (calcipotriol), por el grupo de J. Calverley (160); 1989, la $1\alpha,25(\text{OH})_2$ -16-ene-26-Yne-vitamina D_3 (157, 161); 1990, el 25-/26-análogo-homólogo del calcitriol, por el grupo de K. Perlman (162).

En 1991, W. Dauben sintetizó los primeros análogos con átomos de fósforo en la cadena lateral, introduciendo un fosfato o un óxido de fosfina en la posición 24 de la cadena. La modifi-

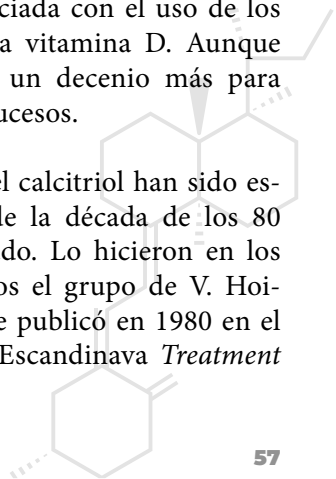
cación terminó por reducir la actividad de la vitamina D (163).

Nuevos análogos de tercera generación, se obtuvieron desde 1995, como los 3-epianálogos desarrollados por N. Nakagawa, los de T. Okano y los análogos de la vitamina D no esteroidea de Roger Bouillon (164-166).

La lista ha ido creciendo notablemente, en 1995 Bouillon comunicó la existencia de 820 (157). Tantas moléculas dieron lugar a la Primera Conferencia Internacional sobre Química Biológica de los Análogos de la Vitamina D, en noviembre de 1997. Evento en donde Tadashi Kobayashi fue reconocido como uno de los más importantes investigadores en análogos de la vitamina D (157, 167).

Si el raquitismo y la osteomalacia fueron las primeras indicaciones para el uso de la vitamina D, conocida en la década de los 90 del siglo pasado por la importancia del calcitriol en la patogénesis de la osteoporosis, esta entidad fue una de las primeras en concebirse beneficiada con el uso de los análogos de la vitamina D. Aunque retrocedamos un decenio más para narrar otros sucesos.

Los efectos del calcitriol han sido estudiados desde la década de los 80 del siglo pasado. Lo hicieron en los países nórdicos el grupo de V. Hoiikka (168), que publicó en 1980 en el Acta Médica Escandinava *Treatment*



of osteoporosis with 1-alpha-hydroxy-cholecalciferol and calcium, y el de C. Christiansen, que en 1980 y 1981, publicó respectivamente: *Prevention of early postmenopausal bone loss controlled 2-year study in 315 normal females (European Journal of Clinical Investigation)* y *Bone mass in postmenopausal women after withdrawal of oestrogen/ estanes replacement therapy (Lancet)* (169, 170). Seguidos entre otros por los grupos de G. F. Jensen (1982) (171), Falch (1987) (172), Aloia (1988) (173), Fujita (174) como Gallagher y Riggs en 1990 (175).

Los resultados fueron variables, desde ausencia de efecto en la masa ósea, hasta incrementos de 10 al 20%. Motivo de 333 postulación de diferentes hipótesis, como las características del estado nutricional del calcio del paciente, la respuesta heterogénea de la población, la presencia de una ventana terapéutica estrecha para el calcitriol y la resistencia del órgano terminal a la vitamina D (140).

En 1981 *Chugai Pharmaceutical*, multinacional japonesa obtuvo el 1- α -hidroxicolecalciferol o 1 α OHD3, comercialmente conocido como Alfarol[®], prodroga del calcitriol. La sustancia de origen sintético, se metaboliza al calcitriol (75). Esta molécula conocida comercialmente, química y genérica, como 1 α -hidroxicolecalciferol, 1 α -hidroxivitamina D, alfacalcidol, Alpha D3[®], Alfarol[®] y Onealfa[®], fue el primer análogo indicado para el

tratamiento de la osteoporosis (176). El estudio del grupo de Menczel en Israel, en 1994, tras comparar el efecto de la administración de alfacalcidol y calcio frente a un grupo control que solo recibió calcio, demostró un incremento de la masa ósea de 2% en el primero y un decrecimiento de 7.8% en el segundo (140).

La eficacia del calcitriol como del alfacalcidol fue paulatinamente demostrada para tratamiento de pacientes con osteoporosis. Ambos productos mejoran la función muscular de los enfermos (140). El alfacalcidol llegó a Colombia traído por los laboratorios Procaps y Roche (140).

En el 2001 se trabajó un nuevo análogo, el ED-71, en ese momento trabajado por Y. Nishii (156). Posteriormente (2003), por E. D. Kubodera y sus colaboradores, quienes publicaron el estudio *Un nuevo análogo activo de la vitamina D, ED-71, provoca un aumento de la masa ósea con efectos preferenciales sobre el hueso en pacientes osteoporóticos*, dando parte de los resultados de un ensayo clínico en ratas ovariectomizadas con osteoporosis. En donde el análogo ED-71 produjo el aumento de la masa ósea en vértebras lumbares de forma más significativa que el alfacalcidol; y un ensayo de fase II en un centenar de pacientes con osteoporosis primaria en los que también aumentó la densidad mineral ósea lumbar. Resultados que demostraron que este análogo tiene efectos

selectivos sobre el hueso con poca acción sobre la absorción de calcio en el intestino (177).

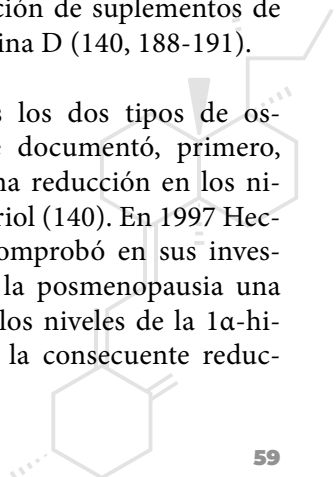
Los primeros estudios con calcitriol en fracturas los realizaron Jensen y sus colaboradores en 1985 (140, 178); a ellos que siguieron los de Chestnut, Aloia(140, 173), Gallagher, Riggs, y otros autores. Los resultados fueron variables, desde aumentos mínimos a importantes de la masa ósea. Los de Gallagher y Riggs, llevados a cabo en 1990, mostraron una importante reducción de la fractura vertebral en contraste con los Tilyard, en Nueva Zelanda, en 1992 (140, 175, 181), en los que no se notó reducción en la tasa de fractura vertebral durante el primer año de tratamiento. Estos primeros resultados adversos terminaron por hacer menospreciar la importancia de la vitamina D en el tratamiento de la osteoporosis (140).

Los estudios abiertos y aleatorizados con alfacalcidol en fracturas vertebrales los iniciaron en 1992 Hayashi y sus colaboradores (182, 140) con 666 pacientes. Los pacientes recibieron alfacalcidol sin suplemento de calcio, y tuvieron menores tasas de fractura que los no tratados (140). En 1995, comenzaron los estudios sobre los efectos del alfacalcidol sobre la masa ósea y las fracturas de cadera (incluyó también las vertebrales) (140). Figuran entre estos los de Orimo (140, 183, 184) y Tanizawa (140, 185). Demostraron la reducción en la tasa de

fractura de cadera entre 50 y 70%, aunque con moderado aumento de la masa ósea. En mujeres posmenopáusicas mayores (68 años en promedio). En 1997, Dambacher en Suiza, estudió los efectos de la administración simultánea de alfacalcidol y calcitriol, sin administración de calcio suplementario (140, 186) reportando un incremento de la densidad ósea del 0.01% anual (140).

También se dieron estudios con la administración de calcio y vitamina D. La investigación de M. C. Chapuy y sus colaboradores, publicada en 1992 analizó el efecto del calcio con vitamina D frente a placebo en la ocurrencia de fracturas extravertebrales (140, 187). Participaron 3.270 mujeres, y se demostró que la administración de vitamina D y calcio era importante, independientemente de la edad, para prevenir y disminuir el riesgo de fractura de cadera (140, 187). Los de R. Freaney en 1993, como M. C. Chapuy en 1997, demostraron la reversibilidad del hiperparatiroidismo secundario en pacientes osteoporóticos con la administración de suplementos de calcio y vitamina D (140, 188-191).

Determinados los dos tipos de osteoporosis, se documentó, primero, en la senil, una reducción en los niveles de calcitriol (140). En 1997 Hector DeLuca comprobó en sus investigaciones en la posmenopausia una reducción de los niveles de la 1α -hidroxilasa con la consecuente reduc-



ción del calcitriol, fenómeno que postuló como uno de los mecanismos de producción de la osteoporosis tras la menopausia (192). Veinte años antes su grupo había demostrado que los estrógenos eran cofactor importante de la 1 α -hidroxilasa(140). En esta misma década varios investigadores, J. M. Lemire (1995), J. Dequeker y J. E. Welsh (1997) y W. A. Jones (1997) demostraron que el control endógeno de las citoquinas por la vitamina D se alteraba con la disminución de los estrógenos (140, 193-195).

Una última investigación a mencionar, como parte de esta historia, y entre los miles que hoy nos inundan, es el Euronut SENECA (*Survey in Europe on Nutrition and the Elderly: a Concerted Action*). Un estudio de cohorte, longitudinal, multicéntrico internacional, organizado en 1988 para establecer la relación de diversas culturas alimentarias europeas, su contexto social con la salud y la capacidad física de las personas de edad. Se analizaron los niveles séricos de 25-hidroxivitamina D en ancianos de once países durante el invierno (140, 196). El estudio llevado a cabo por el grupo de Van der Wielen descubrió que el 36% de los hombres y 47% de las mujeres tenían niveles muy bajos de 25-OHD y los relaciono con las caídas y fracturas de cadera (140, 196).

Pasemos ahora al hipoparatiroidismo, en 1984 E. Slatopolsky y su grupo de investigadores descubrieron

que el calcitriol endovenoso reducía los niveles de parathormona en los pacientes con enfermedad renal crónica sometidos a hemodiálisis (157, 197). Sin embargo, dos años después, los estudios de J. A. Ramírez y cols, al corroborar el incremento de la absorción intestinal de fosfato y calcio con el calcitriol, hicieron notar el riesgo de toxicidad (157, 198). Aunque para el resultando la vitamina D, fundamental en el tratamiento del hiperparatiroidismo secundario, debieron buscarse análogos con mayor acción en la paratiroides que en el intestino, que no provocaran hipercalcemia, hiperfosfatemia ni formación de calcificaciones extraesqueléticas (157, 198). En 1989, A. J. Brown y colaboradores demostraron que en cultivos bovinos de células de paratiroides el OTC (maxacalcitol, como el calcitriol, tenían efecto inhibitorio sobre la secreción de la parathormona(75,199). Estudios *in vivo* en perros y ratas con falla renal demostraron su eficacia. Con estos resultados *Chugai Pharmaceutical* inició estudios para su uso parenteral en el tratamiento del hiperparatiroidismo secundario en pacientes con diálisis (75).

Al arsenal terapéutico del hiperparatiroidismo secundario se unieron al maxacalcitol el alfacalcidol (1 α ,dihidroxivitamina D3), el paricalcitol (1 α ,25dihidroxi-19-nor-vitamina D2), el doxercalciferol (1 α ,25-dihidroxivitamina D2), el falecalcitol (1 α ,25-dihidroxi-26,27-F6-vitamina D3), la

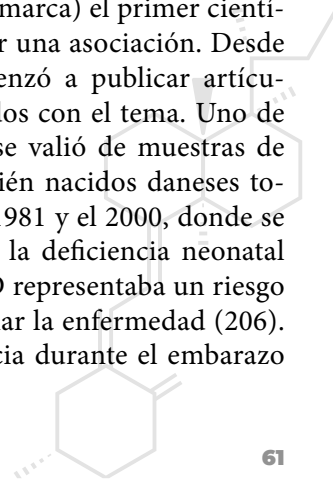
1,25(OH)₂-16-ene-23-yne-D₃, la 1α(OH)-3-epi-D₃ y el 2MbisP o (20S)-1 α-hidroxi-2-metileno-19-norbishomopregna calciferol(157). No todos resultaron tan útiles, el falecalcitriol, por ejemplo, derivado fluorado del calcitriol, produjo un significativo riesgo de hipercalcemia e hiperfosfatemia(157). Por el contrario, el 2MbisP demostró en estudios experimentales con ratas urémicas ausencia de actividad calcémica a dosis muy altas, supresivas de la paratohormona (157, 200). En cambio, el pericalcitol se convirtió en análogo ideal para tratar el hiperparatiroidismo secundario.

En 1997, F. Takahashi y sus colaboradores demostraron en un estudio en ratas urémicas el efecto supresor de la PTH por el paricalcitol (19-nor-1,25-(OH)₂D₂) en ausencia de hipercalcemia o hiperfosfatemia (157). Además, señalaron su selectividad por la paratiroides frente al intestino (157). Por lo tanto, fue el primer análogo menos calcémico utilizado en enfermedad renal crónica (157, 201, 157). En 1998 el grupo de K. J Martin tras un ensayo clínico aleatorizado, multicéntrico, doble ciego y controlado con placebo se confirmó la seguridad y efectividad del paricalcitol en el tratamiento de los pacientes sometidos a hemodiálisis. Estudio publicado en el *Journal of the American Society of Nephrology* bajo el título *La 19-nor-1-alfa-25-dihidroxivitamina D₂ (paricalcitol) reduce de forma segura y eficaz los niveles de*

hormona paratiroidea intacta en pacientes en hemodiálisis (157, 202,203).

Sin embargo, a la vitamina D no solamente se le encontraron acciones en el metabolismo del calcio. En 1987, E. Abe y colaboradores consiguieron separar la actividad calcémica del OCT (maxacalcitol) de la inductora de la diferenciación celular (204). El medicamento resultó de utilidad en forma tópica, para el tratamiento de la psoriasis (157). En 1988, L. Binderup consiguió con el calcipotriol igualar el hallazgo que Abe había obtenido con el maxacalcitol (75). El análogo resultó regulador de la respuesta inmune e inhibidor de la proliferación. Nueve años después (1996) apareció un análogo 200 veces más potente en la regulación del crecimiento celular, el seocalcitol, pero con menor acción calcémica que el calcitriol (51, 75, 205).

La esquizofrenia y la vitamina D han sido también asociadas. Fue John J. McGrath, investigador de las universidades de Queensland (Australia) y Aarhus (Dinamarca) el primer científico en sugerir una asociación. Desde 1999 se comenzó a publicar artículos relacionados con el tema. Uno de sus estudios se valió de muestras de sangre de recién nacidos daneses tomadas entre 1981 y el 2000, donde se concluyó que la deficiencia neonatal de vitamina D representaba un riesgo para desarrollar la enfermedad (206). Su insuficiencia durante el embarazo



podía favorecer el desarrollo de esquizofrenia y psicosis en los descendientes. Episodios psicóticos y comportamientos violentos, podrían explicarse por esta deficiencia (206, 207).

La aparición de nuevos análogos contó entre sus hitos con la participación en la investigación y el emprendimiento de uno de los más reconocidos estudiosos de la vitamina D, el investigador Hector F. DeLuca. Creador de varios calciferoles y dueño de más de mil quinientas patentes, fundó en el 2001 *Deltanoid Pharmaceuticals* empresa que aunque ya no existe, estuvo dedicada a la investigación, desarrollo y comercialización de nuevas moléculas (8, 208, 209).

Buscando una nueva denominación a los análogos de la vitamina D, Mario A. Anzano, investigador del Instituto de Cáncer de los Estados Unidos propuso la de “deltanoides”, de forma similar al termino “retinoides” empleado para las moléculas relacionadas con la vitamina A, pero la propuesta no prosperó (210). En 1994 empleó el término en el artículo *1 α ,25-dihidroxi-16-ene-23-yne-26,27-hexafluorocholecalciferol (Ro24-5531), un nuevo deltanoides (análogo de vitamina D) para la prevención del cáncer de mama en ratas* (210).

Calcitriol e inmunidad

Los aspectos inmunológicos relacionados con el calcitriol comenzaron

a investigarse en la década de los 80. En 1983, D. M. Provvedine publicó en *Sciences 1,25-dihydroxyvitamin D3 receptors in human leukocytes* (Receptores de 1,25-dihidroxivitamina D3 en leucocitos humanos), y expuso que aunque los linfocitos T no tienen receptores de vitamina D (VDR), al activarse responden al calcitriol (211).

La presencia de receptores de vitamina D (VDR) en linfocitos CD 8, como CD 4 en menor proporción, hizo entrever un importante papel de la vitamina D en la respuesta inmune (16). En este decenio se descubrieron receptores de la vitamina D en células mononucleares las cuales se transformaron, in vitro en macrófagos, bajo el estímulo del calcitriol (75).

Paulatinamente, se fueron develando las relaciones de la vitamina D con la inmunidad y su papel inmunomodulador. Se descubrió que el calcitriol era producido por macrófagos activados, que reducía la función de las células presentadoras de antígeno, suprimiendo la inmunidad innata; disminuía las concentraciones de IL-12, interfiriendo la inmunidad adaptativa; estimulaba la producción de IL-4, y disminuía la producción de anticuerpos por los linfocitos B, entre otras acciones (148).

En 1980, Anthony W. Norman y Gerald M. Grodsky encontraron que la secreción de insulina en respuesta a un secretagogo se inhibía con la de-

ficiencia de la hormona D(212). Ellos demostraron, con Seizo Kadowaki y Cristina Cade, que la hipocalcemia ocasionada por la deficiencia de la vitamina D no era la causa de la alteración de la secreción de insulina (212-216). La reducción en la incidencia de diabetes mellitus tipo 1 con suplementos de vitamina D, fue documentada en países nórdicos (148, 217).

Los estudios de S. Pillai (1987) y Michael F. Holick (1994-1995) exponiendo cultivos de queratinocitos humanos al efecto del calcitriol descubrieron la acción inhibitoria de la vitamina D en su proliferación y diferenciación (218, 219), lo que dio lugar a que él junto con L. Donavan, S. H. Pincus y E. L. Smith (1988) propusieran su empleo, para tratar enfermedades dermatológicas como la psoriasis. De hecho, utilizaron los análogos calcipotriol y tacalcitol (220).

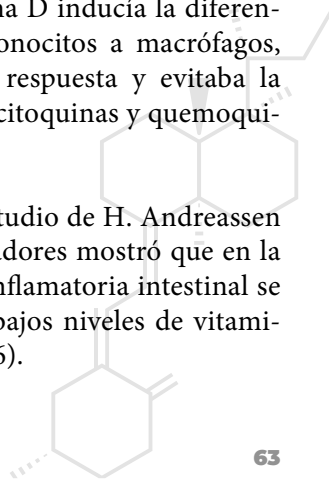
En 1993, S. Yang, DeLuca y otros coautores publicaron un artículo en el que dieron a conocer que la deficiencia de vitamina D suprimía en ratones la inmunidad celular *in vivo* (16, 221). La supresión revirtió con la administración de vitamina D –curiosamente altos niveles sanguíneos de vitamina D en presencia de calcio sérico elevado también produjeron inmunosupresión–. Hallazgo esperanzador en el manejo de las enfermedades autoinmunes (16, 222).

En 1994, el grupo de Abu-Amer demostró que la deficiencia de la vitamina D afectaba negativamente la maduración de los macrófagos y su capacidad para producir antígenos de superficie específicos y secretar peróxido de hidrógeno, elemento fundamental en la función microbicida (16, 223).

En 1998, K. A. Rockett y su equipo investigador descubrieron que la 1-25-dihidroxitamina D3 inducía la óxido nítrico sintasa y suprimía el crecimiento de *Mycobacterium tuberculosis* (16, 224). La deficiencia de vitamina D, en consecuencia, implicaba un mayor riesgo de infección por estos microorganismos y un riesgo mayor de padecer tuberculosis.

Unos años después en el 2005, Laura Helming y sus colaboradores publicaron un trabajo en donde comunicaron que la 1alfa,25-dihidroxitamina D3 era un potente supresor de la activación de los macrófagos mediada por interferón gamma (225). informaron que la vitamina D inducía la diferenciación de monocitos a macrófagos, modulaba su respuesta y evitaba la liberación de citoquinas y quemoquinas (225).

En 1998, el estudio de H. Andreassen y sus colaboradores mostró que en la enfermedad inflamatoria intestinal se encontraban bajos niveles de vitamina D (148, 226).



En 1998, T. Cantorna, C. E. Hayes y Hector DeLuca descubrieron que la 1,25-dihydroxycholecalciferol inhibía la artritis reumatoidea en modelos murinos (227). En concordancia con esto, en la mayoría de los pacientes con artritis reumatoide se hallaron niveles séricos bajos de Vitamina D (148). A partir de las cohortes del *Nurses' Health Study* (NHS) I-II, una de las más grandes investigaciones prospectivas sobre los factores de riesgo de las principales enfermedades crónicas en las mujeres, establecido en 1976 por el Dr. Frank Speizer, se llevó a cabo el estudio más importante para evaluar la ingesta de vitamina D como factor protector de la artritis reumatoide y el lupus sistémico (con más de 186.000 mujeres durante 22 años). No se descubrió diferencias significativas entre la cantidad de vitamina D consumida por pacientes con artritis y lupus y las sanas (148, 229, 228). Por el contrario, un estudio similar con la cohorte Iowa *Women's Health Study* mostró que la ingesta de vitamina D y el desarrollo de artritis reumatoide estaban inversamente relacionados (230).

En el 2001, Hector DeLuca y M. T. Cantorna dieron a conocer una publicación sobre el papel y uso de la vitamina D en inmunología (222). Señalaron que la 1,25-dihidroxitamina D3 podía prevenir o suprimir la encefalomiелitis autoinmune experimental, la artritis reumatoide, el lupus eritematoso sistémico, la diabetes tipo

1 y la enfermedad inflamatoria intestinal (222).

Estudios como los de K. L. Munger y colaboradores (2004) mostraron la disminución del riesgo de desarrollar esclerosis múltiple en un 40% con la suplementación de vitamina D(231). En el 2007 Y. Amson, de la Universidad de Tel-Aviv, además de plantear su utilidad en esclerosis múltiple, mencionó entre otras indicaciones la psoriasis y el rechazo de tipo celular de órganos trasplantados (16, 232).

Estudiando pacientes con lupus eritematoso sistémico D. L. Kamen y sus colaboradores (2006) encontraron que con bajos niveles de vitamina D era más frecuente la enfermedad renal y la fotosensibilidad (233). En este mismo año P. Selvaraj (2006), descubrió que alteraciones en el receptor de la vitamina D podían comprometer la respuesta inmune predisponiendo a un riesgo mayor de infecciones por micobacterias (234).

Hormona D y cáncer

El conocimiento de que la unión del calcitriol y su receptor induce la expresión de genes que conservan un fenotipo quiescente inició la asociación entre la vitamina D y el cáncer (148). En 1981, el grupo de E. Abe fue el primero en demostrar que el calcitriol en seres humanos inhibe la proliferación de células leucémicas (148). Este mismo investigador y en este mismo año

había demostrado la diferenciación de células de leucemia mieloide de ratón inducida por el calcitriol (148,235).

En el 2005, Glendon M. Zinser, Marca Suckow y JoEllen Welsh descubrieron en modelos experimentales con ratones con ablación del receptor de vitamina D (VDR) que la exposición a carcinogénicos provocaba una alta incidencia de tumores en glándula mamaria, epidermis y tejidos linfoides (236).

El estudio del grupo de Jean Wactawski-Wende, *Suplementos de calcio más vitamina D y el riesgo de cáncer colorrectal*, publicado en el *New England Journal of Medicine* en el 2006, sugirió que el efecto protector era dependiente de los niveles de vitamina D, ya que con menores de 11 ng/mL hubo una incidencia mayor de cáncer que con niveles mayores de 22 ng/mL (148,237). Alina Carmen Porojnicu y colaboradores llamaron la atención sobre la relación entre la exposición al sol y el cáncer de seno en Noruega, a través de un estudio publicado en el 2007. Mostraron un mejor pronóstico para los casos diagnosticados en verano, que podría estar relacionada con la producción de vitamina D (238).

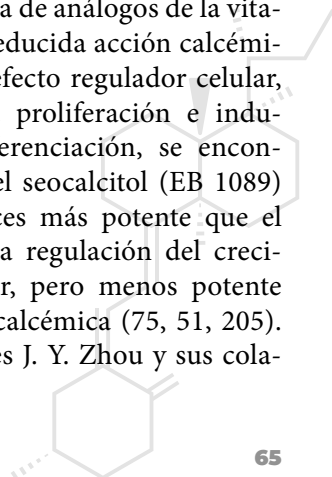
En concordancia con estos hallazgos, muchos estudios observacionales demostraron la relación inversa entre la mortalidad por cáncer y los niveles de vitamina D (148) Tal relación ha sido

claramente establecida con los carcinomas de colon, próstata, recto y seno (148).

Desde los 90 del siglo pasado se han venido estudiando los mecanismos por los que la vitamina D tiene efectos protectores en el cáncer. Así los estudios Q. M. Wang en 1996, mostraron que el calcitriol detenía la proliferación de células malignas mediante el bloqueo de fase G1-S (239). La vitamina D promueve la apoptosis (240). En células neoplásicas estimula la síntesis de proteínas proapoptóticas y disminuye la acción de las antiapoptóticas (241). Además, promueve la diferenciación celular (148).

Con el desarrollo de análogos de la vitamina D, neoplasias como la leucemia, el cáncer mamario, de colon y próstata encontraron otras formas de tratamiento. Aunque el calcitriol regula, incluso en células tumorales, el crecimiento y la diferenciación celular, su capacidad de inducir hipercalcemia limitaba su uso.

En la búsqueda de análogos de la vitamina D con reducida acción calcémica y potente efecto regulador celular, inhibiendo la proliferación e induciendo la diferenciación, se encontró en 1996, el seocalcitol (EB 1089) hasta 200 veces más potente que el calcitriol en la regulación del crecimiento celular, pero menos potente en su acción calcémica (75, 51, 205). Seis años antes J. Y. Zhou y sus cola-



boradores habían informado que el 1,25(OH)₂-16-ene-23-yne-D₃ había resultado un potente inhibidor de la proliferación celular e inductor de la diferenciación de células leucémicas mieloides *in vitro* (242). En 1995 G. G. Schwartz reportó los efectos antiproliferativos de este análogo en cáncer de próstata (243). En el año inmediatamente anterior el grupo de M. A. Anzano habían estudiado el efecto del Ro24-5531 en la inhibición de la carcinogénesis mamaria inducida por N-nitroso-N-metilurea (NMU) (210).

Vitamina D y Covid-19

En diciembre del 2019, cuando una neumonía desconocida apareció en la ciudad China de Wuhan, lejos estaba la humanidad de imaginar que habría de enfrentar una enfermedad que se extendería por todo el orbe del planeta, con carácter de pandemia, y que habría de causar efectos devastadores tanto sanitarios como socioeconómicos.

A final de abril del 2023, se contaban en el mundo 686,999,959 casos y 6,863,472 fallecimientos (244), pero a diferencia de los primeros meses, ya contaba la medicina con tratamiento y prevención específicos. En los momentos de mayor desesperación afrontando la muerte, el hombre improvisó multitud de curas, y entre lo poco que mostró utilidad se encontró la vitamina D.

De la vitamina D se tenían noticias alentadoras en las infecciones respiratorias desde antes de la pandemia, que habían surgido años atrás tras la observar que estas infecciones eran mucho más comunes en el invierno, época que coincidía con niveles más bajos de vitamina D en la población. Tal era el interés en el tema que para el 2017 se contaba con metaanálisis que evaluaban su papel en tales afecciones. Uno de este año había tomado datos de 25 ensayos controlados aleatorios (11321 participantes). Llevado a cabo por Adrian R. Martineau y sus colaboradores, evaluó el efecto de la suplementación con vitamina D₂ o D₃ sobre el riesgo de infección aguda de las vías respiratorias(245). Reveló que los suplementos reducían el riesgo de infección, y que los pacientes que tenían mayor deficiencia de vitamina D experimentaban el mayor beneficio. Acción relacionada con la inducción de péptidos antimicrobianos en respuesta a estímulos virales y bacterianos.

Anterior a este, se habían realizado cinco metaanálisis, de los cuales el de Jaykaran Charan y sus colaboradores, en el 2012, y el de Peter Bergman, en el 2013, mostraron efectos protectores significativos(245-247). Tres no respaldaron la suplementación en la prevención de las infecciones del tracto respiratorio: el de Song Mao (2013), el de Limin Xiao (2015) y el de Daniel Vuichard Gysin (2016) (245, 248-250).

Más grande fue el metaanálisis de David Jolliffe, Carlos A. Camargo Jr, John D. Sluyter y colaboradores, quienes reunieron 45 ensayos, dos inéditos y 43 publicados, del 2009 al 2021, que reclutaron 48488 pacientes. Dedujeron que en general, aunque no fuera grande la magnitud, reducía el riesgo de infección comparado con el placebo. Protección que estuvo asociada a la administración de dosis diarias de 400 a 1000 unidades (251). Basado en este conocimiento era razonable que la vitamina D representara una esperanza frente al COVID-19.

La enfermedad fue reconocida como pandemia por la OMS el 11 de marzo del 2020. Desde entonces abundaron los artículos sobre la enfermedad y el uso de vitamina D. Eamon Laird, Jonathan Rhodes y Rose Anne Kenny publicaron en mayo de ese año, a apenas 2 meses de la pandemia, *Vitamina D e inflamación: implicaciones potenciales para la gravedad de covid-19, en el Irish Medical Journal* (252). También en mayo, Antonio D'Ávolio y su grupo publicaron en línea en *Nutrients* que los niveles séricos de vitamina D fueron más bajos en pacientes con PCR positiva para SARS-CoV-2(253). Al mes siguiente Martin Kohlmeier publicó en el *BMJ Nutrition, Prevention & Health* otro artículo, que tituló *Evitar la deficiencia de vitamina D para frenar la pandemia de covid-19* (254). En julio un estudio italiano de Alfonso Fasano y sus colaboradores mostró que pacientes con Parkinson

que tomaban vitamina D tenían menos probabilidad de tener COVID-19 (253). Ese mismo mes Jonathan M. Rhodes escribió para el *Journal of Internal Medicine, Perspective: Vitamin D deficiency and covid-19 severity – plausibly linked by latitude, ethnicity, impacts on cytokines, ACE2 and thrombosis* (Perspectiva: Deficiencia de vitamina D y gravedad del COVID-19: posiblemente vinculados por latitud, etnia, impactos en las citoquinas, ACE2 y trombosis) (255).

Este artículo señaló una clara correlación entre los niveles de vitamina D y COVID-19 basada en la mortalidad en diferentes latitudes, con aumento de 4,4% en la mortalidad por cada grado de latitud al norte de los 28°, fenómeno relacionado con la exposición a la luz ultravioleta. También, señaló que los factores de riesgo asociados a desenlace fatal se superponían con el riesgo de deficiencia de vitamina D; que el déficit de vitamina D era factor de riesgo general para las infecciones respiratorias agudas, y que la suplementación las prevenía. Así mismo, resaltó el aumento de la hidrólisis de la angiotensina II y la reducción de la respuesta inflamatoria de las citoquinas a los patógenos y la lesión pulmonar en los estudios experimentales con vitamina D (255). Muchas más publicaciones sucedieron a las ya mencionadas.

Tal profusión de artículos llevó a Peter Bergman a publicar, primero en

línea, en agosto del 2020, y luego en el N.º1 de enero del 2021 en el *Journal of Internal Medicine* el texto titulado *El vínculo entre la vitamina D y la covid-19: distinguir la realidad de la ficción* (253). Centrado particular, pero no exclusivamente, en el artículo de Rhodes, mostrando su desacuerdo y poniendo a prueba sus conclusiones. Indicó por ejemplo que la luz ultravioleta tenía por sí misma efectos independientes de la vitamina D sobre la inmunidad, luego no podía afirmarse con certeza que eran debidos a la vitamina. Señaló en otras publicaciones, muestras exiguas y errores metodológicos, sin embargo; no descartó que la vitamina D pudiera ser preventiva contra el COVID-19.

Desde entonces hasta el presente la literatura médica se ha ido atiborrando de artículos que destacan los beneficios de la vitamina D. Para terminar señalamos uno reciente, correspondiente al extenso *Protocolo de tratamiento hospitalario multimodal "MATH+" para la infección por covid-19: justificación clínica y científica* (Pierre Kory y colaboradores), publicado en febrero del 2022 (256), que incluyó la vitamina D y señaló: "(p)or lo tanto, los datos disponibles sugieren que la suplementación con dosis altas de vitamina D es beneficiosa no solo en la prevención de infecciones virales sino también en la COVID-19 y en la mejora de los efectos de la terapia con corticosteroides. [...] Los datos clínicos han demostrado que, en algu-

nos estudios, la administración de vitamina D durante la infección puede reducir los marcadores inflamatorios, acelerar la eliminación del virus y disminuir el ingreso a la UCI. [...] Basado en el nivel de evidencia (*Oxford Center for Evidence-Based Medicine Levels of Evidence*) recomendamos el uso de vitamina D como complemento de la terapia" (256).

Latinoamérica en la historia del raquitismo y la Vitamina D

Correspondió a Colombia la primera publicación sobre raquitismo en América. Aunque se ha atribuido a John Lovett Morse, de la Universidad de Harvard la primera descripción en 1900, la realidad es que Francisco Sorzano en Bogotá, se le adelantó dos años (257).

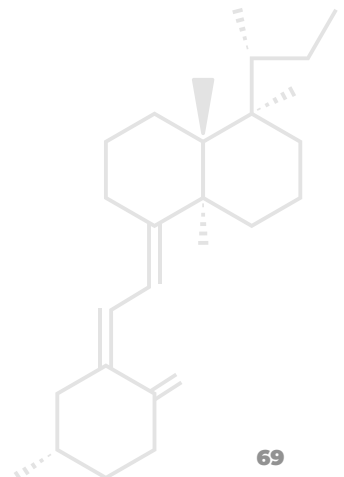
El colombiano presentó en 1898 *Raquitismo*, su tesis para el doctorado en medicina y cirugía en la Facultad de Medicina y Ciencias Naturales de la Universidad Nacional de Colombia. Describió en ella cinco casos de niños con raquitismo (5, 257, 258).

Otro estudio que vale la pena relacionar en este título, es el del médico investigador mexicano Donato Alarcón Segovia, quien en el libro *Les affections rhumatismales dans l'art et dans l'histoire* (Las afecciones reumáticas en el arte y la historia), publicado en 1988 con Ramón de la Fuente, señala en el apartado *La représentation*

precolombienne des affection rheumatismales en Meso-Amerique (La representación precolombina de las afecciones reumáticas en Mesoamérica) la posible presencia del raquitismo en la Mesoamérica Prehispánica, es decir; la presencia de la enfermedad en el continente americano antes de la conquista española(5, 259, 260). Encontró en restos óseos de aquella

época (250-950 d.C.) las características típicas del raquitismo, como el surco de Harrison (257, 259).

Relacionados con el tema del raquitismo y la vitamina D, la mayoría de los trabajos llevados a cabo en Latinoamérica se han realizado a desde la segunda mitad del último decenio del siglo XIX (257).



Referencias

1. Iglesias Gamarra A, Restrepo Suárez JF, Toro-Gutiérrez CE. Polimorfismo del gen del receptor de la vitamina D y sus Implicaciones patológicas. En Iglesias-Gamarra A. Restrepo-Suárez JF, Toro-Gutiérrez CE. Historia de la Vitamina D. Barranquilla: Ediciones Universidad Simón Bolívar; 2008. pp.182-225.
2. Dunn PM, Francis Glisson (1597-1677) and the “discovery” of rickets. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. 1998; 78: F154-F5.
3. Munk W. The rol of Royal College of Physicians of London. London RCP, 1878; vol I.
4. O’Riordan JL, Bijvoet OL. Rickets before the discovery of vitamin D. Bonekey Rep. 2014; 8(3):478. doi: 10.1038/bonekey.2013.212. PMID: 24466409; PMCID: PMC3899557. Consultado [Consultado 10 abr. 2023]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3899557/>.
5. Iglesias Gamarra A, Restrepo Suárez J. F. Del raquitismo a la vitamina D. En Iglesias-Gamarra A. Restrepo-Suárez JF, Toro-Gutiérrez CE. Historia de la Vitamina D. Barranquilla: Ediciones Universidad Simón Bolívar; 2008. pp.1-65
6. Glisson F. De rachitide sive morbo puerili qui vulgo. The rickets dicitur tractatus. Adscitis in operis societatem Georgio date et Ahasuero Regemortero. London, G Du- Gardi, 1650.
7. Bijvoet OL, O’Riordan JL, Rickets before the discovery of vitamin D. Bonekey Rep. 2014; 8(3):478. doi: 10.1038/bonekey.2013.212. PMID: 24466409; PMCID: PMC3899557.
8. Jácome Roca A. Calciferoles: Las hormonas del momento. En Iglesias-Gamarra A. Restrepo-Suárez JF, Toro-Gutiérrez CE. Historia de la Vitamina D. Barranquilla: Ediciones Universidad Simón Bolívar; 2008. pp. xvi-xviii.
9. Iglesias Gamarra A. M. Peña Cortés, J. Félix Restrepo, F. Rondón y Cols. Osteomalacia y raquitismo. Análisis y estudio en diferentes períodos históricos en Colombia. REEMO. 2000; 9: 216-21.
10. Spillmann L. Rachitisme. Nouveau traité de médecine. Edit. G-H Roger, F. Widal, PJ Teissier, 1924; fascicule XXII. pp. 251-336.
11. Hochberg Z. Vitamin D and rickets. Endocr Dev Karger. 2003; 6: 1-13.
12. Levacher de la Feutrie T. Traite du rakkitis, ou l’art re redresser les enfants contrefaits. Paris: Lacombe; 1772.
13. Virchow R. Das normale knochenwaschsthum und die rachitische störung desselben. Archiv für pathologische Störung Anatomie und physiologie und für klinische. Medicin. 1853; 5: 409-507.
14. Müller H. Zeitsch. F. Wiss. Zoologie. 1858; 9: 147.
15. Schmorl G. Die pathologische anatomie der rachitischen knochener krankung mit und pathogenese. Med. Und Krankh. 1909; 4: 403-54.
16. Díaz-Martínez JC, Cañas-Dávila CA. El Descubrimiento de la síntesis extrarrenal de la vitamina D. En Iglesias-Gamarra A. Restrepo-Suárez JF, Toro-Gutiérrez CE. Historia de la Vitamina D. Barranquilla. 2008. Ediciones Universidad Simón Bolívar. pp. 411-24.
17. Buck C, Llopis A, Nájero E, Terris M. El desafío de la epidemiología. Problemas y lecturas seleccionadas. Organización Panamericana de Salud, Publicación Científica No. 505. 1989; 3-17.
18. Chadwick E. Report to her mejesty’s principal secretary of State for the

- Home Department, from the Poor Law Commissioners on an Inquiry into the sanitary condition of the labouring population of Great Britain; with Appendices. London: HMSO 1842;369.
19. Hamlin C. Could you starve to death in England in 1839? The Chadwick-Farr controversy and the loss of social in public health. *Am J Public Health*. 1995; 85: 856-66.
 20. *British Medical Journal*. 1889; i: 14.
 21. McCollum EV. Investigations on the etiology of Rickets vitamin D. In *History of nutrition*. Edit. Houghton Mifflin Co. Boston; 1975, chapter 18. p. 266-90.
 22. Merat-Guillot. *Ann de chim*. 1795; 34: 64.
 23. Fourcroy A, Vauquelin LN. *Ann chim*. 1801; 47: 244.
 24. Berzelius J. *Djurkemie (Animal chemistry)* 1801; ii: 120.
 25. Von Bibra E. *Chemische untersuchungen ueber die knochen und zahne, etc*. 1844; pp. 1-430.
 26. Chossat C. Mén. Présentés à l'acad. des Sci de l'Inst. de France. 1843; 2: 438-40.
 27. Merei AS. On the infantile development, and rickets. London: John Churchill, 1855;158.
 28. Chealdle WR. A discussion on rickets I. *Brit Med J* 1888; i: 1145-1148.
 29. Hutchinson R. Rickets-treatment. *Repts Soc Study Dis Childr* 1907; 7: 71-5.
 30. Hopkins FG. The analyst and the medical man. *Analyst*.1906; 31: 385.
 31. Mellanby E. The Hopkins memorial lecture. *J Chem Soc*. 1948; pp. 713-22.
 32. Palacios-Sánchez L. Breve historia de las vitaminas. *Revista Médica Sánitas*. 2013; 16 (3): 142-5.
 33. Lawrence KS, McCollum EV. From Kansas farm boy to scientist. *University of Kansas Press*. 1964.
 34. Rafter GW, Elmer McCollum and the disappearance of rickets. *Perspect Biol Med*. 1987; 30: 527-34.
 35. Rajakumar K. Vitamin D cod-liver oil, sunlight and rickets: Historical, perspective. *Pediatrics*. 2003; 112: 132-5.
 36. E.V. McCollum: Doyen of Nutrition Science Day HG. *Nutrition Reviews*. 1979; 37: (31): 68. [Consultado 6 abr 2023]. Disponible en: https://www.mv.helsinki.fi/home/hemila/history/Day_1979.pdf.
 38. Rawlinson G. Herodotus. *History Trans*. New York: 1928. pp. 149-50.
 39. García-Nieto VM, Zafra-Anta, M. Tetania, espasmofilia y raquitismo carencial. *Pediatría Integral. Sociedad Española de Pediatría Extrahospitalaria y Atención Primaria* 2021; (7). [Consultado 8 mar. 2023]. Disponible en; <https://www.pediatriaintegral.es/publicacion-2021-10/historia-de-la-medicina-y-la-pediatria-enfermedades-pediatricas-que-han-pasado-a-la-historia-5-tetania-espasmofilia-y-raquitismo-carencial/>.
 40. Mozolowski W, Jędrzej Sniadecki: on the cure of rickets. *Nature*. 1939; 143: 121.
 41. Vitamín D - dlhá a zaujímavá cesta za jeho objavom. *Lumedik*. [Consultado 24 mar. 203]. Disponible en: <https://www.lumedik.sk/vitamin-d-dlha-a-zaujimava-cesta-za-jeho-objavom/>.
 42. Hirsch A. *Handbook of geographical and historical pathology*. London: New Sydenham Society. 1886; 6: 732-42.
 43. Chesney RW. Theobald palm and his remarkable observation: how the sunshine vitamin came to be recognized. *Nutrients*. 2012; 4 (1): 42-51. doi: 10.3390/nu4010042.
 44. McCollum EV, Simmonds N, Parson HT, Shipley PG, Park EA. Studies on experimental rickets. The produc-

- tion of rachitis and similar diseases in the rat by deficient diets. *J Biol Chem.* 1921; 45: 333-42.
45. No existe esta referencia.
 46. Shipley PG, Park EA, McCollum EV, Simmonds N, Studies on experimental rickets. VII. The relative effectiveness of cod liver oil as contrasted with butter fat for protecting the body against insufficient calcium in the presence of a normal phosphorus supply. *Am. J. Hyg.* 1921; I: 512.
 47. McCollum EV, Simmonds N, Shipley PG, Park EA. Studies experimental rickets. VIII. The production of rickets by diets low in phosphorus and fat-soluble. *A J. Biol. Chem.* 1921; XLVII: 507.
 48. Dick LJJ. *Rickets.* New York 1922.
 49. Hess AF, Unger LJ, Pappenheimer AM. Experimental rickets in rats III The prevention of rickets in rats by exposure to sunlight. *J Biol Chem.* 1922; 50: 77-81.
 50. Hess AF. Infantile rickets: the significance of clinical, radiographic and chemical explanations in tis diagnosis and incidence. *Am J. Dischild.* 1922; 24: 327-32.
 51. Hansen CM, Hamberg KJ, Binderup E, Binderup L. Seocalcitol (EB 1089): a vitamin D analogue of anti-cancer potential. Background, design, synthesis, pre-clinical and clinical evaluation. *Curr Pharm Des.* 2000; 6 (7): 803-28. doi: 10.2174/1381612003400371.
 52. Goldblatt H, Soames KN. A study of rats on a normal diet irradiated daily by the mercury vapor quartz lamp or kept in darkness. *Biochem.* 1922; 53: 293.
 53. Historia de la Ciencia [Internet]. Harry Goldblatt (1891-1977) y la investigación de la vitamina D. 21 de noviembre de 2019 [Consultado 9 mar. 2023]. Disponible en: <https://historiayciencias.blogspot.com/2019/11/harry-goldblatt-1891-1977-and-research.html>.
 54. Hume EM, Smith HH. The effect of air, which has been exposed to the radiations of the mercury-vapour quartz lamp, in promoting to growth of rats, fed on a diet deficient in fatsoluble vitamins. *Biochem J.* 1923; 17: 364-72.
 55. Hume EM, Smith HH. The effect of irradiation of the environment with ultra-violet light upon the growth and calcification of rats, fed on a diet deficient in fat-soluble vitamins: the part played by irradiated sawdust. *Biochem J.* 1924; 18: 1334-45.
 56. Hume EM, Simth HH. The effect of irradiation the environment with ultra-violet light upon the growth and calcification of rats, fed on a diet deficient in fat-soluble vitamins: the part played by irradiated sawdust II. *Biochem J.* 1926; 20: 335-9.
 57. Nelson Em, Steenbook H. Observations bearing on the alleged induction of growth promoting properties in air by irradiation with ultra-violet light. *J Biol Chem.* 1925; 62: 575-93.
 58. Carpenter KJ, Zhao L. Forgotten mysteries in the early history of vitamin D. *J Nutr.* 999; 923-7.
 59. Kugelmars IN, McQuarrie I. The photoactivity of substances curative of rickets and the photolysis of the oxy-products by ultraviolet radiation. *Science.* 1924; 60: 272-4.
 60. Snow J. On the adulteration of bread as a cause of rickets. *International Journal of Epidemiology.* 2003; 32: 336-7.
 61. Bloom WL, Flinchum D. Osteomalacia with pseudofractures caused by the ingestion of aluminum hydroxide. *JAMA.* 1960; 174: 1327-30.
 62. Meslay RF. Contribution à l'étude anatomo-clinique de l'ostéomala-

- cie. Lisboa Médica. 1926;3(10):511. [Consultado 6 abr 2023]. Disponible en: <https://am.uc.pt/romulo/download/wqnDk8Kjw5jDjsOQwp-JpZ2lwamFuwpvClcKVwpZpwpE=/UCRC-Lisboa-Medica-1926-10.pdf>.
63. Spillman L, Benech J. Osteomalacie in plan nouveare traité de medicine. Edited fascicule XXII; pp. 337-74.
 64. Murillo-Sarmiento LM. Apuntes históricos de una enfermedad milenaria. En Vásquez-Awad D, Ramírez-León JF. Osteoporosis, mitos y realidades. pp.33-64.
 65. Pommer G. Untersuchungen über osteomalacie und rachitis, Leipzig. 1918.
 66. Murillo-Sarmiento LM. Osteoporosis en la historia de la medicina. Academia Nacional de Medicina. [Consultado 18 feb. 2023]. Disponible en: <https://anmdecolombia.org.co/la-osteoporosis-en-la-historia-de-la-medicina/>.
 67. Mellanby E. Experimental rickets, Med. Research Council, Special Rep. Series. 1921; (61).
 68. Wegner G. Arch. Pathol. Anat. u. Physiol. 1872; 55: 11-45.
 69. Kassowitz M. Zeitschr. F. Klin. Wochenschr. 1906; 43: 629-670.
 70. Scheutte D. Arch Med Erfahrung. 1824; 79: 80.
 71. Dalyell ES, Hume M., Mackay MM, Smith HH, Wimberger H. The etiology of rickets in Infants. Prophylactic and curative observations at the Vienna University Kinder Klinik. Lancet. 1922; 2: 7-11.
 72. Huldschinsky K. Heilung von Rachitis durch Künstliche Höhen sonne. Deutsche med. Wochenschrift. 1919; 45: 712-3.
 73. Raczynski J. Recherches experimentales sur le manqué d'action au soleil comme cause du rachitisme. C R Assoc Internat Pediatrie, Paris. 1912/13: 308-9.
 74. Huldschinsky K. Die behandlung der rachitis durch ultraviolet-bestrahlung Z. Orthop Chir 1920; 39: 426-51.
 75. Iglesias Gamarra A, Restrepo Suárez J F, Toro-Gutiérrez CE. Historia moderna sobre los mecanismos fisiológicos y bioquímicos de la vitamina D. En Iglesias-Gamarra A. Restrepo-Suárez JF, Toro-Gutiérrez CE. Historia de la Vitamina D. Barranquilla: Ediciones Universidad Simón Bolívar; 2008. pp. 89-177.
 76. Mautalen C, Fuller Albright. Un tributo al padre de las osteopatías metabólicas a 100 años de su nacimiento. Diagnóstico en osteología. 2000; 2: 4-6.
 77. Albright F, Butler AM, Bloomberg E. Rickets resistant to vitamin D therapy. American J Dis Child. 1937;54(3):529-47. . doi:10.1001/archpedi.1937.01980030073005
 78. Mayer J. Armand Trousseau and the arrow of time. Nutrition Reviews. 1957; 15: 321-3.
 79. The part played by accessory food factors in the etiology of rickets. J Physiol. 1919;52: liii.
 80. Mellanby E. A story of nutritional research. Baltimore; 1950. p. 256.
 81. McCollum EV, Simmonds N, Becker JE, Shipley PG. Studies on experimental rickets. XXI. An experimental demonstration of the existence of a vitamin which promotes calcium-depositins. J Biol Chem. 1922; 53: 293-312.
 82. Mellanby E. Accessory food factors (vitamins) in the feeding of infants. Lancet 1920;i:856.
 83. Marguerite Davis [Internet]. Wikipedia. [Consultado 23 feb. 2023]. Disponible en: https://es.wikipedia.org/w/index.php?title=Marguerite_Davis&oldid=131319680.

84. Mellanby E. An experimental investigation on rickets. *Lancet*. 1919; I: 407-12.
85. Mellanby. Discussion on the importance of accessory food factors (vitamines) in the feeding of infants. *Proc R Soc Med*. 1920;13(Sect Study Dis Child):95-8. PMID: 19981388; PMCID: PMC2152561.
86. McCollum E.V, Simmonds N, Becker J.E, Shipley P.G. Studies on experimental rickets xxi. An experimental demonstration of the existence of a vitamin which promotes calcium deposition. *Journal of Biological Chemistr*.1922; 53: 293-312. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0021925818857830>.
87. Rajakumar K, Greenspan SL, Thomas SB, Holick MF. Solar ultraviolet radiation and vitamin D a historical perspective. *American Journal of Public Health*. 2007; 97: 1746-54. <https://doi.org/10.2105/AJPH.2006.091736>.
88. Adolf Otto Reinhold Windaus. [Internet]. Wikipedia. [Consultado 25 feb. 2023]. Disponible en: https://es.wikipedia.org/w/index.php?title=Adolf_Otto_Reinhold_Windaus&oldid=139787664.
89. The distillation of vitamin D. *Proc. Roy. Soc. (London)*. 1931; B107:76-90.
90. Windaus A, Linsert O, Lüttringhaus, Weidlich G. Über das krytallisierte vitamin D2. *Ann Chem* 1932; 492: 226-41.
91. Windaus A. Über das antirachitish wirksame bestrahlungs-produkt aus 7-dehydro-cholesterin. *Z. Phisyol. Chem*. 1936; 241: 100-3.
92. Askew FA, Bourdillon RB, Brucer HM, Jenkins GC, Webster TA. The distillation of vitamin D. *Proc Roy Soc (London) Ser B* 1931; 107: 76-90.
93. Adolfo Windaus. The Nobel Prize. [Consultado 18 feb. 2023]. Disponible en: <https://www.nobelprize.org/prizes/chemistry/1928/windaus/biographical/>.
94. Cruickshank EM, Kodicek E, Armitage P. The vitamin D content of tissues of rats given ergocalciferol. *Biochem. J*. 1954; 58: 172-5.
95. Kodicek E. The biosynthesis of C-labelled ergocalciferol. *Bochem. J*. 1955; 60:xxv.
96. Schenck F. Über das kristallisierte vitamin D3. *Naturwissenschaften*. 1937; 25: 159.
97. Cruickshank EM, Kodicek E. Vitamin D balance and distribution in rats given a massive dose of ergocalciferol. *Biochem. J*. 1953;54:337-43.
98. Norman AW, DeLuca HF. The preparation of H³-vitamins D2 and D3 and their localization in the rat. *Biochemistry*. 1963; 2: 1163-8.
99. Norman AW, Lund J., DeLuca HF. Biologically active forms of vitamin D3 in kindney and intestine. *Arch. Biochen. Biophys*. 1964; 108: 12-21.
100. Lund J., DeLuca HF. Biologically active metabolite of vitamin D3 form bone, liver, and blood serum. *J. Lipid. Res*. 1966; 7: 739-44.
101. Lund J., DeLuca HF, Horsting M. Formation of vitamin D esters in vivo. *Arch. Biochem Biophys*. 1967; 120: 513-7.
102. Imrie MH, Neville AW, Snellgrove W, DeLuca HF. Metabolism of vitamin D2 and vitamin D3 in the rachitic chick. *Arch. Biochem. Biophys*. 1967; 20: 525-32.
103. DeLuca HF, Weller M., Blunt WJ, Neville PF. Synthesis, biological activity, and metabolism of 22,23-3H-vitamin D4. *Arch. Biochem Biophys*. 1968; 124: 122-8.
104. Blunt JW, Deluca HF, Schnoes HK. 25-hydroxycholecalciferol. A biologically active metabolite of vitamin D3. *Biochemistry*. 1968; 7: 3317-22.

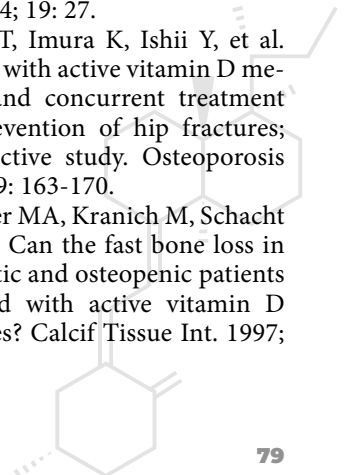
105. Holick MF, Schnoes HK, DeLuca HF, Suda T, Cousins J. Isolation and identification of 1,25-dihydroxycholecalciferol. A metabolite of vitamin D active in intestine. *Biochemistry*. 1971; 10: 2799-804.
106. Holick MF, Garabedian M., DeLuca HF. 1,25-dihydroxycholecalciferol: metabolite of vitamin D3 active on bone in anephric rats. *Science*. 1972; 176: 1146-7.
107. Holick MF, Garabedian M, DeLuca HF. The 5,6-trans isomers of cholecalciferol and 25-hydroxycholecalciferol: substitutes for 1,25-dihydroxycholecalciferol in anephric animals. *Biochemistry*. 1972; 11: 2715-19.
108. Fraser DR, Kodicek E. Vitamin D esters: Their isolation and identification in rat tissues. *Biochem. J*. 1965; 96: 59-60.
109. Fraser DR, Kodicek E. The synthesis of vitamin D esters in the rat. *Biochem. J*. 1996; 100: (67).
110. Fraser DR, Kodicek E. Unique biosynthesis by kidney of a biologically active vitamin D metabolite. *Nature*. 1970; 228: 764-6.
111. Lawson DEM, Fraser DR, Kodicek E, Morris HR, Williams DH. Identification of 1,25 dihydroxycholecalciferol, a new kidney hormone controlling calcium metabolism. *Nature* 1971; 130: 228-30.
112. Holick MF, Schnoes HK, DeLuca F. Identification of 1,25-dihydroxycholecalciferol, a form of vitamin D3 metabolically active in the intestine. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 1971 ;68: 803-4.
113. Lawson DEM, Wilson PW, Kodicek E. Metabolism of vitamin D. A new cholecalciferol metabolite, involving loss of hydrogen at C-1, in chick intestinal nuclei. *Biochem. J*. 1969; 115: 269-77.
114. Holick MF. Vitamin D: Photobiology, metabolism, mechanism of action, and clinical applications. In: Murray JF, editor. *Primer on the of mineral metabolism*. 3a ed. chapter 13, Philadelphia. New York: Lippincott. Raver. pp. 74-81.
115. Boyle I, Miravet R, Gray W, Holick F, DeLuca HF. The response of intestinal calcium transport to 25-hydroxy and 1,25-dihydroxy vitamin D in nephrectomized rats. *Endocrinology*. 1972; 90: 605-8.
116. Brickman AS, Coburn JW, Norman AW. Action of 1, 25-dihydroxycholecalciferol, a potent, kidney-produced metabolite of vitamin D3, in uremic man. *New Engl J Med*. 1972; 287: 891-5.
117. Narwid TA, Blount JF, Iacobelli JA, Uskokovic MR. Vitamin D3 metabolites III. Synthesis and X-ray analysis of 1 α , 25-dihydroxycholesterol. *Helv Chim Acta*. 1974; 57: 780-9.
118. Wilson TH, Wiseman G. The use of sacs of the everted small intestine for the study of the transference of substances the mucosal to serosal surface. *J. Physiol (London)*. 1954; 123: 116-25.
119. Schachter D, Rosen SM. Active transport of Ca⁴⁵ by the small intestine and its dependence on vitamin D. *Am J. Physiol*. 1959;196:357-62.
120. Omdahl JL, DeLuca HF. Regulation of vitamin D metabolism and function. *Physiological Reviews*. 1973; 53: 327-72.
121. Rasmussen H. The influence of parathyroid function upon the transport of calcium in isolated sacs of rat small intestine. *Endocrinology*. 1959; 65: 517-519.
122. Wasserman RH, Kallfelz FA, Comar CL. Active transport of calcium by rat duodenum in vivo. *Science*. 1961; 133: 883-84.

123. Wasserman RH, Taylor AN. The non-essentiality of sodium ions for intestinal calcium transport. *Proc. Soc. Exptl. Biol. Med.* 1963; 114: 479-82.
124. Martin AL, Melancon MJ Jr., DeLuca HF. Vitamin D stimulated, calcium-dependent adenosine triphosphatase from brush borders of rat small intestine. *Biochem Biophys. Res Commun.* 1969; 35: 819-23.
125. Nicolaysen R. Studies upon mode of action of vitamin D. II. Influence of vitamin D on the fecal output of endogenous calcium and phosphorus in the rat. *Biochem. J.* 1937; 31: 107-21.
126. Nicolaysen R. Studies upon the mode of action of vitamin D III. The influence of vitamin D on the absorption of calcium and phosphorus in the rat. *Biochem J.* 1937; 31: 122-29.
127. Nicolaysen R. Studies upon the mode of action of vitamin D V. The absorption of phosphates from isolated loops of the small intestine rat. *Biochem J.* 1967; 31: 1086-88.
128. Taylor AN, Wasserman RH. Correlations between the vitamin D-induced calcium binding protein and intestinal absorption of calcium. *Federation Proc.* 1969; 28: 1834-8.
129. Taylor AN, Wasserman RH. Immunofluorescent localization of vitamin D-dependent calcium-binding protein. *J. Histochem. Cytochem.* 1970; 18: 107-5.
130. Haussler MR, Boyce W, Littledike W, Rasmussen H. A rapidly acting metabolite of vitamin D3. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 1971; 68: 177-81.
131. Barbour GL, Coburn JW, Slatopolsky E, Norman AW, Horst RL. Hypercalcemia in an anephric patient with sarcoidosis: Evidence for extra-renal generation of 1,25-Dihydroxyvitamin D. *N Engl J Med.* 1981; 305: 440-3.
132. Lambert Pw, Stern P, Avioli R, Brackett N, Turner R, Greene A, Fu I, Bell N. Evidence for extrarenal production of 1,25-Dihydroxyvitamin D in man. *J Clin Invest.* 1981; 69: 722-5.
133. Barbour GL, Coburn JW, Slatopolsky E, Norman AW, Horst RL. Hypercalcemia in an anephric patient with sarcoidosis: Evidence for extrarenal generation of 1,25-dihydroxyvitamin D. *New Engl J Med.* 1981; 305: 440-3.
134. Adams JS, Sharma P, Gacad M, Singer F. Metabolism Of 25-Hydroxyvitamin D3 by cultured pulmonary alveolar macrophages in sarcoidosis. *J Clin Invest.* 1983; 72: 1856-60.
135. Weisman Y, Varjs A, Duckett G, Reiter E, Root AW: Synthesis of 1,25-dehydroxyvitamin D in the nephrectomized pregnant rat. *Endocrinology.* 1978; 103: 1992-6.
136. Tanaka Y, Halloran B, Schnoes H, DeLuca H. In vitro production of 1,25-dihydroxyvitamin D3 by rat placental tissue. *Proc. Natd. Acad. Sci.* 1979; 76: 5033-5.
137. Zehnder D, Bland R, Williams MC, Mcninch RW, Howie AJ, Stewart PM, Hewison M. Extrarenal expression Of 25-hydroxyvitamin D3-1 α -hydroxylase. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001; 86: 888-94.
138. Zehnder D, Bland R, Chana R, Wheeler D, Howie A, Williams M, Stewart P, Hewison M. Synthesis of 1,25-dihydroxyvitamin D3 by human endothelial cells is regulated by inflammatory cytokines: A novel autocrine determinant of vascular cell adhesion. *J Am Soc Nephrol.* 2002; 13: 621-9.
139. López-C. A, Ureta-Velasco N, Pallás-Alonso CR. Vitamina D profiláctica. *Rev Pediatr Aten Primaria* [Internet]. 2010;12(47):495-510. [Consultado 8 mar. 2023]. Dis-

- ponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1139-6322010000400012&lng=es.
140. Iglesias Gamarra A, Restrepo Suárez J F. Alfacalcidol y calcitriol. En Iglesias-Gamarra A. Restrepo-Suárez JF, Toro-Gutiérrez CE. Historia de la Vitamina D. Barranquilla: Ediciones Universidad Simón Bolívar; 2008. pp. 238-74.
 141. Abe E, Miyaura C, Sakagami C, Takeda H, Konno M, Yanazaki K, Yoshiki T, Suda T. Differentiation of mouse myeloid leukemia cells induced by 1α , 25-dihydroxyvitamin D₃. Proc Natl Acad Sci USA. 1981; 78: 4990-4.
 142. Norman AW. The mode of action of vitamin D. Biol Rev. 1968; 43: 97-137.
 143. Walters MR, Hunziker W, Norman AW. Unoccupied $1, 25$ -dihydroxyvitamin D₃ receptors: nuclear/cytosol ratio depends on ionic strength. J Biol Chem. 1980; 255: 6799-805.
 144. Hunziker W, Walters MR, Bishop JE, Norman AW. Studies on the mode of action of calciferol (XLVI) unoccupied and in vitro and in vivo occupied $1, 25$ -dihydroxyvitamin D₃ intestinal receptors. J Biol Chem. 1983; 258: 8642-8.
 145. Haussler MR, Norman AW. Chromosomal receptor for a vitamin D metabolite. Proc Natl Acad Sci. 1969; 62: 155-62.
 146. Brumbaugh PF, Haussler MR. 1α , 25-Dihydroxyvitamin D₃ receptor: Competitive binding of vitamin D analogs. Life Sci. 1973; 13: 1737-46.
 147. Kream BE, Reynolds RD, Knutson JC, Eisman JA, DeLuca HF. Intestinal cytosol binders of 1α , 25 dihydroxyvitamin D and 25 hydroxyvitamin D. Arch Biochem Biophys. 1976; 176: 779-87.
 148. Quintana-Duque M, Motta-Cortés A. Vitamina D, autoinmunidad y cáncer. En Iglesias-Gamarra A. Restrepo-Suárez JF, Toro-Gutiérrez CE. Historia de la Vitamina D. Barranquilla. 2008. Ediciones Universidad Simón Bolívar. pp. 275-88.
 149. Pike JW, Gooze LL, Hausler MR. Biochemical evidence for 1α , 25-dihydroxyvitamin D receptor macromolecules in parathyroid, pancreas, pituitary and placental tissues. Life Sci. 1980; 26: 407-14.
 150. Provvedini DM, Tsoukas CD, Deftos LJ, Manolagas SC. $1,25$ -dihydroxyvitamin D₃ receptors in human leukocytes. Science. 1983; 16; 221 (4616): 1181-3. Doi: 10.1126/science.6310748.
 151. Horst RL, Goff JP, Reinhardt TA. Advancing age bone 1.25 - dihydroxyvitamin D receptors. Endocrinology. 1990; 126 (2): 1053-57.
 152. Quesada-Gómez M, Heureux N. Vitamina D libre: una determinación en aumento. Rev Osteoporos Metab Miner [Internet]. 2019;11(1):30-34. [Consultado 13 abr. 2023]. <https://dx.doi.org/10.4321/s1889-836x2019000100006>.
 153. Chen PS, Lane K. Serum protein binding of vitamin D₃. Archives of Biochemistry and Biophysics. 1965;112(1):70-75. [Consultado 13 abr. 2023]. [https://doi.org/10.1016/0003-9861\(65\)90011-1](https://doi.org/10.1016/0003-9861(65)90011-1).
 154. Belsey R. Cark MB, Bernant M, Clowacki J, Holck MF, DeLuca HF, et al. The physiologic significance of plasma transport of vitamin D and metabolites. Am J Med. 1974; 57: 50-6.
 155. Edelstein S. Vitamin D binding proteins. Vitamins & Hormones. 1975; 32: 407-28. [https://doi.org/10.1016/S0083-6729\(08\)60020-5](https://doi.org/10.1016/S0083-6729(08)60020-5).
 156. Nishii Y, Okano T. History of the new vitamin D analogs: studies on 22 -oxacalcitrol (OTC) and 2β -(3hy-

- droxypropoxy) calcitrol (ED-71). *Steroids*. 2001; 66: 137-146.
157. Cantillo J. Análogos de la vitamina D en la enfermedad renal crónica. En Iglesias-Gamarra A, Restrepo-Suárez JF, Toro-Gutiérrez CE. *Historia de la Vitamina D*. Barranquilla. 2008. Ediciones Universidad Simón Bolívar. pp. 391-410.
158. Wovkulich PM, Batcho AD, Baggio- lini EG, Boris A, Truitt G, Uskokovic MR. Synthesis of 1 α , 25-trihydroxy- Δ^{22} -cholicalciferol, a potent inducer of cell differentiation. In: Norman AW, Schaefer K, Grigoleit HG, Herrath D, editors. *Vitamin D: Chemical Biochemical and clinical update*. Berlin, New York: 1985. Walter de Gruyter. pp. 755-7.
159. Murayama E, Miyamoto K, Kubo- dera M, Mori T, Matsunaga I. Synthesis studies of vitamin D3 analogs. VIII. Synthesis of 22-oxavitamin D3 analogs. *Chem Pharm Bull (Tokyo)*. 1986; 34: 4410-3.
160. Calverley MJ. Synthesis of MC903, a biologically active vitamin D metabolite. *Tetrahedron*. 1987; 43: 4609-19.
161. Zhou JY, Norman AW, Chen D, Sun GW, Uskokovic MR, Ko- efler HP. 1,25-dihydroxyvita- min-16-ene-23-yne-vitamin D3 prolongs survival time of leukemic mice. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1990; 87: 3929-32.
162. Perlman K, Kutner A, Prah J, Smith C, Inaba M, Schnoes HK, DeLuca HF. 24-homologated 1,25-dihydroxyvi- tamin D3 compounds: Separation of calcium and cell differentiation activities. *Biochemistry*. 1990; 29: 190-6.
163. Mascaró E. Síntesis de nuevos aná- logos del calcitriol fósforo funcio- nalizados. Estudio de una nueva metodología para la formación del sistema triénico [tesis doctoral]. Universidad Nacional del Sur. Bahía Blanca Argetina. 2011. [Consultado 6 abr. 2023]. Disponible en: <https://repositoriodigital.uns.edu.ar/handle/123456789/2291>.
164. Nakagawa N, Sowa Y, Kurobe M, Ozono K, Siu-Caldera ML, Reddy GS, Uskokovic MR, Okano T. Di- fferentiation activities of 1 α , 25-di- hydroxy-16-ene-vitamin D3 ana- logs and their 3-epimers on human promyelocytic leukemia (HL-60) cell differentiation and apoptosis. *Steroids*. 2001; 66: 327-37.
165. Okano T, Nakagawa K, Tsugawa N, Ozono K, Kubodera N, Osawa A, Terada M, Mikami K. Singly de- hydroxylated a-ring analogues of 19-nor-1 α ,25-dihydroxyvitamin D3 and 22-nor-22-oxa-1 α ,25-di- hydroxyvitamin D3: Novel vitamin D3 analogues with potent transcrip- tional activity but extremely low affinity for vitamin D receptor. *Biol Pharm Bull (Tokyo)*. 1998; 21: 1300-5.
166. Okano T, Nakagawa K, Kurobe M, Ozono K, Konno K, Fujishima T, Takayama H. Structure-specif control of apoptosis by novel 2-meth- yl-1-a-ring stereoisomers of 1 α ,25-di- hydroxyvitamin D3 in HL-60 cells. *Biochem Pharmacol*.
167. Nishii Y, Okano T. History of the development of new vitamin D analogs: studies on 22-oxacalcitriol (OCT) and 2 β -(3-hydroxypropoxy) calcitriol (ED-71). *Steroids*. 2001; 66: 137-46.
168. Hoikka V, Alhava EM, Aro A, Kar- jalainen P, Rehnben V. Treatment of osteoporosis with 1-alpha-hydroxy- cholecalciferol and calcium. *Acta Med Scand*. 1980; 207: 221-4.
169. Christiansen C, Christen MS, MNair P, Hagen C, Stocklund KE, Transbol I. Prevention of early post- menopausal bone loss Controlled

- 2-year study in 315 normal females. *Eur J Clin Invest.* 1980; 10: 273-9.
170. Christiansen C, Christiansen MS, Transbol I. Bone mass in postmenopausal women after withdrawal of oestrogen/ gestagens replacement therapy. *Lancet.* 1981; i: 459-61.
 171. Jensen GF, Christiansen C, Transbol I. Treatment of postmenopausal osteoporosis. A controlled therapeutic trial comparing oestrogens/gestagens, 1,25 dihydroxyvitamin D3 and calcium. *Clin Endocrinol.* 1982; 16: 515-24.
 172. Falch JA, Odegaard OR, Finnanger AM, Matheson I. Postmenopausal osteoporosis: no effect of three years treatment with 1,25 dihydroxycholecalciferol. *Acta Med Scand.* 1987; 221: 199-204.
 173. Aloia JE, Vaswani A, Yeh JK, Ross PL, Flaster E, Dilmanian FA. Calcium supplementation with and without hormone replacement therapy to prevent postmenopausal bone loss. *Ann Intern Med.* 1994; 120: 97-103.
 174. Fujita T. Studies of osteoporosis in Japan. *Metabolism.* 1990; 39 (4 Suppl 1): 39-42.
 175. Gallagher JC, Riggs BL. Action of 1,25-dihydroxyvitamin D3 on calcium balance and bone turnover and its effects on vertebral fracture rate. *Metabolism.* 1990; 34 (4 Suppl. 1): 30-4.
 176. Orimo H, Erich Schacht E. The D-hormone analog alfacalcidol: The pioneer beyond the horizon of osteoporosis treatment. *J Rheumatol. Suppl* 2005; 76: 4-10.
 177. Kubodera N, Tsuji N, Uchiyama Y, Endo K. A new active vitamin D analog, ED-71, causes increase in bone mass with preferential effects on bone in osteoporotic patients. *J Cell Biochem.* 2003;88(2):286-9. doi: 10.1002/jcb.10346.
 178. Jensen J, Christiansen C, Rodbro O. Cigarette smoking, serum and bone loss during hormone replacement therapy early after menopause. *N Eng J Med.* 1985;313:973-5.
 179. Holick MF. Vitamin D requirements for humans of all ages: New increased requirements for women and men 50 years and older. *Osteoporos Int.* 1998; 8 Suppl 1: S24-9.
 180. Ott SM, Chesnut CH. Calcitriol treatment is not effective in postmenopausal osteoporosis. *Ann Int Med.* 1989; 110: 267-74.
 181. Tilyard MW, Spears GF, Thomson J, Dovey S. Treatment of postmenopausal osteoporosis with calcitriol or calcium. *New Engl J Med.* 1992; 326: 257-62.
 182. Hayashi Y, Ujita T, Inoue T. Decrease of vertebral fracture in osteoporotics by administration of 1-alpha hydroxyvitamin D3 on bone mineral density and incidence of fracture: a placebo controlled, double-blind prospective study. *Endocrine J.* 1996; 43: 211-20.
 183. Orimo H, Shiraki M, Hayashi Y, et al. Effects of 1-alpha hydroxyvitamin D3 on lumbar bone mineral density and vertebral fractures in patients with postmenopausal osteoporosis. *Calcif Tissue Int.* 1994; 54: 370-6.
 184. Orimo H. Clinical application of 1 alpha (OH) D3 in Japan. *Akt Rheumatol.* 1994; 19: 27.
 185. Tanizawa T, Imura K, Ishii Y, et al. Treatment with active vitamin D metabolites and concurrent treatment in the prevention of hip fractures; a retrospective study. *Osteoporosis Int.* 1999; 9: 163-170.
 186. Dambacher MA, Kranich M, Schacht E, Neff M. Can the fast bone loss in osteoporotic and osteopenic patients be stopped with active vitamin D Metabolites? *Calcif Tissue Int.* 1997; 60: 115-8.



187. Chapuy MC, Areot ME, Duboeuf F, Brun J, Crouzet B, Amaud S, Delmas PD, Meunier PJ. Vitamin D3 and calcium to prevent hip fractures in elderly women. *N Engl J Med.* 1992; 237: 1637-42.
188. Freaney R, McBrinn Y, McKenna M. Secondary hyperparathyroidism in elderly people; combined effect of renal insufficiency and vitamin D deficiency. *Am J Clin Nutr.* 1993; 58: 187-8.
189. Meunier PJ. Calcium and vitamin D are effective in preventing fractures in elderly people by reversing senile secondary hyperparathyroidism, *Osteoporos Int.* 1998;8 Suppl 2: S1-S2.
190. Chapuy MC, Preziosi P, Maamer M, Arnaud S, Galan P, Hercberg S, Meunier PJ. Prevalence of vitamin D insufficiency in an adult normal population. *Osteoporos Int.* 1997; 7: 439-43.
191. Chapuy MC, Schott AM, Garnero P, Hans D, Delmas PD, Meunier PJ. Healthy elderly French women living at home have secondary hyperparathyroidism and high bone turnover in winter. *J Clin Endocrinol.* 1996; 81: 1129-33.
192. DeLuca HF. 1,25 Dihydroxyvitamin D3 in the pathogenesis and treatment of osteoporosis. *Osteoporos Int.* 1997; 7 Suppl 3: 24-9.
193. Welsh JE, Jones WA. 1,25 (OH)₂D₃ PROTECTS MG-63 osteoblastm from TNFα and ceramide induced apoptosis. 10th Workshop on Vitamin D, Strasbourg Proceedings. 1997; 405-6.
194. Lemire JM. Immunomodulatory actions of 1,25-dihydroxyvitamin D₃. *J Steroid Biochem Molec Biol.* 1995; 53 (1-6): 599-602.
195. Dequeker J, Declerck K, Van Cleemput J. Role of alfacalcidol in corticoid induced osteoporosis. autoimmune diseases and organ transplantation on bone quality and immunomodulation. *ILAR Congress of Rheumatology, Singapore. Proceeding 1997;407-10.*
196. Del Pozo S, Cuadrado C, Moreiras O. Cambios con la edad en la ingesta dietética de personas de edad avanzada. *Estudio Euronut-SENECA. Nutr. Hosp.* 2003; 18 (6). [Consultado 20 mar 2023]. Disponible en: https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0212-16112003000600005
197. Slatopolsky E, Weerts C, Thielan J, Horst R, Harter H, Martin KJ. Marked suppression of secondary hyperparathyroidism by intravenous administration of 1,25-dihydroxycholecalciferol in uremic patients. *J Clin Invest.* 1984; 74: 2136-43.
198. Ramirez JA, Emmett M, White MG, Fathi N, Santa Ana CA, Morawski SG, et al. The absorption of dietary phosphorus and calcium in hemodialysis patients. *Kidney Int.* 1986; 30: 753-9.
199. Brown AJ, Ritter CR, Finch JL, Morrissey J, Martin KJ, Murayama E, Nishii Y, Slatopolsky E. The noncalcemic analogue of vitamin D, 22-oxacalcitriol, suppresses parathyroid hormone synthesis and secretion. *J Clin Invest.* 1989;84:728-32.
200. Brown A. Vitamin D analogs for secondary hyperparathyroidism: What does the future hold? *J Steroid Biochem.* 2007; 103: 578-83.
201. Takahashi F, Finch JL, Denda M, Dusso AS, Brown AJ, Slatopolsky E. A new analog of 1,25-(OH)₂D₃, 19-nor-1,25-(OH)₂D₃, suppresses serum PTH and parathyroid gland growth in uremic rats without elevation of intestinal vitamin D receptor content. *Am J Kidney Dis.* 1997; 30: 105-12.

202. Martin KJ, Gonzalez EA, Gellens M, Hamm L, Abboud H, Lindberg J. 19-nor-1-alpha-25-dihydroxyvitamin D2 (paricalcitol) safely and effectively reduces the levels of intact parathyroid hormone in patients on hemodialysis. *J Am Soc Nephrol.* 1998; 9: 1427-32.
203. Martin KJ, González EA, Gellens M, Hamm LL, Abboud H, Lindberg J. 19-Nor-1-alpha-25-dihydroxyvitamin D2 (paricalcitol) safely and effectively reduces the levels of intact parathyroid hormone in patients on hemodialysis. *J Am Soc Nephrol.* 1998; 9 (8): 1427-32. doi: 10.1681/ASN.V981427.
204. Abe J, Morikawa M, Miyamoto K, Kaiho S, Fukushima M, Miyaura C, Abe E, Suda T, Nishii Y. Synthesis analogues of vitamin D3 with an oxygen atom in the side chain skeleton. *FEBS Lett* 1987; 226: 58-62.
205. Mahonen A, Jääskeläinen T, Mäenpää PH. A novel vitamin D analog with two double bonds in its side chain. A potent inducer of osteoblastic cell differentiation. *Biochem Pharmacol.* 1996; 51 (7): 887-92. doi: 10.1016/0006-2952(95)02242-2.
206. María Claudia Díaz. Localización geográfica y síntesis de vitamina D. En Iglesias-Gamarra A. Restrepo-Suárez JF, Toro-Gutiérrez CE. *Historia de la Vitamina D.* Barranquilla. 2008. Ediciones Universidad Simón Bolívar. pp. 289-304.
207. Dealberto MJ. Why are immigrants at increased risk for psychosis? Vitamin D insufficiency, epigenetic mechanism, or both? *Medical Hypotheses.* 2007;68:259-67.
208. Kresge N, Simoni R, Hill R. A half-century of vitamin D: the work of Hector F. Deluca. *J Biol Chem.* 2006; 281: 669-96.
209. Deltanoid Pharmaceuticals. [Consultado 3 abr. 2023]. Disponible en: <https://www.cbinsights.com/company/deltanoid-pharmaceuticals>.
210. Anzano MA, Smith JM, Uskokovic MR et al. 1 α ,25-Dihydroxy-16-ene-23-yne-26,27-hexafluorocholecalciferol (Ro24-5531), a new deltanoid (Vitamin D analogue) for prevention of breast cancer in the rat. *Cancer Research.* 1994; 54 (7): 1653-6. [Consultado 8 abr. 2023]. Disponible en: https://www.researchgate.net/publication/15062531_1a25-Dihydroxy-16-ene-23-yne-2627-hexafluorocholecalciferol_Ro24-5531_a_New_Deltanoid_Vitamin_D_Analogue_for_Prevention_of_Breast_Cancer_in_the_Rat.
211. Provvedine DM, Tsoukaas CD, Defetos LJ, Manolagas SC. 1,25-dihydroxyvitamin D3 receptors in human leukocytes. *Science.* 1983; 221: 118.
212. Norman AW, Frankel BJ, Heldt AM, Grodsky GM. Vitamin D deficiency inhibits pancreatic secretion of insulin. *Science.* 1980; 209: 823-5.
213. Kadowaki S, Norman AW. Studies on the mode of action calciferol (XLIX) dietary vitamin D is essential for normal insulin secretion from the perfused rat pancreas. *J Clin Invest.* 1984; 73: 759-66.
214. Cade C, Norman AW. Vitamin D3 improves impaired glucose-tolerance and insulin secretion in the vitamin D-deficiency rat in vivo. *Endocrinology.* 1986; 119: 84-90.
215. Kadowaki S, Norman AW. Studies on the mode of action of calciferol (LIX) time-course study of the insulin secretion after 1, 25-dihydroxyvitamin D3 administration. *Endocrinology.* 1985; 117: 1765-71.

216. Cade C, Norman AW. Rapid normalization/stimulation by 1, 25(OH)₂-vitamin D₃ of insulin and glucose tolerance in the vitamin D-deficient rat. *Endocrinology*. 1987; 120: 1490-9.
217. Arnson Y, Amital H, Shoenfeld Y. Vitamin D and autoimmunity: new aetiological and therapeutic considerations. *Ann Rheum Dis*. 2007; 66: 1137-42.
218. Holick MF. Vitamin D: New horizons for the 21st century. *Am J Clin Nutr*. 1994; 60: 619-30.
219. Holick MF. Vitamin D: Photobiology, metabolism, and clinical applications. In: DeGroot L, Besser H, Burger HG, et al. editors. *Endocrinology*, 3rd ed. Philadelphia: WB Saunders; 1995. pp. 990-1013.
220. Smith EL, Pincus SH, Donovac L., Holick MF. A novel approach for the evaluation and treatment of psoriasis. *J Am Acad Dermatol*. 1988; 19: 516-28.
221. Yang S, Smith C, Prah JM, Luo X, DeLuca HF. Vitamin D deficiency suppresses cell-mediated immunity in vivo. *Arch Biochem Biophys*. 1993; 303: 98-106.
222. DeLuca H, Cantorna M. Vitamin D: Its role and uses in immunology. *FASEB J*. 2001; 15: 2579-85.
223. Abu-Amer Y, Bar-Shavit Z. Regulation of TNF-alpha release from bone marrow derived macrophages by vitamin D. *J Cell Biochem*. 1994; 55: 435-44.
224. Rockett K, Brookes R, Udalova I, Vidal V, Hill A., Kwiatkowski D. 1,25-dihydroxyvitamin D₃ induces nitric oxide synthase and suppresses growth of mycobacterium tuberculosis in a human macrophage-like cell line. *Infect Immun*. 1998; 66: 5314-21.
225. Helming L, Bose J, Ehrchen J, Schieb S, Frahm T, Geffers R, et al. 1α,25-Dihydroxyvitamin D₃ is a potent suppressor of interferon gamma-mediated macrophage activation. *Blood*. 2005; 106: 4351-8.
226. Andreassen H, Rix M, Brot C, Es-kildsen P. Regulators of calcium homeostasis and bone mineral density in patients with Crohn's disease. *Scand. J. Gastroenterol*. 1998; 33: 1087-93.
227. 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.
228. Costenbader KH, Feskanich D, Benito-Garcia E, Holmes M, Karlson E. Vitamin D intake and risks of systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis in women. *Ann Rheum Dis*. 2007.
229. Nurses' Health Study. [Consultado 24 mar. 2023]. Disponible en: <https://nurseshealthstudy.org/about-nhs/history>.
230. Merlino LA, Curtis J, Mikuls TR, Cerhan JR, Criswell LA, Saag KG. Vitamin D intake is inversely associated with rheumatoid arthritis: results from the Iowa Women's Health Study. *Arthritis Rheum*. 2004; 50: 72-7.
231. 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.
232. Arnson Y, Amital H, Shoenfeld Y. Vitamin D and autoimmunity: new aetiological and therapeutic considerations. *Ann Rheum Dis*. 2007;66;1137-42.
233. Kamen DL, Cooper GS, Bouali H, Shaftman SR, Hollis BW, Gilkeson GS. Vitamin D deficiency in systemic lupus erythematosus. *Autoimmun Rev*. 2006;5:114-7.

234. Selvaraj P, Alagarasu K, Harishankar M., Vidyarani M, Narayanan PR. Regulatory region polymorphisms of vitamin D receptor gene in pulmonary tuberculosis patients and normal healthy subjects of south India. *Int J Immunogenet.* 2008; 35: 251-4.
235. Abe E, Miyaura C, Sakagami H, Takeda M, Konno K, Yamazaki T, et al. Differentiation of mouse myeloid leukemia cells induced by 1 alpha,25-dihydroxyvitamin D3. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1981; 78: 4990-4.
236. Zinser GM, Suckow M, Welsh J. Vitamin D receptor (VDR) ablation alters carcinogen induced tumorigenesis in mammary gland, epidermis and lymphoid tissues. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2005; 97: 153-64.
237. Wactawski-Wende J, Kotchen JM, Anderson GL, Assaf AR, Brunner RL, O'Sullivan MJ et al. Calcium plus vitamin D supplementation and the risk of colorectal cancer. *N Engl J Med.* 2006; 354: 684-96.
238. Porojnicu AC, Lagunova Z, Robsahm TE, et al. Changes in risk of death from breast cancer with season and latitude. *Breast Cancer Res Treat.* 2007;102: 323-328. <https://doi.org/10.1007/s10549-006-9331-8>.
239. Wang QM, Jones JB, Studzinski GP. Cyclin-dependent kinase inhibitor p. 27 as a mediator of the G1-S phase block induced by 1,25- dihydroxyvitamin D3 in HL60 cells. *Cancer Res.* 1996; 56: 264-7.
240. Kawata H, Kamiakito T, Takayashiki N, Tanaka A. Vitamin D3 suppresses the androgen-stimulated growth of mouse mammary carcinoma SC-3 cells by transcriptional repression of fibroblast growth factor 8. *J Cell Physiol.* 2006; 207: 793-9.
241. Wagner N, Wagner KD, Schley G, Badiali L, Theres H, Scholz H. 1,25-dihydroxyvitamin D3-induced apoptosis of retinoblastoma cells is associated with reciprocal changes of Bcl-2 and bax. *Exp Eye Res.* 2003; 77: 1-9.
242. Zhou JY, Norman AW, Chen DL, Koeffler HP. 1,25-dihydroxi-16-ene-23-yne-vitamina D₃ prolonga el tiempo de supervivencia de ratones leucémicos. *Procedimientos de la Academia Nacional de Ciencias* 1990;87(10):3929-32 DOI: 10.1073/pnas.87.10.3929.
243. Schwartz GG, Hill CC, Oeler TA, Becich MJ, Bahnson RR. 1,25-Dihydroxy-16-ene-23-yne-vitamin D3 and prostate cancer cell proliferation in vivo. *Urology.* 1995;46(3)365-9. doi: 10.1016/S0090-4295(99)80221-0.
244. Pandemia de coronavirus Covid-19. Worldometer. [Consultado 28 abr. 2023]. Disponible en: <https://www.worldometers.info/coronavirus/>.
245. Martineau AR, Jolliffe DA, Hooper RL, Greenberg L, Aloia JF, Bergman P, et al. Vitamin D supplementation to prevent acute respiratory tract infections: systematic review and meta-analysis of individual participant data. *BMJ* 2017;356:i6583, doi: <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.i6583>.
246. Bergman P, Lindh AU, Björkhem-Bergman L, Lindh JD. Vitamin D and respiratory tract infections: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *PLoS One.* 2013; 8 (6): e65835. doi: 10.1371/journal.pone.0065835.
247. Charan J, Goyal JP, Saxena D, Yadav P. Vitamin D for prevention of respiratory tract infections: A systematic review and meta-analysis. *J Pharmacol Pharmacother.* 2012; 356: 300-3. doi:10.4103/0976-500X.103685.
248. Mao S, Huang S. Vitamin D supplementation and risk of respiratory

- tract infections: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Scand J Infect Dis.* 2013; 356: 696-702. doi: 10.3109/00365548.2013.803293.
249. Xiao L, Xing C, Yang Z, et al. Vitamin D supplementation for the prevention of childhood acute respiratory infections: a systematic review of randomized controlled trials. *Br J Nutr.* 2015; 356: 1026-34. doi:10.1017/S000711451500207X.
250. Vuichard Gysin D, Dao D, Gysin CM, Lytvyn L, Loeb M. Effect of Vitamin D3 supplementation on respiratory tract infections in healthy individuals: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *PLoS One* 2016; 356: e0162996. doi:10.1371/journal.pone.0162996.
251. Jolliffe DA, Camargo CA Jr, Sluyter JD, et al. Vitamin D supplementation to prevent acute respiratory infections: a systematic review and meta-analysis of aggregate data from randomised controlled trials. *The Lancet Diabetes & Endocrinology.* 2021. DOI: [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(21\)00051-6](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(21)00051-6).
252. Laird E, Rhodes J, Kenny RA. Vitamina D e inflamación: implicaciones potenciales para la gravedad de covid-19. *Irlandés Med J* 2020; 113: 81.
253. Bergman P. The link between vitamin D and covid-19: distinguishing facts from fiction. *J Intern Med.* 2021;289(1):131-133. doi: 10.1111/joim.13158.
254. Kohlmeier M. Evitar la deficiencia de vitamina D para frenar la pandemia de covid-19. *BMJ Nutr. Prevent. Salud.* 2020. <https://doi.org/10.1136/bmjnph-2020-000096>
255. Rhodes JS, Laird E, Griffin G, Kenny RA. Perspectiva: Deficiencia de vitamina D y gravedad de la COVID-19: posiblemente vinculados por la latitud, el origen étnico, los impactos en las citoquinas, ACE2 y trombosis. *J Intern Med.* 2020. doi: 10.1111/joim.13149.
256. Kory P, Meduri GU, Iglesias J, Varon J, Cadegiani FA, Marik PE. "MATH+" Multi-Modal Hospital Treatment Protocol for covid-19 infection: Clinical and Scientific Rationale. *J Clin Med Res.* 2022 Feb;14(2): 53-79. doi: 10.14740/jocmr4658.
257. Quintana-Duque M, Toro C, Iglesias-Gamarrá A. Deficiencia de vitamina D en Latinoamérica. En Iglesias-Gamarrá A. Restrepo-Suárez JF, Toro-Gutiérrez CE. Historia de la Vitamina D. Barranquilla. 2008. Ediciones Universidad Simón Bolívar. pp. 305-24.
258. Sorzano F. Rickets. Thesis Natural Medicine Faculty and Sciences, Bogotá, Colombia. 1898.
259. Alarcón-Segovia D, De la Fuente JR. Les affections Rhumatismales dans L'Art et dans L'Histoire. La représentation precolombienne des affection rhumatismales en Meso-Amérique. pp. 27-30.
260. Iglesias-Gamarrá A, Quintana G, Restrepo-Suárez JF. Prehistoria, historia y arte de la reumatología. Inicios de las palabras reuma, artritis reumatoide, artritis juvenil, gota y espondilitis anquilosante. *Rev. Colomb. Reumatol.* [Internet]. marzo de 2006 [Consultado 4 abr. 2023]; 13 (1): 21-47. Disponible en: http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0121-81232006000100003&lng=en.

**FUENTE
DE LAS FOTOGRAFÍAS**

1. Ley Anual de Mortalidad de la Ciudad de Londres, 1634.

2. De raschitide sive morbo puerili qui vulgo the rickets dicitur.

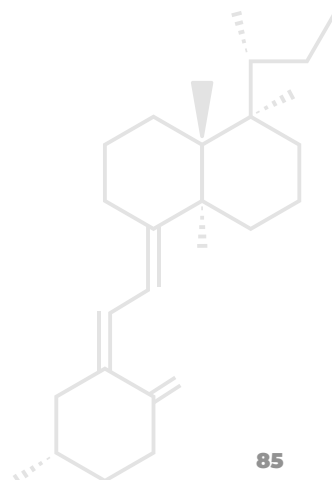
O’Riordan JL, Bijvoet OL. Rickets before the discovery of vitamin D. *Bonekey Rep.* 2014; 8(3):478. doi: 10.1038/bonekey.2013.212. PMID: 24466409; PMCID: PMC3899557.

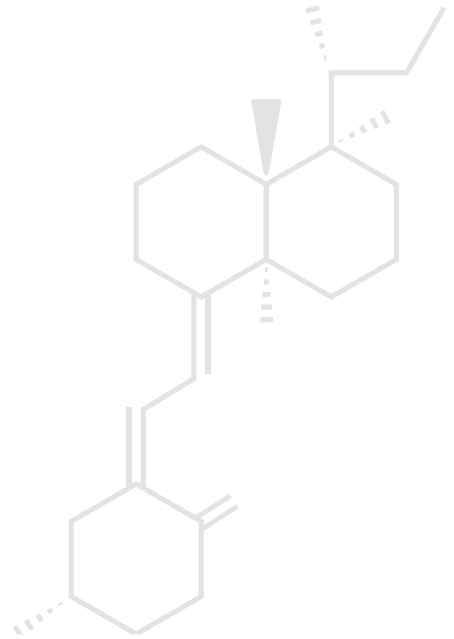
3. Francis Glisson.
4. Frederick Gowland Hopkins.
5. Edward Mellanby.
6. Elmer Verner McCollum.

7. Adolf Otto Reinhold Windaus.
8. Hector Floyd DeLuca.

Vitamín D – dlhá a zaujímavá cesta za jeho objavom. *Lumedik.* Disponible en: <https://www.lumedik.sk/vitamin-d-dlha-a-zaujimava-cesta-za-jeho-objavom/>.

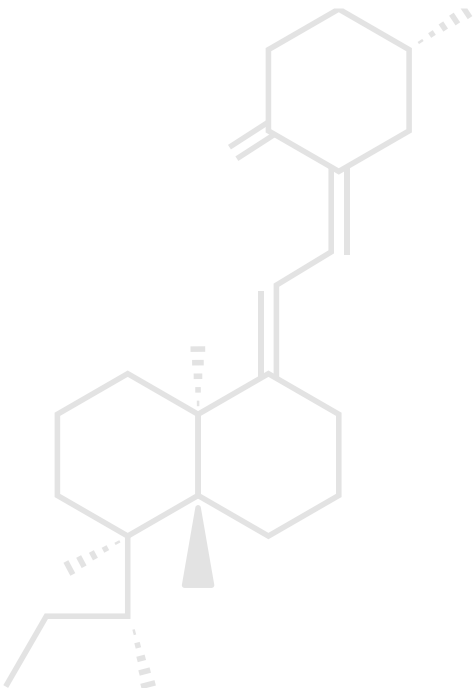
Consultado [Consultado 10 abr. 2023]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3899557/>.





2. GENÉTICA Y EPIGENÉTICA DE LA VITAMINA D

Marta Lucía Tamayo
Adriana Rojas



*Marta L. Tamayo Fernández
Adriana Patricia Rojas*

Introducción

Cuando se habla de vitamina D, hay que hacer un especial énfasis en que no es una vitamina cualquiera y ello explica el título del presente libro. Claramente puede decirse que es una “super-vitamina” y aun así puede que esa denominación se quede corta. Muchos autores están de acuerdo en afirmar que la Vit D es más bien una “hormona”, dado que incide en casi todos los órganos y sistemas del cuerpo; y con ese concepto preferimos quedarnos desde la genética.

Los otros términos del título de este capítulo son todavía más interesantes. Muchos conocen bien lo que es la “genética”, pero cada día surge el interés por una ciencia relativamente nueva y muy interesante, conocida como la “epigenética”.

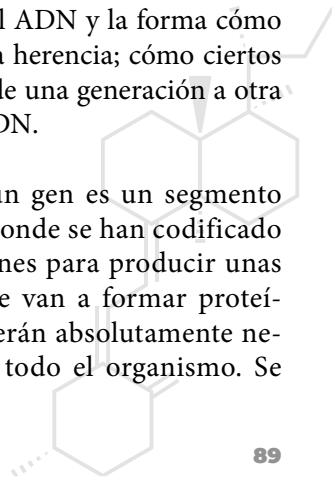
A la vitamina D se le reconoce ya un importante rol en la regulación de la expresión génica a través del Recep-

tor del factor de transcripción de la Vitamina D (VDR), un miembro de la superfamilia de receptores nucleares de esteroides, que actúa como factor de transcripción nuclear. Cada vez se encuentra más evidencia del papel de la vitamina D en la regulación de la metilación del ADN como un mecanismo adicional de modulación de la expresión de los genes, y el efecto transcripcional del VDR depende del componente epigenético de cada gen objetivo.

Genética y Epigenética

La genética es la ciencia que estudia los genes y su mecanismo de herencia. Por lo tanto, esta ciencia nos permite conocer a profundidad todo lo relacionado con el ADN y la forma cómo se transmite la herencia; cómo ciertos rasgos pasan de una generación a otra a través del ADN.

Ahora bien, un gen es un segmento de ADN, en donde se han codificado las instrucciones para producir unas moléculas que van a formar proteínas, las que serán absolutamente necesarias para todo el organismo. Se



reconoce como genotipo a esa composición genética que tiene el individuo; y como fenotipo a la expresión de esos genes.

En la definición de lo que es llamado fenotipo la epigenética cumple un papel fundamental. Esta se centra en el estudio de los mecanismos que regulan la expresión génica, sin necesidad de modificar la secuencia del ADN. Está dedicada a estudiar la relación que hay entre el gen y las posibles influencias ambientales que llegan a determinar la expresión de ese ADN; es decir, que sin cambiar la secuencia hacen que el fenotipo pueda ser modificado.

El término epigenética surgió en 1942 cuando el biólogo del desarrollo escocés Conrad Hal Waddington estudió en algunos organismos la interacción entre genes y ambiente. Se refirió específicamente al estudio de los factores que, sin corresponderse a elementos de la genética clásica, juegan un papel muy importante en la genética moderna al interactuar con ellos.

Los mecanismos epigenéticos juegan un rol muy importante en la regulación de la expresión de los genes. Los principales mecanismos descritos a la fecha son: la metilación del ADN, las modificaciones covalentes de las histonas (por metilación, acetilación, fosforilación o ubiquitinación), las variantes de histonas, los complejos remodeladores

de la cromatina y la presencia de los ARNs no codificantes (miARN y LncARN) (1).

Ahora bien, esa compleja interacción de los diferentes mecanismos epigenéticos está regulada y mediada por diversas enzimas que actúan a nivel nuclear de la célula. En la metilación del ADN intervienen principalmente las ADN Metiltransferasas (DNMT) y Proteínas de Translocación diez-once (TET), mientras que otro grupo de enzimas regulan las modificaciones covalentes de las histonas, tales como: Histona Acetiltransferasas (HAT), Histona Desacetilasas (HDAC), Histonas Metiltransferasas (HMT) y las Histonas Desmetilasas (HDM).

En muchas enfermedades, el sistema regulador epigenético se encuentra alterado. Debe tenerse presente la regulación del sistema de vitamina D por modificaciones epigenéticas y cómo la vitamina D contribuye al mantenimiento del epigenoma; cualquier alteración impactará inevitablemente la condición de salud del individuo.

La vitamina D interactúa con el epigenoma en múltiples niveles, a saber:

- a) Los genes críticos en el sistema de señalización de la vitamina D, como los que codifican el Receptor de Vitamina D (VDR) y las enzimas 25-hidroxilasa (CYP2R1),

1 α -hidroxilasa (CYP27B1) y 24-hidroxilasa (CYP24A1) tienen grandes islas CpG. En sus regiones promotoras y, por lo tanto, pueden silenciarse mediante la metilación del ADN.

- b) La proteína VDR interactúa físicamente con proteínas coactivadoras y correpresoras, que a su vez están en contacto con modificadores de cromatina, como HAT, HDAC, HMT y remodeladores de cromatina.
- c) Una serie de genes que codifican modificadores y remodeladores de la cromatina, como los HDM del dominio Jumonji C (JmjC) que contienen proteínas y las familias de Desmetilasa Específica de Lisina (LSD), son objetivos principales de VDR y sus ligandos; y ya se sabe que ciertos ligandos VDR tienen efectos de desmetilación del ADN.

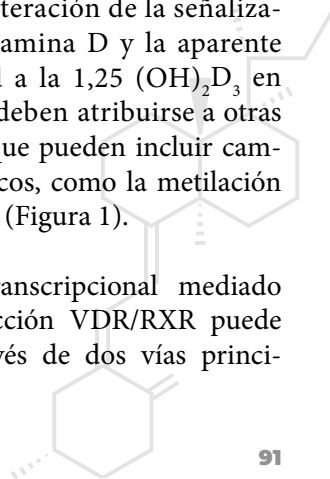
Vitamina D y regulación génica

1,25 (OH) $_2$ D $_3$ es la forma bioactiva de la Vitamina D y su efecto biológico está mediado a través de su unión con una proteína receptora soluble denominada el Receptor de la Vitamina D (VDR) (2). El gen VDR está ubicado en el brazo largo del cromosoma 12 (12q13.11) y contiene 4 regiones promotoras potenciales. Los exones 1a, 1c y 1d del VDR están bien conser-

vados, mientras que los exones 1b, 1e y 1f muestran una baja homología (3) VDR es miembro de la super familia de receptores nucleares (NR) y su unión altamente específica con 1,25 (OH) $_2$ D $_3$ induce cambios conformacionales en el dominio C terminal de unión a ligando (LBD) (3) De esta manera se inicia una serie de eventos moleculares en cascada, que culminan en la alteración de la tasa transcripcional de genes específicos o redes génicas (2).

“En ausencia de su ligando 1,25 (OH) $_2$ D $_3$, VDR se encuentra principalmente en el citoplasma (4) Tras la unión del ligando, el VDR se heterodimeriza con el Receptor Retinoide X (RXR) y se transloca al núcleo, donde se une a secuencias específicas de ADN, denominadas Elementos Sensibles a la Vitamina D (VDRE), para regular la transcripción de sus genes diana. Esto se logra mediante el reclutamiento de coactivadores o correpresores al complejo VDR-RXR unido al ADN (4,5,6,7) Como el VDR rara vez muta durante la carcinogénesis (8), la alteración de la señalización de la vitamina D y la aparente insensibilidad a la 1,25 (OH) $_2$ D $_3$ en el cáncer (9) deben atribuirse a otras alteraciones, que pueden incluir cambios epigenéticos, como la metilación del promotor” (Figura 1).

El control transcripcional mediado por la interacción VDR/RXR puede ocurrir a través de dos vías princi-

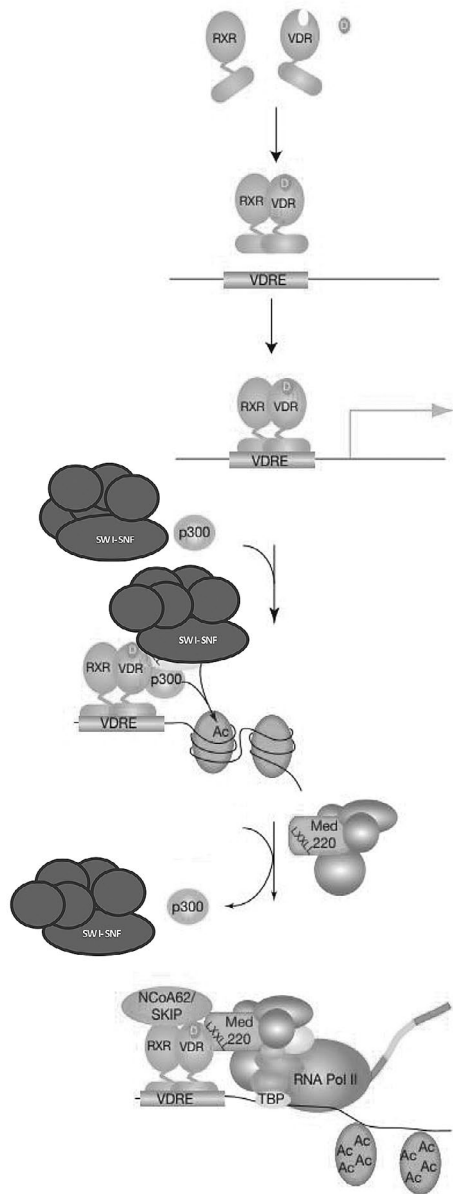


pales: la interacción con factores de transcripción y con proteínas como moduladoras. La interacción de VDR con el primer grupo resulta en el contacto directo con el complejo de preiniciación transcripcional (PIC) y por lo tanto estimula el proceso de transcripción mediado por la RNA Pol II. Este proceso transactivador puede ocurrir con proteínas adaptadoras con dominios de unión a la región TATA o con factores de transcripción propios del complejo transcripcional como TFI-IB que favorecen la interacción con el dominio C-terminal de la RNA polimerasa II formando el complejo de la holoenzima (2) (3).

La interacción con proteínas de tipo comodulador ocurre también a través de LBD de VDR, resultando en un incremento de la tasa transcripcional. Se ha descrito interacción con coactivadores de la familia de receptores-coactivadores de esteroides P160 (SRC1), incluyendo el Receptor Nuclear Coactivador 1 (NCOA1), la proteína 1 interactuante con el receptor de glucocorticoides (SRC2/NCOA2) y la proteína 1 amplificada en cáncer de seno SRC3 (ACTR). Estos complejos coactivadores pueden interactuar con otras proteínas de tipo activador como enzimas con función epigenética.

Específicamente se han descrito interacciones con enzimas de tipo acetil-transferasa y metiltransferasas cuyo mecanismo será descrito más adelante (3) (10).

Figura 1.
Regulación transcripcional mediada por vitamina D.



VDR se une a su ligando 1,25(OH)₂D₃, heterodimeriza con RXR y se une a VDRE en

la región promotora de genes blanco. VDR/RXR recluta coactivadores como enzimas modificadoras de histonas HAT, P300 y estas a su vez interactúan con subunidades del complejo remodelador de la cromatina dependiente de ATP: SWI/SNF. La presencia de estos dos comuladores favorecen un remodelamiento de la cromatina que relaja la cromatina y permite la accesibilidad de la maquinaria transcripcional para que se dé la activación génica.

Fuente: Modificado de Dowd,2013 (2)

Cómo se interrelacionan la epigenética y la Vitamina D

Es sabido que los factores genéticos son determinados por el ADN y con ello se determinan las etapas del desarrollo (ontogenia). Pero también intervienen otros factores y una serie de reacciones químicas que modifican la actividad de ese ADN, sin necesidad de alterar o cambiar su secuencia. Los cambios epigenéticos entonces, pueden darse como respuesta a un cambio ambiental, por ejemplo, o a ciertos cambios bioquímicos. Las «marcas epigenéticas» son entonces factores no genéticos; no son genes, pero ya sabemos que “NO sólo” los genes impactan la genética de los organismos vivos.

De manera que, se define “genoma” como el conjunto de todos los genes de un ser vivo (secuencias de ADN codificante), y se define “epigenoma” como la colección completa de todas las marcas químicas en el ADN de ese organismo y/o moléculas que

regulan la expresión de un gen. Se refiere entonces al conjunto de compuestos químicos que acompañan al ADN para actuar sobre el genoma (de ahí el término “epi”), para regular la expresión de sus genes, como si estuvieran etiquetándolos o marcándolos.

Los principales mecanismos epigenéticos descritos a la fecha son la metilación del ADN, la modificación covalente de histonas, las variantes de histonas, los complejos remodelares de la cromatina y los ARN no codificantes que pueden ser cortos (miARN) o largos (lncARN). A continuación, se mostrarán algunos ejemplos del impacto transcripcional de la vitamina D en algunos de los mecanismos epigenéticos mencionados.

Vitamina D y Metilación de ADN

“La metilación del ADN es la marca epigenética más estudiada (11). En los seres humanos, la metilación del ADN se produce en las citosinas, seguida de la guanina (CpG) (12,13). Las regiones de ADN enriquecidas en grupos CpG forman islas CpG (CGI) (14), la metilación del ADN es necesaria para regular y orquestar procesos biológicos clave, incluido el ciclo celular, la diferenciación y la impronta genómica (15,16,17). La hipermetilación del ADN se encuentra principalmente en regiones intergénicas y secuencias genómicas repetitivas para mantenerlas en un estado de cromatina transcrip-

cionalmente inactivo (18). Sin embargo, si la ubicación de las islas CpG coincide con regiones reguladoras de los genes la metilación del ADN tiene un efecto en la expresión génica (11). De esta manera se tiene establecido que si las regiones reguladoras son ricas en CpG la metilación de estas regiones está asociada a represión transcripcional. Este evento está relacionado con la formación de una cromatina inaccesible y más compacta, que a su vez puede ser reconocida por proteínas con dominio de interacción a ADN metilado que es incompatible con el acceso de la maquinaria transcripcional (11). Contrario a lo anterior, se ha descrito que la hipometilación de las islas CpG, está relacionada con una cromatina accesible y menos compacta que permite la activación transcripcional.

“Las ADN metiltransferasas (DNMT) median la metilación del ADN (19) DNMT1 codifica para una metiltransferasa de mantenimiento, mientras que DNMT3A/3B codifica para metiltransferasas de novo, que son fundamentales para mantener y establecer la metilación genómica (20,21,22). Sin embargo, los estudios in vivo sugieren que las tres DNMT podrían ejercer funciones tanto de novo como de mantenimiento (23,24,11).” La metilación del ADN es un proceso reversible que requiere de la presencia de enzimas TET que “inducen la desmetilación activa del ADN y del mecanismo de reparación de escisión de bases (BER),

que cumple un papel importante tanto en el desarrollo embrionario como en la tumorigénesis (25,26,27,28,29).”

“Existe evidencia de que $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ es capaz de inducir la desmetilación del ADN, sin embargo, los mecanismos detrás del efecto del $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ en la metilación del ADN no están claros. En la mayoría de los casos, es probable que la desmetilación pasiva ocurra durante varios ciclos de replicación del ADN. Sin embargo, en algunos casos, la desmetilación ocurre dentro de 1 a 4 h, lo que indica un proceso activo (30). El hecho de que la vitamina D pueda alterar la metilación del ADN en el promotor de ciertos genes es novedoso. Tapp y sus colegas sugirieron que, en sujetos sanos, la metilación CGI global relacionada con la edad de la mucosa rectal humana estaba influenciada no solo por el género, la disponibilidad de folato y el selenio, sino también por el estado de la vitamina D. En el mismo estudio se reportó una correlación positiva entre los niveles de vitamina D con los niveles de metilación de LINE-1 (Elemento 1 genómico nuclear interespaciado largo) (31).”

“Una interacción interesante entre la vitamina D y la metilación del ADN es la inducción de la expresión de la proteína GADD45 (proteína que promueve la detención del crecimiento y la reparación del daño del ADN) por $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ en varias células tumorales (32,33,34). GADD45A es una de las enzimas que promueven la activa-

ción de genes epigenéticos mediante la desmetilación del ADN mediada por la reparación en *Xenopus laevis* (35).”

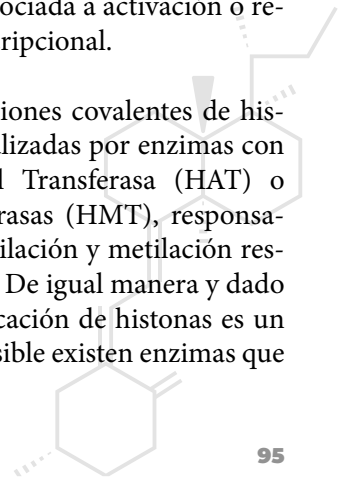
En resumen, las alteraciones en la metilación del ADN conducen a una expresión génica aberrante y alteraciones de la integridad genómica, lo que contribuye al desarrollo y la progresión de las enfermedades. La vitamina D puede regular estos procesos, los mecanismos involucrados porque ocurre esta asociación requieren investigaciones adicionales.

Vitamina D y modificaciones de histonas

Los receptores nucleares, como el VDR, contienen dominios de unión al ADN que intervienen en la unión al ADN, suponiendo que el ADN esté disponible y la cromatina no se encuentra altamente condensada y/o empaquetada. Se define la cromatina como el conjunto de ADN, histonas y proteínas no histónicas que se encuentran en el núcleo de las células eucarióticas y que constituye el cromosoma. La unidad básica de la cromatina es el nucleosoma. El nucleosoma es una estructura formada por un octámero de las histonas H2A, H2B, H3 y H4 (2 subunidades de cada una). Sobre esta estructura se enrollan 146 pares de bases. Las histonas son proteínas globulares en las que el extremo N-terminal protruye de la estructura formando unas colas de aminoácidos que son susceptibles a sufrir modifica-

ciones postraduccionales como metilación, acetilación, fosforilación entre otras. Estas modificaciones contribuyen con el grado de la compactación de la cromatina y/o también pueden servir como sitio de reconocimiento de proteínas de tipo coactivador o represor (1). De esta manera se ha identificado que la acetilación de histonas es una modificación que ocurre en los residuos de lisina y siempre está asociada a activación transcripcional. Lo anterior debido a que la acetilación neutraliza la carga positiva de las lisinas, ocasionando una alteración de la afinidad ADN-Histona. La metilación de histonas no altera la carga de la estructura nucleosomal. Se ha determinado que su mecanismo de acción está involucrado con servir de sitio de reconocimiento de proteínas coactivadoras o corepresoras con dominios de reconocimiento específico. Es importante también anotar que la metilación puede ocurrir en diferentes grados (mono, di y trimetilación) y en diferentes residuos de los aminoácidos lisina y arginina (1), y que dependiendo el residuo y el grado de metilación puede estar asociada a activación o represión transcripcional.

Las modificaciones covalentes de histonas son catalizadas por enzimas con Acción Acetil Transferasa (HAT) o Metil Transferasas (HMT), responsables de la acetilación y metilación respectivamente. De igual manera y dado que la modificación de histonas es un proceso reversible existen enzimas que



pueden remover estas modificaciones y en este contexto podemos encontrar enzimas con Acción Desacetiladora de Histonas (HDAC) y Enzimas Demetiladoras de Histonas (HDMT) (1).

El contexto de la cromatina determina la unión del receptor nuclear VDR y determina qué modificaciones epigenéticas ocurrirán a partir de entonces. Al unirse a sus elementos de respuesta genómica, los receptores de hormonas nucleares reclutarán diferentes complejos de cofactores reguladores (Lee et al., 2001). El VDR sin ligando también puede unirse al ADN genómico, donde generalmente forma complejos con proteínas correpressoras que ejercen actividad HDAC, por ejemplo, ALIEN (Polly et al., 2000), o están asociadas con HDAC, como NCOR1 y SMRT. Los correpresores se disocian al unirse a $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ y son reemplazados por complejos coactivadores.

El VDR ligado es capaz tanto de transactivar como de transreprimir genes diana. Los mecanismos de acción son probablemente diferentes entre transactivación y transrepresión, y también muy dependientes de los motivos de los elementos de respuesta a la vitamina D.

En la diferenciación osteoblástica se ha identificado que el incremento en la transcripción de genes linaje específico está relacionado con la presencia de $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ y el incremento significativo en la acetilación de his-

tonas de algunas regiones regulatorias de genes linaje-específico (10). Este enriquecimiento en acetilación de la histona H3 y H4 es mediado por el reclutamiento de enzimas HATs que incluyen P300/CBP y coactivadores de la familia de receptores nucleares SRC en las regiones promotoras de los genes target (10). Otros estudios sugieren que $25(\text{OH})_2\text{D}_3$ promueve la unión de VDR a sitios de unión marcados previamente con H3K9ac y H4K5ac (36).

Un claro ejemplo del efecto transcripcional de $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ es el gen “CYP24A1”. Este gen codifica para una enzima que cataboliza $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ transformándolo en un compuesto funcionalmente inactivo ($1,25,24(\text{OH})_2\text{D}_3$) en todos los tejidos (10) expresión de este gen está sobrerregulada en respuesta a la presencia de $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ debido a la interacción de VDR y cofactores activadores como enzimas acetiladoras de histonas HAT. De igual manera se ha demostrado que antes de la activación transcripcional del gen CYP24A1 un complejo represor integrado por la enzima metil transferasa de argininas PRMT5 se une al promotor de “CYP24A1” y cataliza la presencia de las marcas epigenéticas represoras H3R8me2s y H4R3me2S (10). De esta manera la presencia de vitamina D induce el reclutamiento de enzimas epigenéticas que remodelan la cromatina de manera que se altere su condensación y en consecuencia permite la activación transcripcional.

En diferentes patologías se altera el patrón de expresión de los cofactores del receptor nuclear comprometiendo el efecto de la 1,25-D3 (30,37). Las interacciones iniciales entre VDR y los coactivadores son la semilla para el ensamblaje de complejos multiproteicos que remodelan la estructura de la cromatina, reclutan la maquinaria transcripcional central e inducen la expresión de los genes diana 1,25-D3.

La orquestación adecuada de las modificaciones de histonas en la diafonía con otros reguladores de la cromatina es crucial para mantener el paisaje epigenético y gobernar la expresión génica. Cualquier perturbación en estas constelaciones puede conducir a una expresión génica aberrante. Aún no se sabe si el 1,25-D3 también afecta la regulación de otros moduladores de la cromatina.

Vitamina D y Complejos remodeladores de la Cromatina

Para que el proceso de transcripción ocurra se requiere un remodelamiento de la cromatina mediado por la presencia de enzimas remodeladoras de la cromatina dependientes de ATP (Complejos remodeladores de la cromatina). Uno de estos complejos más importantes es el SWI/SNF (de sus siglas en inglés *Switch/Sucrose Non Fermentable*). Este complejo está conformado por múltiples subunidades que han sido relacionadas con procesos de diferenciación celular, regulación

transcripcional de genes estimulados por estrógenos, glucocorticoides y receptores del ácido retinoico. El complejo SWI/SNF contiene diversas proteínas que en levaduras están codificadas por los genes *swi* y *snf*. En humanos existen los análogos BRG1 (también llamado factores asociados a BRM o BAF) y PBAF (BAF asociado a Polibromo). Este complejo posee actividad ATPasa permitiendo desestabilizar la afinidad histona-ADN y por ende alterando el estado de la cromatina. Se ha determinado que su mecanismo de acción se fundamenta en la salida y/o desplazamiento de los nucleosomas, permitiendo su reordenamiento y posterior apertura de la cromatina para finalmente favorecer la activación transcripcional (1).

En células osteoblásticas y de riñón se ha evaluado el rol funcional del complejo remodelador SWI-SNF en la activación transcripcional del gen "CYP24A1" producto de la presencia de 1,25 (OH)₂D₃ y activación de VDR. Específicamente en este tipo de tejidos se demostró que la subunidad BRG1 se asocia con enzimas epigenéticas como c/EPB (acetiltransferasa de histonas) y juntas cooperan con la apertura de la cromatina y la regulación de "CYP24A1" mediada por VDR (6).

Vitamina D y ARN no codificantes

Con la decodificación del genoma humano en el 2001 se dejó claro que aproximadamente el 97% del genoma

no codifica para proteínas, pero puede transcribirse en moléculas denominadas ARNs no codificantes (ARNnc). Estos ARN nc cumplen funciones importantes en la regulación de la expresión génica y dependiendo de su longitud se pueden clasificar en dos grandes categorías: los RNA nc cortos (20-25nt) denominados miRNAs y los largos (más de 200nt) no codificantes (lncARN) (38).

miARNs interactúan con elementos de reconocimiento de RNA que pueden ser ARN mensajeros o ARNlnc bloqueando el proceso de traducción y/o afectando la estabilidad del ARN diana. De otra parte, los lncARNs pueden cumplir diferentes funciones dependiendo de su localización a nivel celular. De esta manera se ha asociado que aquellos ubicados en núcleo pueden estar relacionados con la activación o represión transcripcional mediante su interacción con complejos coactivadores y represores. Aquellos ubicados en citoplasma pueden estar involucrados con el proceso de síntesis de proteínas y algunos de ellos pueden cumplir una función de esponja al ser reconocidos por miARNs y ser degradados. En esta última categoría se han descrito funciones importantes en enfermedades como el cáncer (38).

El impacto de $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ a nivel de ARNnc se ha evaluado en células endoteliales progenitoras (EPC) estimuladas con vitamina D, en las que me-

dante análisis bioinformático se han identificado expresión diferencial de 45 miARNs, 2726 lncARNs, 205 ARNs circulares (circARNs) y 1791 ARNs 1791 mensajeros. Estos ARNs diferencialmente expresados están asociados con actividades MMP y GTPasa, vías de señalización como PI3K-AKT, Wnt, cGMP-PKG, entre otras, componentes de actina, matriz extracelular y uniones adherentes (38).

Regulación del sistema de Vitamina D

El sistema de vitamina D tiene funciones pleiotrópicas y regula aproximadamente el 3 % del genoma humano (39). Para mantener el equilibrio, es de suma importancia una regulación estricta de los genes del sistema de vitamina D. El papel principal del VDR ligado en tejidos que no participan en la homeostasis del calcio es controlar la expresión de genes que regulan la proliferación, diferenciación y apoptosis celular.

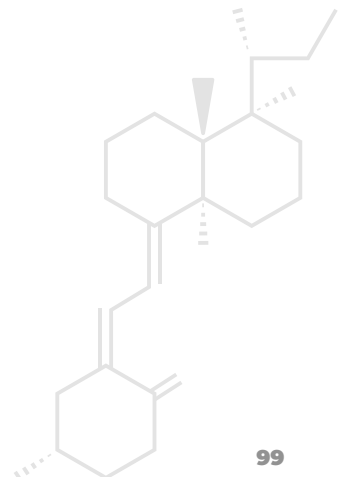
Conclusiones

Existe una fuerte reciprocidad entre el sistema de vitamina D y los mecanismos epigenéticos. El sistema de vitamina D está, por un lado, regulado por mecanismos epigenéticos y, por otro, está involucrado en la regulación de eventos epigenéticos. Los genes de herramientas críticas de vitamina D pueden silenciarse mediante la metilación del ADN. La proteína VDR interactúa, directa o indirectamente, con modificadores y remodeladores de la cromatina. (40)

La regulación epigenética de la expresión génica es un mecanismo afinado y su desregulación puede conducir a condiciones patológicas. El impacto de la vitamina D en el mantenimiento del paisaje epigenético normal subraya el papel central de esta hormona en la fisiología. (41)

Perspectiva Científica: Diversos autores plantean que una de las cuestiones fundamentales en el control de la

expresión génica es la forma en que se establecen, borran y reconocen las marcas epigenéticas. La regulación de los eventos epigenéticos podría ser otro mecanismo por el cual la 1,25-D3 podría prevenir o retrasar la tumorigénesis y la aparición de enfermedades crónicas. Por lo tanto, debemos comprender mejor el impacto de la vitamina D en el epigenoma y planificar estudios exhaustivos y completos para examinar esta interacción.



Referencias

1. Allis C, Caparros M, Jenuwein T, Reinberg D. Epigenetics, Second Edition. Segunda edición ed.: Cold Spring Harbor Laboratory Press; 2015.
2. Dowd, D.R., MacDonald P,N, Vitamin D Receptor. Encyclopedia of Biological Chemistry. 2013: 540-544. doi.org/10.1016/B978-0-12-378630-2.00396-0
3. Montecino M, Stein G, Stein J, Lian J, Wijnen A, Carvallo , et al. Vitamin D control of gene expression: temporal and spatial parameters for organization of the regulatory machinery. *Crit Rev Eukaryot Gene Expr.* 2008; 18(2): p. 163-72. doi: 10.1615/critreveukaryogeneexpr.v18.i2.50.
4. Nagpal S, Songqing Na N, Rathnachalam R. Noncalcemic Actions of Vitamin D Receptor Ligands. *Endocr Rev.* 2005; 25(5): 662-687. doi: 10.1210/er.2004-0002.
5. Pike , Meyer M, Bishop K. Regulation of target gene expression by the vitamin D receptor - an update on mechanisms. *Rev. Endocr. Metab. Disord.* 2012; 13(1):45-55. doi: 10.1007/s11154-011-9198-9.
6. Haussler M, Whitfield K, Kaneko I, Haussler C, Hsieh D, Hsieh , et al. Molecular Mechanisms of Vitamin D Action. *Calcif Tissue Int.* 2013;92(2):77-98. doi: 10.1007/s00223-012-9619-0
7. Pike W, Meyer M. Fundamentals of vitamin D hormone-regulated gene expression. *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology.* *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2013 Oct; 144:5-11. doi: 10.1016/j.jsbmb.2013.11.004
8. Miller C, Morosetti R, Campbell M, Mendoza S, Koeffler P. Integrity of the 1,25-dihydroxyvitamin D3 receptor in bone, lung, and other cancers. *Mol Carcinog.* 1997 Dec; 19(4):254-257.
9. Marik R, Fackler M, Gabrielson E, Zeiger M, Sukumar S, Stearns V, et al. DNA methylation-related vitamin D receptor insensitivity in breast cancer. *Cancer Biol Ther.* 2010; 10(1):44-53. doi: 10.4161/cbt.10.1.11994. Epub 2010 Jul 9.
10. Moena D MPLJSGSJMM. Switches in histone modifications epigenetically control vitamin D3-dependent transcriptional upregulation of the CYP24A1 gene in osteoblastic cells. *J Cell Physiol.* 2020;235(6):5328-5339.
11. Esteller M. No soy mi ADN: el origen de las enfermedades y cómo prevenirlas. Primera edición ed. S.A. Barcelona: RBA Libros; 2017.
12. Bird A. DNA methylation and the frequency of CpG in animal DNA. *Nucleic Acids Res.* 1980 Apr;8(7):1499-1504. doi: 10.1093/nar/8.7.1499.
13. Gruenbaum Y, Stein R, Cedar H, Razin A. Methylation of CpG sequences in eukaryotic DNA. *FEBS Lett.* 1981 Feb; 124(1): 67-71. doi: 10.1016/0014-5793(81)80055-5.
14. Wang , Leung F. An evaluation of new criteria for CpG islands in the human genome as gene markers. *Bioinformatics.* 2004 May;20(7): 1170-1177.
15. Feinberg A, Cui H, Ohlsson R. DNA methylation and genomic imprinting: insights from cancer into epigenetic mechanisms. *Semin. Cáncer Biol.* 2002 Oct;12(5):389-398.
16. Reik W, Lewis A. Co-evolution of X-chromosome inactivation and imprinting in mammals. *Nat Rev Genet.* 2005; 6(5):403-410.
17. Jones P, Baylin S. The Epigenomics of Cancer. *Celda.* 2007; 128(4):683-692.
18. Herman J, Baylin S. Gene Silencing in Cancer in Association with Promoter Hypermethylation. *N. ingl. J. Med.* 2003 Nov;349(21): 2042-2054. doi: 10.1056/NEJMra023075.

19. Robertson K. La metilación del ADN y la enfermedad humana. *Nature Reviews Genética*. 2005; 6:597–610.
20. Okano, Xie S, Li E. Cloning and characterization of a family of novel mammalian DNA (cytosine-5) methyltransferases. *Nat Genet*. 1998;19(3):219–220. doi: 10.1038/890.
21. Okano M, Bell D, Haber D, Li E. DNA Methyltransferases Dnmt3a and Dnmt3b Are Essential for De Novo Methylation and Mammalian Development. *Celda*. 1999 Oct;99(3):247–257.
22. Bilian J, Robertson K. DNA Methyltransferases, DNA Damage Repair, and Cancer. *Adv Exp Med Biol* .. 2013;754:3–29. doi: 10.1007/978-1-4419-9967-2_1.
23. Rhee I, Jair K, Yen R, Lengauer C, Herman J, Kinzler K, et al. CpG methylation is maintained in human cancer cells lacking DNMT1. *Nature*. 2000;404(6781):1003–1007. doi: 10.1038/35010000.
24. Kim G, Ni J, Kelesoglu N, Roberts R, Pradhan S. Co-operation and communication between the human maintenance and de novo DNA (cytosine-5) methyltransferases. *EMBO J*. 2002; 21(15): 4183–4195. doi: 10.1093/emboj/cdf401.
25. Kriaucionis S, Heintz N. The Nuclear DNA Base 5-Hydroxymethylcytosine Is Present in Purkinje Neurons and the Brain. *Science*. 2009 Apr; 324(5929):929–930.
26. Ficz G, Branco M, Seisenberger S, Santos F, Krueger F, Hore T, et al. Dynamic regulation of 5-hydroxymethylcytosine in mouse ES cells and during differentiation. *Nature*. 2011;473(7347):398–402. doi: 10.1038/nature10008.
27. Williams K, Christensen , Pedersen M, Johansen , Cloos P, Rappsilber J, et al. TET1 and hydroxymethylcytosine in transcription and DNA methylation fidelity. *Nature*. 2011; 473(7347):343–348. doi: 10.1038/nature10066
28. Yamaguchi S, Hong , Liu R, Shen L, Inoue A, Diep D, et al. Tet1 controls meiosis by regulating meiotic gene expression. *Nature*. 2012; 492(7429):443–447. doi: 10.1038/nature11709.
29. Hackett J, Sengupta R, Zyllicz J, Murakami K, Lee C, Down, et al. Germ-line DNA Demethylation Dynamics and Imprint Erasure Through 5-Hydroxymethylcytosine. *Ciencia*.2013;339:448–452.
30. Doig C, Singh , Dhiman V, Thorne , Battaglia , Sobolewski , et al. Recruitment of NCOR1 to VDR target genes is enhanced in prostate cancer cells and associates with altered DNA methylation patterns. *Carcinogenesis*. 2013 Feb;34(2):248–256. doi: 10.1093/carcin/bgs331
31. Tapp H, Commam DM, Bradburn DM, Arasaradnam R, Mathers JC, Johnson IT, Nigel B. Nutritional factors and gender influence age-related DNA methylation in the human rectal mucosa. *Aging Cell*. 2012 Nov;12(1):148–155. doi: 10.1111/accel.12030
32. Jiang , Li , Fornace Jr. AJ, Nicosia SV, Bai. G2/M Arrest by 1,25-Dihydroxyvitamin D3 in Ovarian Cancer Cells Mediated through the Induction of GADD45 via an Exonic Enhancer. *J. Biol. quimica*. 2003 Nov; 278(48):48030–48040.
33. Zhang , Nicosia SV, Bai. Vitamin D Receptor is a Novel Drug Target for Ovarian Cancer Treatment. *Current Cancer Drug Targets*. 2006; 6(3):229 - 244.
34. Bremmer , Thelen , Potttek , Behnes , Radzun , Schweyer. Expression and Function of the Vitamin D Receptor in Malignant Germ Cell Tumour of the Testis. *Anticancer Research*. 2012 Jan;32(1): 341–349.

35. Barreto G, Schäfer A, Marhold J, Stach D, Swaminathan SK, Handa V, et al. Gadd45a promotes epigenetic gene activation by repair-mediated DNA demethylation. *Nature*. 2007; 445(7128): 671–675. doi: 10.1038/nature05515.
36. Meyer M, Benskusy N, Lee C, Pike W. Genomic Determinants of Gene Regulation by 1,25-Dihydroxyvitamin D₃ during Osteoblast-lineage Cell Differentiation. *J Biol Chem.* 2014;289(28): 19539-19554. doi: 10.1074/jbc.M114.578104.
37. Singh PK, Doig CL, Dhiman VK, Turner BM, Smiraglia DJ, Campbell MJ. Epigenetic distortion to VDR transcriptional regulation in prostate cancer cells. *Steroid Biochem. mol. Biol.* 2013 Jul;136: 258-263.
38. Yu P, Song H, Gao J, Li B, Liu Y, Wang Y. Vitamin D (1,25-(OH)₂D₃) regulates the gene expression through competing endogenous RNAs networks in high glucose-treated endothelial progenitor cells. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2019. 193:105425. doi: 10.1016/j.jsbmb.2019.105425.
39. Bouillon , Carmeliet , Verlinden , Eten Ev, Verstuyf , Luderer HF, et al. Vitamin D and Human Health: Lessons from Vitamin D Receptor Null Mice. *Endocr Rev.* 2008 Oct; 29(6):726–776. doi: 10.1210/er.2008-0004.
40. Fetahu S, Höbaus J, Kállay E. Vitamin D and the epigenome. *Front Physiol.* 2014;5(4):164. doi: 10.3389/fphys.2014.00164.
41. Snegarova V, Naydenova D. Vitamin D: a Review of its Effects on Epigenetics and Gene Regulation. *Folia Med (Plovdiv).* 2020; 62(4):662-667.
42. Seth-Vollenweider T, Joshi S, Dhawan P, Sif S, Christakos S. Novel mechanism of negative regulation of 1,25-dihydroxyvitamin D₃-induced 25-hydroxyvitamin D₃ 24-hydroxylase (Cyp24a1) Transcription: epigenetic modification involving cross-talk between protein-arginine methyltransferase 5 and the SWI/SNF complex. *J Biol Chem.* 2014; 289(49): 33958-70. doi: 10.1074/jbc.M114.583302
43. St. John HC, Bishop KA, Meyer MB, Benkusky NA, Leng N, Kendziorci C, et al. The osteoblast to osteocyte transition: epigenetic changes and responses to the vitamin D₃ hormone. *Mol Endocrinol.* 2014;28(7):1150-1165. doi: 10.1210/me.2014-1091.

Otros datos

<https://clinicalepigeneticsjournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13148-020-00875-9>

<https://www.ciberisciii.es/noticias/desarrollan-un-estudio-genetico-sobre-el-papel-de-la-vitamina-d-en-el-cancer-colorrectal#:~:text=Seg%C3%BAAn%20las%20conclusiones%20de%20este,la%20terapia%20hormonal%2C%20entre%20otras.>

<https://www.agenciasinc.es/Noticias/La-vitamina-D-regula-la-epigenetica>

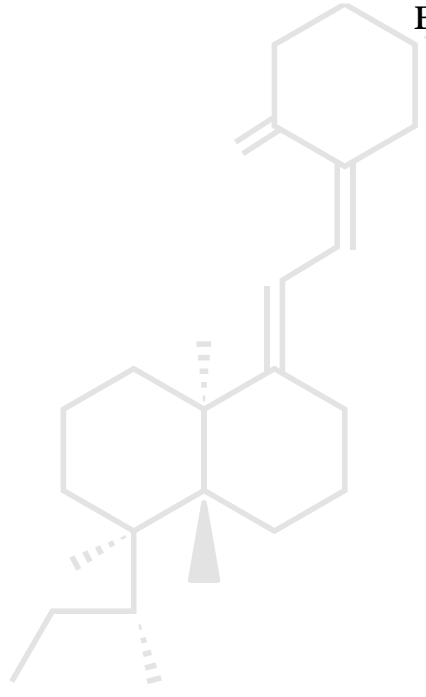
<https://www.houstonmethodist.org/es/why-choose-houston-methodist/blog/2021/jul/how-vitamin-d-deficiency-affects-the-body/#:~:text=Si%20no%20se%20trata%2C%20la,m%C3%A1s%20estudios%20sobre%20este%20tema.>

https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1889-836X201400500003#:~:text=La%20vitamina%20D%20regula%20el,de%20la%20s%C3%ADntesis%20de%20ADN



3. EPIDEMIOLOGÍA DE LA HIPOVITAMINOSIS D

**Viviana Filizzola
Daniel Santiago Cortés
Johann Arraut Díazgranados
Esteban Osorio Miller**



*Viviana Filizzola
Daniel Santiago Cortés
Johann Arrautt Diazgranados
Esteban Osorio Miller*

Introducción

El papel fundamental de la vitamina D recae en la regulación del metabolismo óseo al mantener la homeostasis entre el fósforo y el calcio, sin embargo, en los últimos años se ha posicionado en la mira de los investigadores por su relación con enfermedades cardiovasculares y autoinmunes, síndrome metabólico, cáncer, diabetes e incluso deficiencias cognitivas.

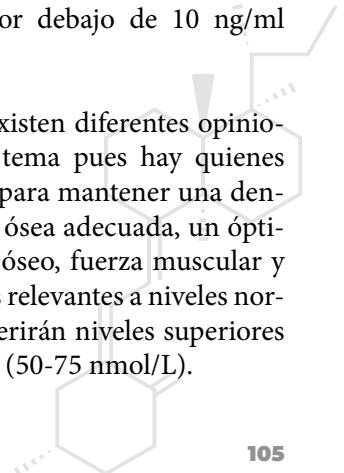
La medición de vitamina D 25 hidróxido (25(OH)D) es utilizada en todo el mundo para determinar el estado y evaluar el efecto de la suplementación de la vitamina D. Actualmente no existe un acuerdo general entre clínicos sobre las concentraciones séricas (25(OH)D) requeridas para mantener una salud óptima, en consecuencia, la definición de deficiencia, insuficiencia y suficiencia varía entre estudios, así como la forma de

medir esta variable puesto que algunos la evalúan en unidades del sistema internacional (nmol/L) y otros en aquellas del sistema tradicional (ng/ml), sin embargo, su conversión se hace con simplicidad ($1 \text{ ng/ml} = 2.5 \text{ nmol/L}$). (1)

En aras de no alterar las definiciones tomadas por los autores de las referencias incluidas, se comentarán las unidades utilizadas y los puntos de corte definidos por cada autor cada vez que se haga referencia a la prevalencia de esta enfermedad.

De esta manera, muchos expertos convergen en que las verdaderas necesidades de suplencia se hacen evidentes cuando los niveles de (25(OH)D) se encuentran por debajo de 10 ng/ml (25nmol/L).

Ahora bien, existen diferentes opiniones frente al tema pues hay quienes aseguran que para mantener una densidad mineral ósea adecuada, un óptimo recambio óseo, fuerza muscular y otras variables relevantes a niveles normales se requerirán niveles superiores a 20-30 ng/ml (50-75 nmol/L).



Dicha divergencia de opiniones y resultados surge de las distintas comparaciones del estado de vitamina D entre países, pero también puede apreciarse una diferencia en ensayos clínicos cuyas medidas de vitamina D presentan un sesgo mayor al 25 % entre las distintas poblaciones.

En consecuencia, es fundamental tener en cuenta la relación que tiene la vitamina D con las estaciones del año y el nivel de melanina de la piel, variables características de cada población.

Es así como se torna relevante recordar que la síntesis de gran parte de la Vitamina D ocurre en la piel en respuesta a la exposición de rayos ultravioletas, y la minoría proviene de la ingesta dietaria. Esto explica el por qué las poblaciones de raza oscura tienden a tener mayor prevalencia de hipovitaminosis D en comparación a las poblaciones caucásicas, pues al tener mayor concentración de melanina en el tegumento hay limitación del efecto de los rayos ultravioleta sobre el ciclo celular y el ADN. (2)

Para continuar con la idea, en un estudio llevado a cabo en la población australiana se evidenció con claridad la relación que tiene la deficiencia de esta vitamina con las diferentes estaciones del año, siendo mayor la concentración de D 25 (OH) durante verano y otoño, y menor en invierno y primavera; claramente, debido a la menor exposición a luz

ultravioleta en los meses más fríos del año. Adicionalmente, se demostró que la falta de actividad física, el tabaquismo, el sexo femenino y la obesidad tienen una relación estadísticamente significativa con la deficiencia de vitamina D en la sangre. (3)

Globalmente, cerca de un billón de personas tiene déficit de vitamina D, con una prevalencia que oscila entre el 2 y 90 % dependiendo del punto de corte utilizado y la población seleccionada. (4)

En general, EE. UU, Canadá y Europa reportan tasas de prevalencia de deficiencia de vitamina D 25 (OH) < 20 ng/ml de 24 %, 37 % y 40 % respectivamente. Las tasas de prevalencia de deficiencia grave (Vit 25 OH < 12 ng/ml) por su parte para estas mismas poblaciones se estiman en 5.9, 7.4 y 13 %. (5) son estimaciones de toda la población y la prevalencia puede variar según el grupo de edad, con una tendencia a ser más baja en la infancia e incrementar progresivamente con el transcurso de los años.

Mientras que los datos de EE. UU. y Canadá se basan en la Encuesta Nacional de Examen de Salud y Nutrición (NHANES) 2007-2010 y los Ciclos 1 y 2 de las Encuestas Canadienses de Medidas de Salud (CHMS), respectivamente, la estimación europea se basa en una recopilación de 14 encuestas a nivel nacional e interna-

cional denotada en estudios representativos regionales recopilados como parte del proyecto ODIN vitamina D financiado por la Comisión Europea (CE). (6)

Estos datos de prevalencia obtenidos hasta ahora son basados en estimaciones promedio anuales de toda la población, y no dan detalles de las diferencias por etnias en las regiones estudiadas. No obstante, recientemente los ciclos 1 a 3 del CHMS mostraban que la prevalencia de 25(OH)D sérica < 30 nmol/L era solo del 6 % en los canadienses blancos frente al 20 % en los canadienses no blancos (7).

De la misma manera, los grupos étnicos de piel oscura dentro de Europa también muestran un riesgo mucho mayor de deficiencia de vitamina D en comparación con sus contrapartes blancas (prevalencia < 30 nmol/L en el rango de 28 a 65 %, según el país y el grupo étnico); lo cual resalta el rol importante de la piel en la síntesis de vitamina D previamente mencionada. (2)

En este orden de ideas, en países con poblaciones de raza oscura (en su mayoría) como India, Túnez, Pakistán y Afganistán se estima una prevalencia > 20 % para la deficiencia grave de vitamina D; similar a la prevalencia de hipovitaminosis D general de los países del hemisferio norte con una mayor prevalencia

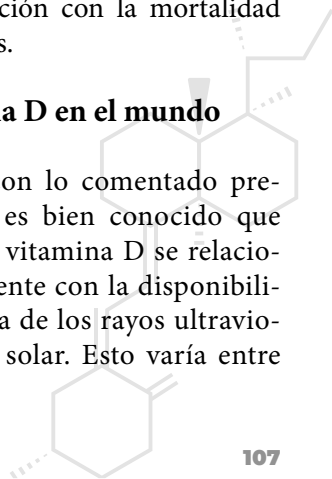
de personas de raza caucásica (7). Es de resaltar que solamente en la India alrededor de 490 millones de personas tienen deficiencia de vitamina D. (5)

Finalmente, debido al importante impacto en salud pública de la hipovitaminosis D, la relación entre su prevalencia, las zonas demográficas y distintas poblaciones, y los distintos factores de riesgo y protectores identificados, el objetivo del presente capítulo es abordar desde lo general hasta lo particular la epidemiología de la vitamina D en el mundo, sus asociaciones evidenciadas dependiendo de cada región y hemisferio, enfatizando en la presentación de esta condición en Latinoamérica y Colombia.

Luego, se denotarán los aspectos epidemiológicos más relevantes de las condiciones patológicas secundarias al déficit de esta vitamina como lo son una baja densidad mineral ósea y sus complicaciones, las fracturas, efectos sistémicos extra esqueléticos y finalmente su relación con la mortalidad de las personas.

Vitamina D en el mundo

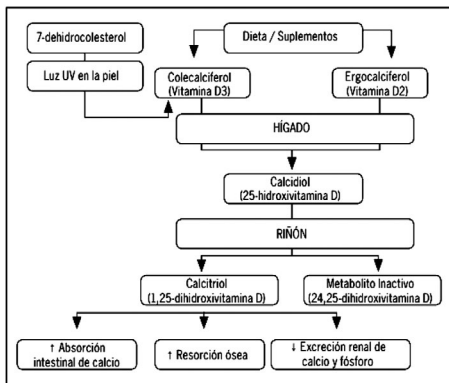
En relación con lo comentado previamente, ya es bien conocido que los niveles de vitamina D se relacionan directamente con la disponibilidad geográfica de los rayos ultravioleta de la luz solar. Esto varía entre



latitudes y estaciones, el nivel de exposición a luz solar, la pigmentación cutánea y el uso mismo de bloqueadores solares o medios físicos como la ropa; lo cual está claramente influenciado por el contexto cultural y religioso (8).

A continuación, se exponen brevemente las vías de síntesis de la vitamina D para lograr una mayor comprensión del lector sobre el metabolismo y potenciales influencias multifactoriales sobre la concentración plasmática de la D 25(OH).

Figura 1.
Vías de síntesis de vitamina D3



Fuente: Barberán M., Aguilera G, Brunet L, Maldonado F. Déficit de vitamina D. Revisión epidemiológica actual. *Rev Hosp Clín Univ Chile* 2014; 25: 127 – 34

Ahora bien, para mantener niveles adecuados de vitamina D en contextos de menor exposición solar es fundamental enfocar los esfuerzos hacia una óptima nutrición, aumentando el consumo de grasa de pescado, comidas

fortificadas y suplementos. De estos, es el primero mencionado el que mayor impacto tiene, afectando hasta el 90 % de los niveles séricos (9).

Por ejemplo, en Europa los datos en general muestran que el estado de la hipovitaminosis D es mejor en los países nórdicos que en los mediterráneos a pesar de la mayor altitud y menor exposición solar. Esta diferencia puede estar causada por la tradición de alta ingesta de bacalao (hígado - aceite) (10).

Como es de esperarse, los niveles de vitamina D son menores en ancianos que en adultos jóvenes y maduros; pero, inesperadamente es también menor en adolescentes, probablemente por conductas dietarias menos saludables y una mayor ingesta de alimentos ricos en grasas saturadas y trans, con una correspondiente disminución en la ingesta de grasa proveniente de pescados (11,12). Tal es el caso de Cashman et al. (2016), quien reportó estudiando 55 844 jóvenes y adultos europeos que alrededor del 13 % tenían una concentración media anual estandarizada de vitamina D 25(OH) por debajo de 30 nmol/L (8.65 ng/ml) (6)(13). Esta medida se toma teniendo en cuenta los cambios estacionales tomando valores de 17.7 % y 8.3 % en las muestras del invierno prolongado (octubre-marzo) y verano (abril-noviembre), respectivamente en el hemisferio norte.

En cuanto al continente asiático, contrario a lo esperado dada la

abundancia de luz solar, los valores plasmáticos de vitamina D 25 (OH) son relativamente bajos, alcanzando niveles por debajo de $25-30\text{ nmol/L}$ en más del 20 % de la población total de países como Mongolia, India, Pakistán, Afganistán y Túnez (14). Así entonces, se han encontrado múltiples causas que serán expuestas a continuación.

Por un lado, esto podría ser explicado por la falta de exposición a los rayos ultravioleta durante las horas más soleadas del día debido a temperaturas elevadas y poco toleradas (15)

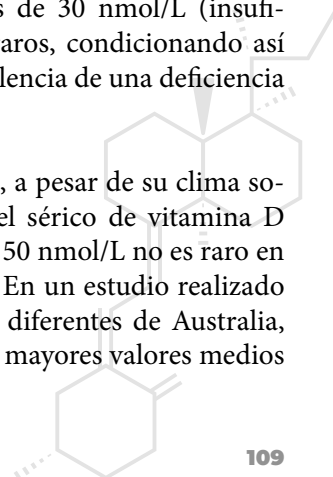
Por otro lado, un fenómeno que llama la atención y afecta los niveles de vitamina D principalmente en mujeres, generando inequidades y controversia no solo en el ámbito de la salud sino en temas socioculturales y de género, es el tradicional estilo de vestir que cubre la mayoría de la piel relacionado con el contexto religioso de países como Turquía, Jordania y Arabia Saudita, al igual que países pertenecientes a la liga árabe y otros países del medio oriente como Egipto e Irán (15).

Asimismo, otro factor que puede disminuir los niveles plasmáticos de 25(OH)D, aunque con menor impacto que la exposición a luz solar, sobre todo en países con bastante población perteneciente a la religión hindú como Pakistán e India, es la dieta vegetariana. Esto debido a que, como se expuso en una revisión sistemática que com-

para los niveles séricos de distintos nutrientes, como la vitamina D, entre sujetos con dietas omnívoras y herbívoras, las personas con dietas basadas en plantas tendían a tener menores concentraciones plasmáticas de esta vitamina, al igual que de vitamina B12 y otros electrolitos como hierro, zinc y yodo. (16)

Con respecto al estado de vitamina D en el continente africano, en África oriental y occidental se encontraron niveles adecuados. No obstante, en Sudáfrica y el norte del continente se observaron concentraciones séricas bajas de 25(OH)D (17). Un metaanálisis (Mogire, et al, 2020) reportó una prevalencia de 34 % para hipovitaminosis D usando un punto de corte para deficiente de 50 nmol/L; siendo este relativamente alto, explicando parcialmente el por qué la prevalencia reportada fue mayor a la esperada teniendo en cuenta las grandes cantidades de luz solar en el continente. Esto lo atribuyen los autores a la rápida urbanización y los cambios en el estilo de vida. Aun así, también reportan que los niveles menores de 30 nmol/L (insuficiencia) son raros, condicionando así una alta prevalencia de una deficiencia leve (18).

Paralelamente, a pesar de su clima soleado, un nivel sérico de vitamina D por debajo de 50 nmol/L no es raro en Oceanía (19). En un estudio realizado en 3 regiones diferentes de Australia, se observaron mayores valores medios



de 25(OH)D en latitudes más bajas, mientras que en Tasmania se encontró una alta prevalencia de 25(OH)D sérica inferior a 50 nmol/l (67,3 %) (20). En adición, en un estudio del 2012 de este país austral se evidenciaron niveles por debajo de 20 ng/ml en alrededor del 31 % de la población (22 % en hombres y 39 % en mujeres) y 73 % menores a 30 ng/ml (21). También, otro del 2014 denotó una prevalencia de aproximadamente 23 % de hipovitaminosis D definida como niveles menores a 20 ng/ml, la cual es predominantemente en habitantes del sur del país, concordando con lo descrito en los otros estudios.

Finalmente, en cuanto a Norteamérica respecta, durante el periodo de 2007 a 2010, Schleicher et al. reportaron que para Estados Unidos la prevalencia de hipovitaminosis D fue mayor en el grupo de 20 a 39 años que en los mayores de 60 (n=15,652). De esta forma consideraron que estos resultados pudieron ser consecuencia de la ingesta de suplementos de vitamina D2 en la población adulta mayor (22) a Canadá, la encuesta Canadiense de Medidas de Salud (CHMS por sus siglas en inglés) mostró que el 36,8 % de la población tenía niveles de vitamina D25(OH) por debajo de 50 nmol/L (n = 11,336). (7) Dichos datos son similares a aquellos reportados previamente en Sudáfrica, lo cual puede deberse a que utilizaron el mismo punto de corte, entre otros factores como incluso el azar.

Vitamina D en Iberoamérica

Prosiguiendo hacia Latinoamérica, la prevalencia de la hipovitaminosis D varía significativamente entre países. Una revisión literaria realizada en el 2014 evidenció que los niveles insuficientes (<30 ng/ml) oscilaron entre 40.2 % y 96.8 %, con un amplio rango de edades promedio alcanzando un mínimo de 58 y máximo de 79 años. (23)

Por ejemplo, en Brasil la prevalencia en adultos de niveles inferiores a 20 ng/ml es del 11 % y en adultos mayores alrededor del 13 %. Así las cosas, al igual que en el estudio europeo comentado previamente (11,12), se evidenció un descenso progresivo en los niveles séricos de hipovitaminosis D en los adolescentes brasileiros con edades entre 15-18 años con respecto a aquellos menores a los 15 años, siendo este más marcado en las mujeres que en los hombres. Como factores responsables, al igual que en la población europea, se encuentran los malos hábitos dietarios e insuficiente actividad física, así como extensas horas en salones de clases donde la exposición a la luz solar se encuentra limitada.

El tema toma aún mayor importancia pues los niveles séricos de vitamina D pueden generar un serio impacto a nivel del desarrollo de la masa ósea de las mujeres, y, el principio de causalidad de la plausibilidad biológica hace racional considerar que puede asociarse a un mayor riesgo de desarrollar osteoporosis u osteopenia en esta población. (24)

De igual forma, en Centroamérica, específicamente en México, la prevalencia de insuficiencia de vitamina D (niveles séricos de 25(OH)D menores a 50 nmol/L) en muestras tomadas de la encuesta nacional de salud del 2006 evidenciaron insuficiencia en la población preescolar, escolar, adolescente y adulta de 24 %, 10, 8 % y 10 % respectivamente. Sin embargo, acá llama la atención el contraste con los datos encontrados en la literatura brasilera y europea más reciente, pues en este caso la prevalencia de hipovitaminosis es mayor en la población preescolar al compararla con los adolescentes y adultos. (1)

Por otra parte, en un estudio se comparó la población ibérica con la latinoamericana estudiando mujeres hospitalizadas en España y Argentina. De toda la muestra incluida, 86 % de las mujeres argentinas tenían niveles de 25(OH)D por debajo de 20 ng/ml (25), en comparación con un 90 % de las mujeres españolas. Se evidenció así mismo que los niveles sanguíneos de PTH descendían conforme aumentaban los de 25(OH)D condicionando una relación inversa. Además, las mujeres argentinas, quienes consumían una mayor cantidad de carnes rojas, tenían menores niveles de hipovitaminosis D que las españolas, quienes tenían un mayor consumo de aceite de pescado (25).

Esto último plantea preguntas posteriores que ameritan estudio puesto que debe ponerse en una balanza de riesgo beneficio el consumo de carnes rojas

y pescado; sobre todo en los temas de riesgo cardiovascular para lograr la mejor oferta nutricional de vitamina D a las personas cardíopatas (25).

Adicionalmente, en Chile en el año 2007 se llevó a cabo un estudio con 555 mujeres postmenopáusicas, con una edad promedio de 67.5 años. Los resultados obtenidos fueron que el 47.5 % de ellas tenían hipovitaminosis D (<17 ng/ml) y la prevalencia de fracturas vertebrales en dicha población fue de un 29.7 %. Posteriormente, en el 2013 se realizó otro estudio en la ciudad de Coyhaique, donde se incluyeron 60 preescolares entre 2 y 5 años, donde los niveles de vitamina D < 20 ng/ml correspondieron a un 64 % en invierno y 67.3 % en verano.

Teniendo en cuenta lo anterior, y con el fin de adjuntar los datos generales, se ilustran en la siguiente tabla los distintos niveles de vitamina D medidos en ng/ml en diferentes países de América Latina evaluados en múltiples estudios tomada de una revisión narrativa de la literatura científica latinoamericana del 2014. La temporalidad de los estudios puede proveer datos un poco antiguos, lo cual debe tenerse en cuenta a la hora de analizarlos, sin embargo, su amplio rango de datos aporta gran valor al tema y de la revisión no sistemática de la literatura que se realizó, son de los datos con mejor calidad metodológica y mayor validez externa por lo que se tuvieron en cuenta en el presente capítulo.

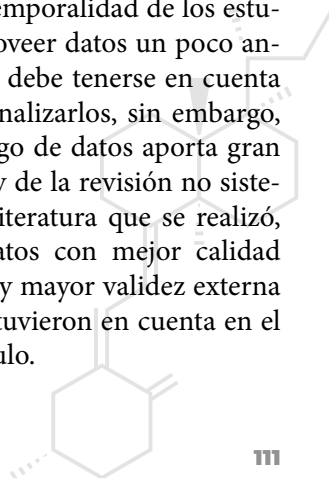


Tabla 1.
Estudios de estatus de vitamina D en América Latina

PAÍS	EDAD PROMEDIO	VITAMINA D (ng/ml)	% < 30 ng/ml
Argentina ⁽¹³⁾	71,3	17,6	87
Argentina	58	28,76	55,8
Brasil	58,8	38,2	40,2
Brasil	67,6	32,6	42,4
Brasil ⁽¹⁴⁾	65,6	28,8	44
Brasil	79,1	14,2	71,2*
Brasil ⁽¹⁵⁾	76,9	19,8	55,8
Chile ⁽¹⁴⁾	62,6	30,2	50,4
Chile ⁽¹⁶⁾	63,7	19,5	60**
Chile ⁽¹⁶⁾	32,6	24,5	27**
Chile ⁽¹⁷⁾	67,5	16,78	47,5***
Guatemala	69	21,32	96,3
México ⁽¹⁴⁾	65,6	26,2	67,1
México	63,6	18,9	96,8
México	65,8	31,2	50,6

Fuente: Barberán M., Aguilera G, Brunet L, Maldonado E. Déficit de vitamina D. Revisión epidemiológica actual. Rev Hosp Clín Univ Chile 2014; 25: 127 – 34

Colombia

Si bien los datos generales en Latinoamérica muestran altas prevalencias de hipovitaminosis D, Colombia no es la excepción. Se ha encontrado en términos generales la prevalencia de insuficiencia entre 61-69.5 % en población postmenopáusica, concentraciones séricas entre 8 y 19 ng/ml en el 23.8 % de la población con una similitud de hallazgos entre el sexo masculino y femenino, y niveles promedios de 26.7 ng/ml. (26)

En un estudio de 2020, Vargas et al. reportaron en una muestra de población adulta una mediana de 25 OH Vit-D de 32,3 ng/ml (RIC: 23,20). Además, el 14,2 % de la población presentó deficiencia de Vit-D, el 28,8 % insuficiencia y el 57 % niveles óp-

timos. Al comparar los niveles de 25 OH Vit-D con las variables cualitativas encontraron que los niveles eran más altos en mujeres que recibían >30 min de exposición solar por semana y que afirmó usar protector solar <3 veces/semana (p = 0,000). No se encontraron diferencias estadísticamente significativas (mediante la prueba de Kruskal Wallis) entre los niveles de 25 OH Vit-D y el nivel socioeconómico (p = 0,482). (27)

La mayor proporción de individuos con niveles de 25 OH Vit-D definidos como “deficientes” (<20 ng/ml) o insuficientes (20-29,9 ng/ml)” se encontraban en el rango de edad de 51 a 70 años, pertenecían a nivel socioeconómico medio y sobrepeso. Agregando a lo anterior, ≥ 89 % de los participantes con deficiencia o insuficiencia se

expusieron a la luz solar <30 min por semana y >85 % usaban algún tipo de protector solar (27).

Entonces, a pesar de ser un país tropical y tener altos índices de radiación solar, se registra una prevalencia preocupante de hipovitaminosis que puede ser explicada por diferentes factores, entre los cuales se encuentran poca exposición a la luz solar, dieta basada en alimentos con baja concentración de vitamina D, disminución progresiva en la capacidad de sintetizarla a través de la piel con el paso de los años, mala adherencia al tratamiento de suplencia, población en su mayoría mestiza y afroamericana, uso excesivo de protectores solares, sobrepeso y obesidad.

Vitamina D y masa ósea

La hipovitaminosis D tiene un claro efecto a nivel de la densidad mineral ósea. Esto se ha demostrado en diversos estudios de distintas muestras. Por ejemplo, en Arabia Saudita, un estudio evidenció que, de los sujetos jóvenes, tanto hombres como mujeres, que se encontraban en la edad en la cual la densidad mineral ósea se encuentra en su pico máximo (alrededor de los 30 años para las mujeres y 40 años para los hombres), ninguno de los que tenía deficiencia de vitamina D tenía una densidad mineral ósea normal en comparación con los que sí tenían suficiencia de vitamina D. (28)

De igual manera, en una población indo-asiática del Reino Unido se evidenció cómo los sujetos con hipovitaminosis D como complicación del hiperparatiroidismo tenían un mayor riesgo que la población general de tener una baja densidad mineral ósea. (29)

Finalmente, un estudio chino evidenció cómo el incremento en PTH y el consecuente descenso en valores de 25 (OH)D en pacientes con hiperparatiroidismo y diabetes seguidos durante 10 años aumentaban el riesgo de una baja densidad mineral ósea y sus complicaciones, entre ellas fracturas por fragilidad, en comparación con aquellos con niveles normales de PTH y vitamina D. (30)

Ya con esto en mente, el efecto de los suplementos de vitamina D sobre la densidad ósea ha sido evaluado a partir de distintos metaanálisis. Aun así, no se ha encontrado aún algún beneficio clínicamente significativo.

Así entonces, dos estudios recientes mostraron que las personas con niveles basales de 25(OH)D a finales de invierno < 30 mol/l(12ng/ml) tienen una pérdida ósea continua a una tasa del 1 % por año cuando reciben tratamiento con placebo, y que esta pérdida se previene con vitamina D suplementación. No obstante, cuando el valor inicial de 25(OH)D es mayor a 12 ng/ml (30nmol/L), esta suplementación no tiene efecto. (31)

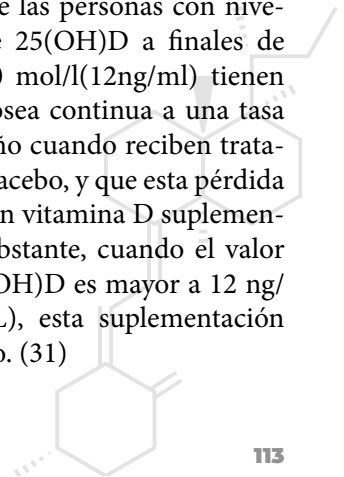
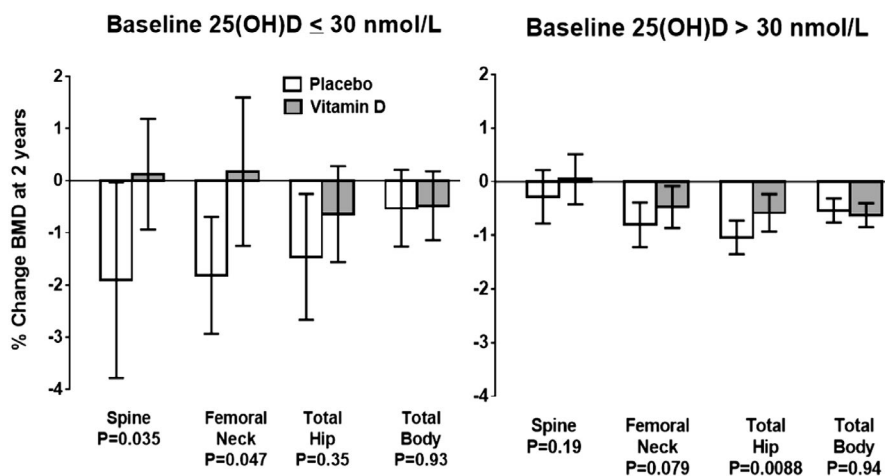


Figura 2.

Cambios en la Densidad Mineral Ósea (DMO) desde el inicio hasta los 2 años en los grupos de vitamina D y placebo del estudio ViDA, agrupados según las concentraciones séricas iniciales de 25-hidroxivitamina D (25(OH)D).



Fuente: *Calcium and/or Vitamin D Supplementation for the Prevention of Fragility Fractures: Who Needs It?* por Ian R Reid, 2020, *Nutrients*. 2020 Apr; 12(4): 1011(31)

De esta manera, la hipovitaminosis D funciona como marcador de riesgo para baja densidad mineral ósea, sin embargo, su suplementación no presenta utilidad para el tratamiento de esta condición. Se propone por ende evaluar el riesgo con la medición plasmática de 25 (OH)D y en casos de deficiencia proceder a realizar densitometría ósea cuando se considere pertinente, para así poder adicionar un escalafón más costo-efectivo al tamizaje de una condición tan prevalente y mórbida como la osteoporosis y osteopenia. (32)

Vitamina D y Fracturas

La deficiencia de vitamina D también se ha relacionado con debilidad muscu-

lar, disminución del rendimiento físico y aumento de caídas (33,34). De esta forma, múltiples estudios han relacionado la hipovitaminosis D con un mayor riesgo de fracturas e incluso mayor complejidad de estas al tender estas a ser en su mayoría fracturas de cadera, radio o lumbosacras osteoporóticas.

En el caso de las fracturas de cadera, un estudio evidenció mayor frecuencia de conminución y osteoporosis en sujetos con hipovitaminosis D, requiriendo así en algunas ocasiones sustitutos óseos, inmovilización prolongada, rehabilitación compleja y sus secuelas tienden a ser peores, causando incluso la muerte de los pacientes en algunos casos en consecuencia de la

fragilidad previa de los mismos que los limita para enfrentar sucesos adversos de la vida como las caídas.

Por tal motivo, los autores de estos estudios sugieren suplementación de vitamina D en estos sujetos con el fin de prevenir fracturas, sin embargo, llama la atención que la evidencia científica que respecta a este tema específico demuestra que los efectos de la suplementación de Vitamina D para la prevención de fracturas en sujetos con hipovitaminosis D son precarios. (35)

Ahora bien, la efectividad de la suplementación de Vitamina D para la prevención de fracturas en adultos mayores que viven en la comunidad no se ha podido demostrar mediante estudios clínicos aleatorizados, en contraparte con aquellos que viven en hogares geriátricos, en quienes si se ha evidenciado un menor riesgo de fracturas. Esto puede deberse, entre otras cosas, a una adecuada adherencia al tratamiento en comparación a los adultos mayores que viven en la comunidad, no obstante, son asunciones de los autores del presente capítulo.

Paralelamente, el metaanálisis de Bolland et al. en 2018, que incluyó 37 ECA (Estación de Clasificación y Aprovechamiento), se centró en la monoterapia con vitamina D, descartó estudios que usaron análogos de vitamina D y excluyó estudios que compararon vitamina D más calcio y placebo, no mostró

ningún efecto sobre la fractura total (36 ensayos, $n = 44\ 790$, riesgo relativo [RR] 1,00; IC del 95 %: 0,93, 1,07) o fractura de cadera (20 ensayos, $n = 36\ 655$, RR 1,11, IC del 95 %: 0,97; 1,26). (36)

En este mismo metaanálisis, el 55 % de los estudios incluidos reclutaron sujetos con valores basales de $25(\text{OH})\text{D} > 20$ ng/ml y solo el 6 % de ellos reclutaron sujetos con valores < 10 ng/ml. Por tanto, los datos sugieren que la suplementación en pacientes con valores de $25(\text{OH})\text{D} \geq 20$ ng/ml no supone alguna ventaja sobre la (Estación de Clasificación y Aprovechamiento) DMO y las fracturas. (36)

Así, si bien la suplementación de la hipovitaminosis D como prevención de las fracturas no provee una mejoría significativa, se considera que su estudio como predictor de un riesgo elevado de fracturas debe seguirse aplicando. (37)

Entonces, puesto que la suplementación de Vitamina D no es útil para el tratamiento de la osteoporosis, alternativas terapéuticas o terapias adyuvantes a las terapias antirresortivas deben estudiarse (p. ej. La terapia de ondas de choque extracorpórea y la combinación de esta con terapia antirresortiva y nanotecnología) debido a que existen potenciales efectos adversos severos de las terapias antirresortivas; aunque no muy frecuentes, como por ejemplo osteonecrosis mandibular y cáncer de esófago.

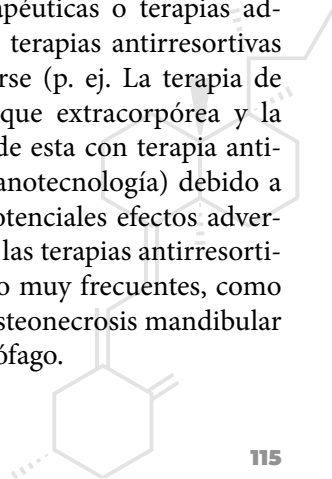
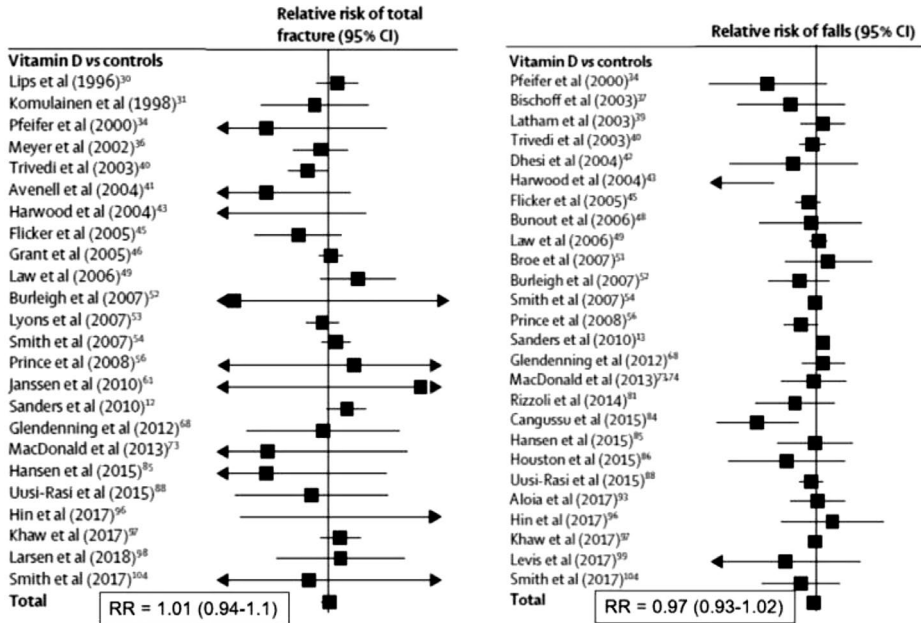


Figura 3.

Metaanálisis de efectos aleatorios de los efectos de la monoterapia con vitamina D en fracturas totales (panel izquierdo) o caídas (panel derecho).



Fuente: Bolland MJ, Gray A., Avenell A. Effects of vitamin D supplementation on musculo-skeletal health: a systematic review, meta-analysis, and trial sequential analysis. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2018; 6 :847–858.

Sin embargo, se ha demostrado así mismo que la corrección de niveles de vitamina D séricos debe realizarse previo al inicio de la terapia antirresortiva (para prevenir fracturas osteoporóticas) y así evadir reacciones adversas como la hipocalcemia, la cual puede tener efectos secundarios severos sobre todo de índole cardiovascular y neurológica por el rol importante de este ion en la conducción de impulsos eléctricos celulares. (38,39)

De esta forma, se optará por lograr un tratamiento holístico de la población

con osteoporosis, una condición altamente compleja en la cual influyen factores físicos, endocrinológicos y moleculares. (32)

Vitamina D y Mortalidad

Así las cosas, se puede afirmar que la hipovitaminosis D tiene impacto importante sobre la mortalidad en los pacientes que la padecen al ser causante de múltiples enfermedades y condiciones que afectan la salud pública a nivel global. A grandes rasgos, se cuenta con

un aumento en la mortalidad cuando los niveles de 25(OH)D son menores a 20 ng/ml, más aún al ser inferiores a 12 ng/ml. Según un estudio de análisis aleatorizado de una cohorte prospectiva en Inglaterra, Gales y Escocia, publicado en el año 2022, donde se hizo seguimiento por 14 años a 307 601 individuos de ascendencia europea blanca entre los 37 y 73 años, hubo 18 700 muertes y el riesgo de defunción disminuyó considerablemente con el aumento de vitamina D hasta 20 ng/ml (50 nmol/L). En adición, la probabilidad de muerte por todas las causas aumentó un 25 % (OR 1,25) en individuos con niveles de 25(OH)D de 10 ng/ml (25 nmol/L) en contraste con aquellos con niveles en 20 ng/ml. No obstante, el estudio sugiere la necesidad de mayor investigación en cuanto al impacto de niveles mayores de 20 ng/ml en la reducción de muertes prematuras asociados a la hipovitaminosis D. (40)

Siguiendo con este razonamiento, en una revisión de Cochrane de 2014 se demostró una reducción en la mortalidad en personas ancianas, tanto en pacientes internados en centros de atención como en pacientes ambulatorios, contribuida por la vitamina D3. Adicionalmente, también se estableció que deben ser tratados 150 pacientes durante 5 años para disminuir la mortalidad (41). De la misma manera, en un metaanálisis se obtuvo 7 % en la reducción del riesgo relativo RR de mortalidad por cualquier causa se-

cundario al consumo de vitamina D3 a una dosis de 400-2 000 UI al día, con un RR del 0,93 (95 % IC: 0,870, 99), al compararlo con el grupo de los que no recibían suplementación. (42)

El metaanálisis de Heath et al. (2019), muestra una evidencia relativamente consistente de una asociación inversa entre el estado de vitamina D y la mortalidad por todas las causas. El Ensayo de Vitamina D y Omega-3 (VITAL), que involucró a 25 871 hombres y mujeres sanos en los EE. UU., no encontró ningún beneficio de la suplementación con vitamina D3 para la mortalidad por todas las causas durante una mediana de seguimiento de 5,3 años (HR = 0,99, 95). % IC 0,87-1,12) (43). Sin embargo, diferentes estudios han demostrado que las concentraciones bajas de 25(OH)D se asociaron con un mayor riesgo de muerte por enfermedad cardiovascular. Ver figura 4.

Vitamina D y otros factores asociados A continuación, se tratarán otros aspectos específicos relacionados con la hipovitaminosis D, aunque a lo largo del texto se han mencionado y profundizado ya algunos; como lo son las fracturas, caídas y el sistema osteomuscular, por lo que estos no serán tratados en esta sección.

La vitamina D3 en su forma activa, conocida como calcitriol, es conocida por ser un potente modulador de la inflamación crónica, dentro de otros atributos.

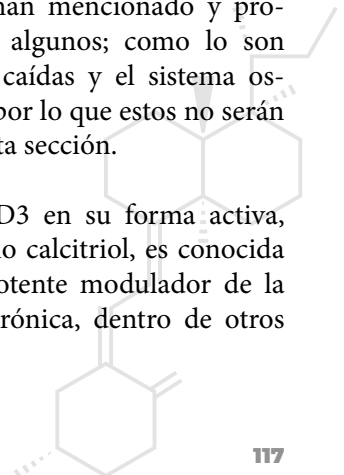
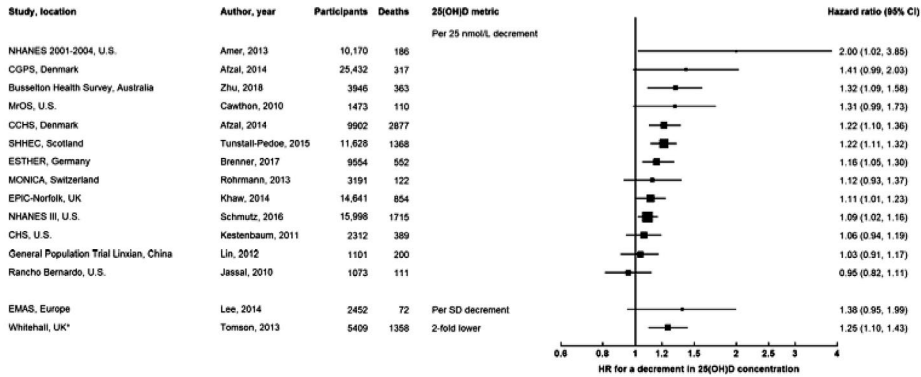


Figura 4.

Resultados de estudios prospectivos que investigan la mortalidad cardiovascular en relación con la concentración de 25-hidroxivitamina D (25(OH)D).



Fuente: Heath AK, Kim IY, et al. Vitamin D Status and Mortality: A Systematic Review of Observational Studies. *Int J Environ Res Public Health*. 2019 Jan 29;16(3):383

A pesar de esto, no se cuenta con evidencia suficiente para enfermedades articulares degenerativas. (44)

Adicionalmente, mediante múltiples estudios se ha demostrado la asociación clínica entre hipovitaminosis D y el desarrollo de síndrome metabólico, intolerancia a la glucosa y diabetes mellitus tipo II. Incluso, se encuentra como factor de riesgo para diabetes mellitus tipo I en población joven. De esta manera, entre más alejada se encuentre la población de la línea del Ecuador, mayor será el riesgo de los ya mencionados trastornos metabólicos, secundario a la asociación entre la latitud, exposición al sol y bajos niveles de vitamina D. (45)

Ahora bien, la relación entre hipovitaminosis D y enfermedad cardiovas-

cular no debe ignorarse. Inicialmente, mediante estudios ecológicos, se reportó asociación entre mayor latitud, menor síntesis de vitamina D y valores de presión arterial elevada, tanto sistólica como diastólica. Asimismo, se reportó un riesgo relativo de 1,8 en un estudio de la Cohorte de Framingham en individuos con bajos niveles de 25(OH)D para el desarrollo de falla cardíaca, infarto agudo de miocardio e insuficiencia coronaria, en comparación con pacientes con niveles superiores a 15 ng/ml. (46)

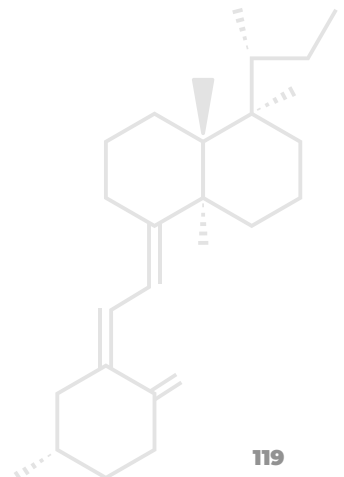
También, en cuanto a temas más recientes, el COVID-19 representa aún una seria amenaza para la salud pública, puesto que el síndrome respiratorio agudo severo que provoca coronavirus 2 (SARS-CoV-2) sigue siendo

una causa importante de discapacidad y muerte. Pues bien, estudios observacionales han demostrado la relación inversa entre los niveles séricos de 25(OH)D y la incidencia y gravedad de la COVID-19. Mohamed B et al. (2021) publicó un metaanálisis donde se encontró que el nivel bajo de vitamina D se asoció estadísticamente con un mayor riesgo de muerte (RR, 1,60 (IC 95 %, 1,10–2,32), un mayor riesgo de desarrollar neumonía grave por COVID-19 (RR: 1,50; IC 95 %, 1,10–2,05). Estos hallazgos muestran que existen mecanismos biológicos plausibles que apoyan el papel de la vitamina D en la gravedad de COVID-19. A pesar de los resultados encontrados, se requieren más ensayos controlados aleatorizados para evaluar la eficacia de vitamina D en los resultados de CoVID-19. (47)

Conclusiones

La deficiencia de vitamina D está relacionada con un riesgo incrementado de aparición de diferentes condiciones

y enfermedades, entre ellas, provoca un desequilibrio en la remodelación ósea, por lo que se considera actualmente un problema de salud pública y su frecuencia va aumentando. Estudios observacionales, ecológicos y ensayos clínicos aleatorizados soportan estas asociaciones. En la actualidad sigue presentándose una importante variabilidad en los resultados de los estudios publicados, sobre todo si se tiene en cuenta que no se ha podido estandarizar la forma de medición de la 25(OH)D. A pesar de las disparidades encontradas, se reconoce a aquellos pacientes que presenten niveles de 25(OH)D más bajos, serán quienes más se beneficien de la suplencia con vitamina D2, alfacalcidol y calcitriol. Por otro lado, los efectos anticancerígenos de la vitamina D han encontrado aplicación en el tratamiento del cáncer. Finalmente, se requieren más ensayos clínicos aleatorizados respecto de los efectos de la vitamina D3 sobre los efectos antiinflamatorios, cáncer y mortalidad.



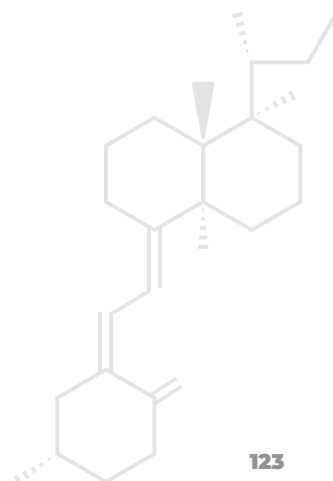
Referencias

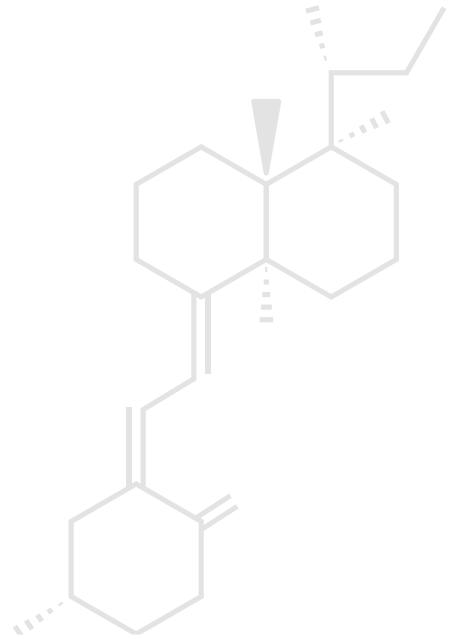
1. Brito A, Cori H, Olivares M, Mujica MF, Cediel G, De Romaña DL. Less than adequate vitamin D status and intake in Latin America and the Caribbean: a problem of unknown magnitude. *Food Nutr Bull.*2013;34(1):52–64. Doi: 10.1177/156482651303400107
2. Libon F, Cavalier E, Nikkels AF. Skin color is relevant to vitamin D synthesis. *Dermatology.*2013 Nov; 227(3):250–4. Doi: 10.1159/000354750
3. Gill TK, Hill CL, Shanahan EM, Taylor AW, Appleton SL, Grant JE, et al. Vitamin D levels in an Australian population. *BMC Public Health.* 2014 Sep 26;14(1). Doi: 10.1186/1471-2458-14-1001
4. Hilger J, Friedel A, Herr R, Rausch T, Roos F, Wahl DA, et al. A systematic review of vitamin D status in populations worldwide. *British Journal of Nutrition.* 2014 Jan;14;111(1):23–45. doi: 10.1017/S0007114513001840.
5. Amrein K, Scherkl M, Hoffmann M, Neuwersch-Sommeregger S, Köstenberger M, Tmava Berisha A, et al. Vitamin D deficiency 2.0: an update on the current status worldwide. *Eur J Clin Nutr.* 2020;74(11):1498–513. Doi: 10.1038/s41430-020-0558-y
6. Cashman KD, Dowling KG, Škrabáková Z, Gonzalez-Gross M, Valtueña J, De Henauw S, et al. Vitamin D deficiency in Europe: Pandemic? *Am J Clin Nutr.*2016 Apr 1;103(4):1033–44. Doi: 10.3945/ajcn.115.120873
7. Sarafin K, Durazo-Arvizu R, Tian L, Phinney KW, Tai S, Camara JE, et al. Standardizing 25-hydroxyvitamin D values from the Canadian Health Measures Survey. *Am J Clin Nutr.* 2015 Nov 1;102(5):1044–50. Doi: 10.3945/AJCN.114.103689
8. Hewison M, Bouillon R, GE, & GD. *Vitamin D: V. 2: Health, Disease and Therapeutics.* 2018. Doi: 10.1016/C2015-0-05922-6
9. Feldman DBTV D Fourth E, editor. *Vitamin D V.2: Health, Disease and Therapeutics.* In: *Vitamin D: V.2: Health, Disease and therapeutics.* Academic Press; 2018. Doi: 10.1016/B978-0-12-809963-6.18001-0
10. Brustad, M., Sandanger, T., Aksnes, L., & Lund, E. Vitamin D status in a rural population of northern Norway with high fish liver consumption. *Public Health Nutr.*2004 Sep;7(6):783–9. Doi: 10.1079/phn2004605
11. Carson EL, Pourshahidi LK, Hill TR, Cashman KD, Strain JJ, Boreham CA, et al. Vitamin D, Muscle Function, and Cardiorespiratory Fitness in Adolescents from the Young Hearts Study. *J Clin Endocrinol Metab.*2015 Dec 1;100(12):4621–8. Doi: 10.1210/JC.2015-2956
12. Prentice A. Vitamin D deficiency: a global perspective. *Nutr Rev.* 2008 Oct;66(10 Suppl 2):S153-64. Doi: 10.1111/J.1753-4887.2008.00100.X
13. Cashman KD, Dowling KG, Škrabáková Z, Gonzalez-Gross M, Valtueña J, De Henauw S, et al. Vitamin D deficiency in Europe: pandemic? *Am J Clin Nutr.* 2016 Apr 1 ;103(4):1033–44.
14. Cashman KD, Sheehy T, O'Neill CM. Is vitamin D deficiency a public health concern for low middle income countries? A systematic literature review. *Eur J Nutr.*2019 Feb17;58(1):433–53. doi: 10.1007/s00394-018-1607-3.
15. Moy FM. Vitamin D status and its associated factors of free living Malay adults in a tropical country, Malaysia. *J Photochem Photobiol B.*2011Sep2;104(3):444–8. Doi: 10.1016/J.JPHOTOBIO.2011.05.002
16. Neufingerl N, Eilander A. Nutrient Intake and Status in Adults Consuming Plant-Based Diets Compared to Meat-Eaters: A Systematic Re-

- view. *Nutrients*.2021Jan1;14(1). Doi: 10.3390/NU14010029
17. Haarbarger D, Hoffman M, Erasmus RT, Pillay TS. Relationship between vitamin D, calcium and parathyroid hormone in Cape Town. *J Clin Pathol*. 2009Jun1;62(6):567–9. Doi: 10.1136/JCP.2008.062877
 18. Mogire RM, Mutua A, Kimita W, Kamau A, Bejon P, Pettifor JM, et al. Prevalence of vitamin D deficiency in Africa: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Glob Health*. 2020 Jan 1;8(1): e134–42. Doi: 10.1016/S2214-109X (19)30457-7
 19. Van Schoor N, Lips P. Global Overview of Vitamin D Status. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2017 Dec;46(4):845–70. Doi 10.1016/j.ecl.2017.07.002
 20. Van der Mei IAF, Ponsonby AL, Engelsen O, Pasco JA, McGrath JJ, Eyles DW, et al. The high prevalence of vitamin D insufficiency across Australian populations is only partly explained by season and latitude. *Environ Health Perspect*.2007Aug;115(8):1132–9. Doi: 10.1289/EHP.9937
 21. Daly RM, Gagnon C, Lu ZX, Magliano DJ, Dunstan DW, Sikaris KA, et al. Prevalence of vitamin D deficiency and its determinants in Australian adults aged 25 years and older: a national, population-based study. *Clin Endocrinol (Oxf)*.2012Jul;77(1):26–35. Doi: 10.1111/J.1365-2265.2011.04320.X
 22. Schleicher RL, Sternberg MR, Looker AC, Yetley EA, Lacher DA, Sempos CT, et al. National Estimates of Serum Total 25-Hydroxyvitamin D and Metabolite Concentrations Measured by Liquid Chromatography-Tandem Mass Spectrometry in the US Population during 2007-2010. *J Nutr*. 2016 May 1;146(5):1051–61. Doi: 10.3945/JN.115.227728
 23. Barberán M., Aguilera G Brunet I, Maldonado F. Déficit de vitamina D. Revisión epidemiológica actual. *Rev Hosp Clín Univ Chile*.2014;25:127–34 <https://www.enfermeriaaaps.com/portal/wp-content/uploads/2017/05/D%C3%A9ficit-de-vitamina-D.-Revisi%C3%B3n-epidemiol%C3%B3gica-actual.pdf>
 24. Leão, L., Rodrigues, B., Dias, P., Gehrke, B., Pereira de Souza, T., Hirose, C., & Freire, M. Vitamin D status and prevalence of hypovitaminosis D in different genders throughout life stages: A Brazilian cross-sectional study. *Clinics (São Paulo)*.2021;76, e2571. Doi: 10.6061/CLINICS/2021/E2571
 25. Portela MLP, Mónico A, Barahona A, Dupraz H, Sol Gonzales-Chaves MM, Zeni SN. Comparative 25-OH-vitamin D level in institutionalized women older than 65 years from two cities in Spain and Argentina having a similar solar radiation index. *Nutrition*. 2010 Mar 1;26(3):283–9. Doi: 10.1016/J.NUT.2009.04.022
 26. Vásquez D, Cano C, Carlos A, Gómez M. Vista de Vitamina D. Consenso colombiano de expertos. *Med*.2017;39(2):140–57. ISSN: 0120-5498 <https://www.researchgate.net/publication/320068836>
 27. Vargas Uricoechea Hernando, Mera Mamián Andry, Pinzón Fernández María Virginia, Agredo Valentina. Vitamin D nutritional status in the adult population in Colombia – An analytical cross-sectional study. *Helvion*.2020 feb 1;6(2). Doi: 10.1016/J.HELIVON. 2020.E03479
 28. Sadat-Ali, M., Al Elq, A. H., Al-Turki, H. A., Al-Mulhim, F. A., & Al-Ali, A. K. Influence of vitamin D levels on bone mineral density and osteoporosis. *Ann Saudi med*.2011; 31(6), 602–608. Doi: 10.4103/0256-4947.87097

29. Serhan E, Holland MR. Relationship of hypovitaminosis D and secondary hyperparathyroidism with bone mineral density among UK resident Indo-Asians. *Ann Rheum Dis*. 2002May;61(5):456-8. Doi: 10.1136/ARD.61.5.456
30. Wang XF, Yu JJ, Wang XJ, Jing YX, Sun LH, Tao B, et al. The Associations Between Hypovitaminosis D, Higher Pth Levels With Bone Mineral Densities, And Risk Of The 10-Year Probability Of Major Osteoporotic Fractures In Chinese Patients With T2Dm. *Endocrine Practice*. 2018 Apr1;24(4):334-41. Doi:10.4158/EP-2017-0164
31. Macdonald HM, Reid IR, Gamble GD, Fraser WD, Tang JC, Wood AD. 25-Hydroxyvitamin D Threshold for the Effects of Vitamin D Supplements on Bone Density: Secondary Analysis of a Randomized Controlled Trial. *Journal of Bone and Mineral Research*. 2018Aug1;33(8):1464-9. Doi: 10.1002/jbmr.3442
32. Moya AD. Terapia por onda de choque extracorpórea para el tratamiento de las lesiones musculoesqueléticas. *Rev Asoc Arg Ortop y Traumatol*.2003;67(4):273-86. ISSN: 1515-1786 <https://www.researchgate.net/publication/354641159>
33. Snijder MB, Van Schoor NM, Pluijm SMF, Van Dam RM, Visser M, Lips P. Vitamin D status in relation to one-year risk of recurrent falling in older men and women. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006 ;91(8):2980-5. Doi: 10.1210/JC.2006-0510
34. Wicherts IS, Van Schoor NM, Joan A, Boeke P, Visser M, Deeg DJH, et al. Vitamin D status predicts physical performance and its decline in older persons.. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007 Jun;92(6):2058-65. Doi: 10.1210/jc.2006-1525
35. Larrosa M, Gomez A, Casado E, Moreno M, Vázquez I, Orellana C, et al. Hypovitaminosis D as a risk factor of hip fracture severity. *Osteoporosis International*. 2012 feb 11;23(2):607-14. Doi: 10.1007/S00198-011-1588-Z/METRICS
36. Bolland MJ, Grey A, Avenell A. Effects of vitamin D supplementation on musculoskeletal health: a systematic review, meta-analysis, and trial sequential analysis. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2018 nov 1;6(11):847-58. Doi: 10.1016/S2213-8587(18)30265-1
37. Lakkireddy M, Mudavath S vardhan, Karra ML, Arora AJ. Hypovitaminosis D in patients with osteoporotic hip fractures. *J Clin Orthop Trauma*. 2019 jul 1;10(4):768. Doi: 10.1016/J.JCOT.2018.06.007
38. Reid, I. R., & Bolland, M. J. . Calcium and/or Vitamin D Supplementation for the Prevention of Fragility Fractures: Who Needs It? *Nutrients*. 2020; 12(4),1011. Doi: 10.3390/nu12041011
39. Chhantyal K, He L, Mo J, Yin M, He T, Chen Y, et al. Free vitamin D correlate better with bone mineral density and thoracolumbar junction osteoporotic vertebral fractures than serum vitamin D. *BMC Musculoskelet Disord*. 2020 Mar 12;21(1):1-10. Doi: 10.1186/S12891-020-3179-7/FIGURES/4
40. Sutherland JP, Zhou A, Hyppönen E. Vitamin D Deficiency Increases Mortality Risk in the UK Biobank : A Nonlinear Mendelian Randomization Study. *Ann Intern Med*. 2022 nov 1 ;175(11):1552-9. Doi: 10.7326/M21-3324
41. Bjelakovic G, Gluud LL, Nikolova D, Whitfield K, Wetterslev J, Simonetti RG, et al. Vitamin D supplementation for prevention of mortality in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014 Jan 10;2014(1). Doi: 10.1002/14651858.CD007470.PUB3

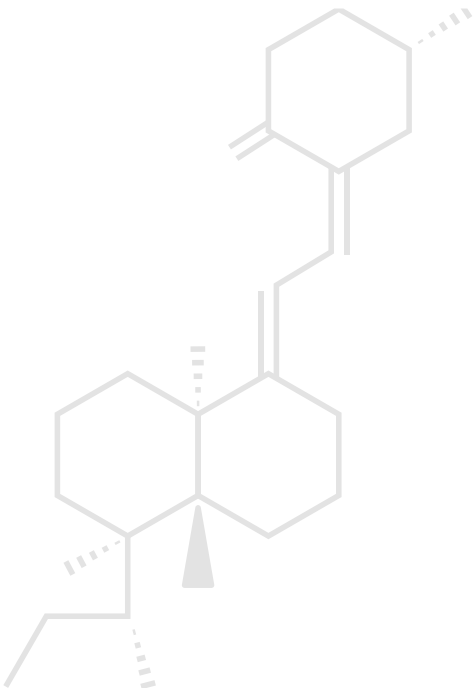
42. Autier P, Gandini S. Vitamin D supplementation and total mortality: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med.* 2007 Oct 9;167(16):1730–7. Doi: 10.1001/ARCHINTE.167.16.1730
43. Manson JE, Cook NR, Lee IM, Christen W, Bassuk SS, Mora S, et al. Vitamin D Supplements and Prevention of Cancer and Cardiovascular Disease. *New England Journal of Medicine.* 2019 Jan 3;380(1):33–44. Doi: 10.1056/nejmoa1809944
44. Cutolo M. Further emergent evidence for the vitamin D endocrine system involvement in autoimmune rheumatic disease risk and prognosis. *Ann Rheum Dis.* 2013 Apr;72(4):473–5. Doi: 10.1136/ANNRHEUMDIS-2012-202538/
45. Dong, J. Y., Zhang, W. G., Chen, J. J., Zhang, Z. L., Han, S. F., & Qin, L. Q. Vitamin D intake and risk of type 1 diabetes: a meta-analysis of observational studies. *Nutrients.* 2013; 5(9), 3551–3562. Doi: 10.3390/nu5093551
46. Durup, D., Jørgensen, H. L., Christensen, J., Tjønneland, A., Olsen, A., Halkjær, J., Lind, B., Heegaard, A. M., & Schwarz, P. A Reverse J-Shaped Association Between Serum 25-Hydroxyvitamin D and Cardiovascular Disease Mortality: The CopD Study. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism.* 2015;100(6):2339–2346. Doi: 10.1210/jc.2014-4551
47. Ben-Eltriki M, Hopefl R, Wright JM, Deb S. Association between Vitamin D Status and Risk of Developing Severe COVID-19 Infection: A Meta-Analysis of Observational Studies. *J Am Coll Nutr.* 2021;41(7):1. Doi: 10.1080/07315724.2021.1951891





4. SINTESIS DE LA PRO-HORMONA VITAMINA D

Richard Buendía



Richard Buendía

Los seres humanos adquieren la vitamina D principalmente a partir de sus precursores al exponerse a la luz solar y en menor medida de ciertos alimentos como pescados, salmón, atún, vísceras y hongos.

La vitamina D puede representar vitamina D2 (ergocalciferol) o vitamina D3 (colecalfiferol).

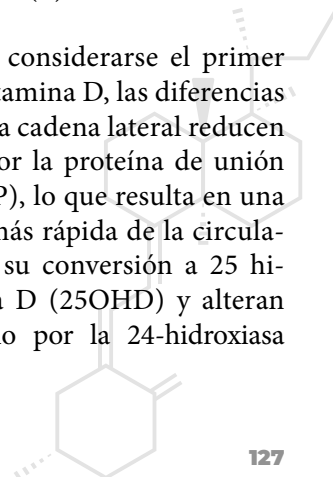
La producción de vitamina D3 (D3) en la piel no es un proceso enzimático (Figura 1). El D3 (colecalfiferol) se produce a partir del 7-dehidrocolesterol (7-DHC) por un proceso de dos pasos en el que el anillo B se rompe con la radiación de luz ultravioleta del sol (UVB) (espectro 280–320 nm de longitud de onda UVB), formando pre-D3 que se isomeriza a D3 en un proceso termosensible pero no catalítico (1).

El tipo de pigmentación de la piel y la intensidad de la luz ultravioleta va a influir la producción de D3. La melanina en la piel impide que los rayos UVB alcancen el 7-DHC lo que

limita la producción de D3, al igual que la ropa y el protector solar. La intensidad de los rayos UVB de la luz solar varía según la estación y la latitud, por lo que cuanto más lejos se vive del ecuador y dependiendo de la época del año puede variar la exposición solar influyendo en la producción D3. (2)

La vitamina D en el pescado es D3, mientras que la utilizada para la fortificación suele ser D2 (ergocalciferol). D2 se produce por irradiación UVB del ergosterol en plantas y hongos. Se diferencia del D3 en que tiene un doble enlace entre Carbono 22 y Carbono 23 y un grupo metilo en Carbono 24 en la cadena lateral. (1)

La D2 puede considerarse el primer análogo de vitamina D, las diferencias con la D3 en la cadena lateral reducen su afinidad por la proteína de unión a VitD (VDBP), lo que resulta en una eliminación más rápida de la circulación, limitan su conversión a 25 hidroxivitamina D (25OHD) y alteran su catabolismo por la 24-hidroxiasa (CYP24A1).



La D2 o D3 de los alimentos ingeridos se incorporan a los quilomicrones, seguido por la absorción en el sistema linfático y entrando en la sangre venosa.

La vitamina D inactiva (así como sus metabolitos) circulan dentro del torrente sanguíneo unido a proteínas transportadoras, principalmente a la proteína de unión a VitD (VDBP) (3).

Los tres pasos principales en el metabolismo de la vitamina D, 25-hidroxilación, 1 α -hidroxilación y 24-hidroxilación, son realizados por las oxidasas de función mixta del citocromo P450 (CYP). Estas enzimas se encuentran en el retículo endoplásmico (RE) (p. ej., CYP2R1) o en las mitocondrias (p. ej., CYP27A1, CYP27B1 y CYP24A1).

El donante de electrones para las enzimas del RE es el dinucleótido de nicotinamida y adenina reducido P450 reductasa dependiente de fosfato (NADPH). La cadena donadora de electrones para las enzimas mitocondriales está compuesta por ferridoxina y ferredoxina reductasa. Estos no son específicos para un CYP determinado, la especificidad se encuentra dentro del CYP.

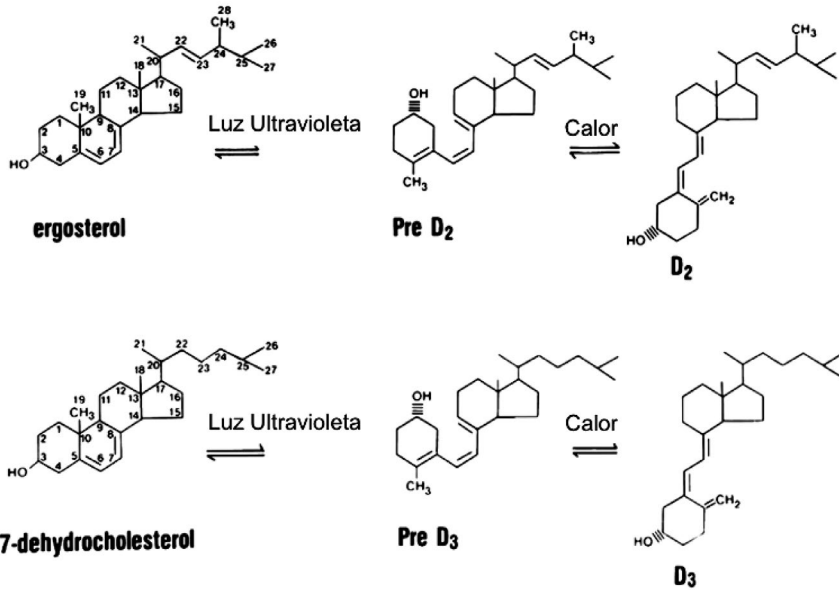
Aunque de los CYP involucrados en el metabolismo de la vitamina D, solo se han cristalizado CYP2R1

y CYP24A1, es probable que estas enzimas contengan una serie de características estructurales comunes, tales como 12 alfa hélices, bucles y un grupo protésico común, a saber, la protoporfirina IX (hemo) que contiene hierro unida al tiolato de cisteína. La hélice I atraviesa el centro de la enzima por encima del hemo, donde un par tirosina (serina) y asparagina (glutámico) es esencial para la actividad catalítica. (1)

D3 se convierte en 25OHD3 en el hígado y en otros lugares por una serie de enzimas de las cuales CYP2R1 es la más importante. El riñón y otros tejidos metabolizan 25OHD al metabolito activo 1,25(OH)2D3 o el primer paso en el proceso catabólico 24,25(OH)2D3. Las enzimas responsables, CYP27B1 y CYP24A1, respectivamente, están estrictamente controladas.

Aunque la regulación difiere en diferentes tejidos, en el riñón, CYP27B1 es estimulado por la Parathormona (PTH) e inhibido por el factor de crecimiento fibroblástico 23 (FGF23), los niveles elevados de calcio (Ca) y fosfato (P). La regulación de CYP24A1 es todo lo contrario, es decir la inhibe la PTH, es estimulada FGF23, por los niveles elevados de calcio y fosfato. La 1,25(OH)2D3 también regula su propia producción directamente e inhibiendo la producción de PTH, estimulando la producción de FGF23 e induciendo CYP24A1.

Figura 1.
Producción D2 v D3.



Fuente: Elaboración propia

La D₃ se produce en la piel a partir de 7-DHC en un proceso no enzimático en el que la radiación UVB rompe el anillo B y la pre-D₃ formada se isomeriza a D₃ en un proceso termosensible. D₃ (1).

Además del riñón, muchos tejidos extrarrenales expresan CYP27B1; por lo tanto, también son capaces de producir la forma activa de VitD. La producción extrarrenal de 1,25(OH)₂D es estimulada principalmente por citoquinas y parece ser importante en la regulación paracrina de la función celular (4). Para evitar la acumulación de 1,25(OH)₂D o 25(OH)D, las células diana de VitD expresan CYP24A1 (24-hidroxilasa), que convierte 1,25

(OH) 2D en ácido calcitroico biológicamente inactivo; mientras que en el riñón, es la 24-hidroxilasa que cataboliza 25(OH)D, cuando se ha producido una cantidad suficiente de 1,25(OH)₂D.

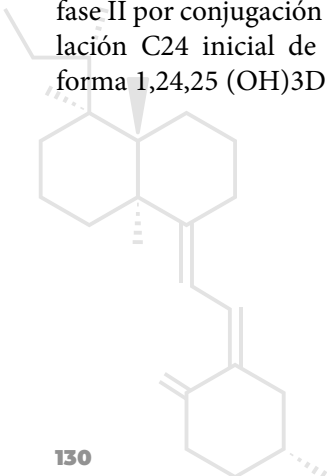
La tasa de conversión a 25(OH)D puede ser más lenta en sujetos que reciben dosis más altas de vitamina D y puede variar con el estado nutricional. La principal forma circulante de vitamina D, 25(OH)D, está presente en el suero humano con una vida media informada de 2 a 3 semanas (5). La estabilidad de este metabolito se atribuye principalmente a su fuerte afinidad por la proteína transportadora de vitamina D (VDBP) en sangre, con

una constante de disociación de $\sim 10^{-8}$ mol (5). En el riñón, el 25(OH)D filtrado unido a VDBP es endocitado por receptores de megalina/cubilina en los túbulos proximales (5). La hidroxilación final de la 25(OH)D intracelular reabsorbida ocurre principalmente en los riñones y la lleva a cabo la 25(OH)-1 α -OHasa (CYP27B1) para formar la forma biológicamente activa de vitamina D, 1,25(OH)₂D. Para la vitamina D y la 1,25(OH)₂D, la constante de disociación con VDBP es $\sim 10^{-7}$ mol(5). Estas constantes de disociación pueden contribuir a la vida media de estas proteínas; para la vitamina D aproximadamente 1 día y para la 1,25(OH)₂D unas pocas horas. Las constantes de disociación pueden dictar aún más la concentración “libre” del compuesto que está disponible para ingresar a las células.

Hay vías alternas en el metabolismo de la VitD: se ha informado que se produce por vías alternativas distintas de la vía de la 1,25(OH)₂D. Estas vías incluyen la epimerización C3, CYP24A1 hidroxilasa, CYP11A1 y metabolismo de fase II por conjugación (5). La hidroxilación C24 inicial de 1,25 (OH)₂D3 forma 1,24,25 (OH)₃D3 que es menos

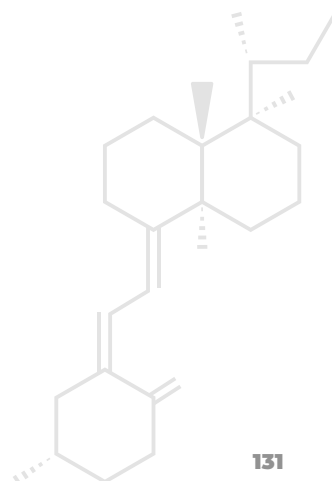
activo que 1,25(OH)₂D3. CYP24A1 es una enzima bifuncional capaz de hidroxilar C24 y C23 a 1,25(OH)₂D3 (5). El 25(OH) D3, es un sustrato adicional para CYP24A1 que puede hidroxilar el C24, C23y C26 formando: 24(R)25 (OH)₂D3, 23 (S) 25 (OH) 2D3 y 25(R)26(OH)₂D3 respectivamente. Hay alguna evidencia de que los intermedios de la vía de oxidación C24 retienen alguna actividad biológica (5). Puede haber un papel fisiológico para la 24,25(OH)₂D3 en la formación de placas de crecimiento (6) o para el producto terminal de la hidroxilación de C23 como un potente antagonista del receptor de vitamina D (5).

En resumen como se puede determinar la síntesis y metabolismo de la vitamina D3 es un proceso complejo que va mucho más allá que referirse como simplemente la síntesis la piel a partir del 7-dehidrocolesterol, la hidroxilación hepática a 25(OH)D3 y su conversión a su forma activa en 1,25(OH)₂D3 en el riñón. La forma de disminuir la acción de la 25(OH)D3 y 1,25(OH)₂D es la transformación por la 24(OH)asa en 24,25(OH)₂D y 1,24,25(OH)₃D que son las formas inactivas de vitamina D.



Referencias

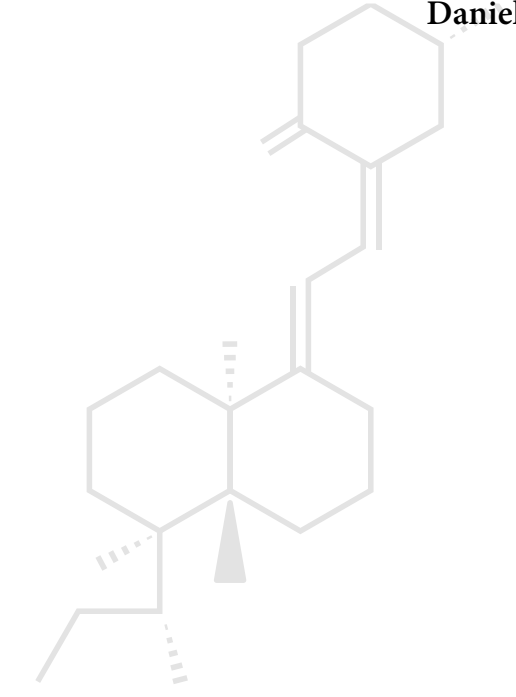
1. Bikle DD. Vitamin D metabolism, mechanism of action, and clinical applications. *Chem Biol.* 2014;21(3):319-29. doi: 10.1016/j.chembiol.2013.12.016.
2. Holick MF. Cancer, sunlight and vitamin D. *J Clin Transl Endocrinol.* 2014;1(4):179-86. doi: 10.1016/j.jcte.2014.10.001.
3. Pal E, Ungvari Z, Benyo Z, Varbiro S. Role of Vitamin D Deficiency in the Pathogenesis of Cardiovascular and Cerebrovascular Diseases. *Nutrients.* 2023;15(2):334. doi: 10.3390/nu15020334.
4. Murdaca G, Gangemi S. Vitamin D in Health and Disease. *Biomedicines.* 2022;11(1):10. doi: 10.3390/biomedicines11010010.
5. Ramasamy I. Vitamin D Metabolism and Guidelines for Vitamin D Supplementation. *Clin Biochem Rev.* 2020;41(3):103-26. doi: 10.33176/AACB-20-00006.
6. Takatani T, Kunii Y, Satoh M, Eguchi A, Yamamoto M, Sakurai K, et al. Vitamin D Metabolite Ratio in Pregnant Women with Low Blood Vitamin D Concentrations Is Associated with Neonatal Anthropometric Data. *Nutrients.* 2022;14(11):2201. doi: 10.3390/nu14112201.





**5. VITAMINA D -
FORMAS FARMACÉUTICAS**

**José Luis Neyro
Franklin José Espitia De la Hoz
Andrés Daste
Daniel Osvaldo Messina**



José Luis Neyro
Franklin José Espitia De la Hoz
Andrés Daste
Daniel Osvaldo Messina

Introducción

La vitamina D es una hormona esteroidea fundamental para el desarrollo, crecimiento y mantenimiento del esqueleto a lo largo de la vida, así como para el cumplimiento de diversos procesos fisiológicos en el organismo. Existen dos moléculas principales precursoras de vitamina D, las cuales se diferencian en estructura y origen: La vitamina D₂ o ergocalciferol, formada por la acción de la radiación ultravioleta sobre el esteroide ergosterol de las plantas, y que se obtiene a través de la dieta; y la vitamina D₃ o colecalciferol, formada en la piel a partir de la radiación ultravioleta. Ambas formas comparten la misma vía metabólica. (1,2)

El colecalciferol es transportado al hígado, donde ocurre una primera hidroxilación originando la 25-hidroxivitamina D (25OHD) también

denominado Calcifediol o Calcidiol, el cual es transportado a nivel renal, donde sufre una segunda hidroxilación por acción de la α -1-hidroxilasa (α -1-OH), originando la 1,25-dihidroxivitamina D (1,25(OH)₂D) denominado calcitriol, la cual constituye la forma metabólicamente activa de la vitamina D. (1)

La hidroxilación de la vitamina D se produce principalmente a nivel hepático y renal, sin embargo también puede ocurrir en otros tejidos, en los cuales la 1,25(OH)₂D producida tiene funciones paracrinas y autocrinas: ejemplos de esto incluyen la piel, células del sistema inmune, glándula paratiroides, epitelio intestinal, próstata, tejido mamario, músculo, miocardio, adipocito, pituitaria, hígado, pulmón, algunos tipos de cáncer, espermatogénesis y sobre algunos aspectos del embarazo y reproducción. La Hormona Paratiroidea (PTH), el factor de crecimiento fibroblástico 23 (FGF-23), el calcio y los fosfatos son los mayores reguladores de la enzima α -1-hidroxilasa, encargada de la producción de 1,25(OH)₂D. Finalmente, el catabolismo de la 25-hidroxivitamina D, así

como de la 1,25(OH)₂D está a cargo de la enzima 24-hidroxilasa, la cual es regulada a nivel renal. (3).

Acciones clásicas y no clásicas

Además de las reconocidas acciones del sistema endocrino de la vitamina D (SEVD) (4) en el metabolismo óseo, tiene acciones en otros tejidos, las cuales realiza mediante su unión al receptor de Vitamina D (VDR), el cual fue descubierto por Brumbaugh en 1974 (5) y Kream en 1975 en células intestinales, renales y osteoblastos. Esta molécula forma parte de la superfamilia de receptores esteroideos e interactúa con secuencias de ADN induciendo la represión o la transcripción a ese nivel. (6) Los receptores nucleares son los responsables de los efectos genómicos y los receptores de membrana de los efectos no genómicos. (7)

Se reconocen como acciones “no clásicas” aquellas relacionadas a la proliferación y diferenciación celular, regulación hormonal y acciones mediadoras del sistema inmune. (6) Estas acciones se relacionan con los niveles de 25 hidroxivitamina D (25(OH)D) y ciertas enfermedades como la diabetes tipo I, el cáncer de colon y la esclerosis múltiple. Desde hace mucho tiempo se relaciona la suficiencia de niveles de 25(OH)D con menor riesgo de padecer algunos tipos de neoplasias, como el cáncer de mama, colon y próstata entre los más estudiados. (7-14).

Las acciones no clásicas se vehiculizan por expresión de α -1-hidroxilasa en la piel, folículos pilosos, ganglios linfáticos, colon, mama, medula adrenal, páncreas, cerebro, placenta, paratiroides y osteoblastos, mientras que el receptor de vitamina D (VDR) se expresa básicamente en intestino y hueso, pero también en los linfocitos T activos, próstata, páncreas, intestino, mama, testículo, ovario, monocitos, colon, músculo cardíaco cardíaco y músculo estriado, cerebro, gónadas entre otros. Recientemente los niveles de vitamina D se han relacionado con la infección y evolución de la pandemia de Coronavirus (COVID-19) SARS-CoV2. (15-27).

Las posibles consecuencias del déficit crónico de vitamina D incluyen: riesgo aumentado de desarrollar enfermedades autoinmunes, diabetes, esclerosis múltiple, hipertensión arterial y algunos tipos de cáncer (mama, próstata, colon). El nivel adecuado de 25(OH)D para conservar todos sus beneficios es ser superior a 30 ng/mL (75 nmol/L) excepto en el caso de infección por virus SARS-CoV2, en que se recomiendan valores superiores a 40-50 ng/mL. Es importante considerar que los niveles de PTH comienzan a elevarse con niveles de 25(OH)D por debajo de 27 ng/mL, que la deficiencia de la función muscular ocurre con valores por debajo de 15 ng/mL y que la toxicidad se manifiesta con valores superiores a 150 ng/mL. (28-32)

SEVD y Sistema Inmunológico

La primera evidencia de que los linfocitos activados contenían receptores VDR fue establecida por Manolagas y su grupo. (33) En los últimos tiempos se han realizado muchos avances en la comprensión del rol del SEVD en el sistema inmune y en la evolución clínica de los pacientes con artritis crónicas y enfermedades del tejido conectivo y particularmente en la inmunidad mediada por linfocitos.

Diversas enfermedades han demostrado disminuir su actividad de acuerdo a los niveles de 25(OH)D del paciente (artritis reumatoidea, lupus eritematoso sistémico, encefalitis autoinmune, diabetes tipo I, enfermedades inflamatorias intestinales crónicas, esclerosis múltiple). VDR se encuentra en cantidades importantes en poblaciones de macrófagos y linfocitos T, en especial en células inmaduras del timo y en linfocitos inmaduros CD8. La vitamina D estimula el factor de crecimiento tumoral (TGF-1 β) e IL-4 lo que suprimiría la actividad inflamatoria de las células T.

En los últimos tiempos se han realizado muchos avances en la comprensión del rol de la vitamina D en el sistema inmune y en la evolución clínica de los pacientes con artritis crónicas, enfermedades del tejido conectivo y particularmente en la inmunidad mediada por linfocitos. (23, 33-44)

Mecanismos fisiológicos.

El SEVD estimula la inmunidad innata mediante diversos mecanismos, por ejemplo, induce la diferenciación de monocitos a macrófagos, incrementando su capacidad fagocítica y quimiotáctica. Los receptores de reconocimiento de las células monocito-macrófagos (por ej. toll-like receptors) interactúan con secuencias de moléculas asociadas a diferentes agentes patógenos generando una respuesta que incluye aumento de la síntesis del VDR y α -1- hidroxilasa, con el consecuente incremento de los niveles intracelulares de 1,25(OH) $_2$ D a partir de niveles adecuados de 25(OH)D. Posteriormente el 1,25(OH) $_2$ D estimula la síntesis de diversas proteínas con acción antimicrobiana como Catelicidina (CAMP), β -defensina 4 (DEFB4) y Proteína Antimicrobiana de Hepcidina (HAMP). (45,46)

Estas moléculas participan en la destrucción de los agentes infecciosos alterando las cápsidas virales, desestabilizando las membranas de hongos y bacterias, bloqueando la invasión celular y neutralizando la actividad de las endotoxinas. Otra acción fundamental es el mantenimiento de las uniones estrechas gap; y de adherencia que favorece la integridad de los epitelios. Además, promueve el proceso de autofagia el cual está implicado en la defensa contra las infecciones virales. (47) La vitamina D puede modificar el perfil

de las células dendríticas o presentadoras de antígeno, promoviendo un fenotipo inmaduro, disminuyendo la presentación de antígenos y cambiando el perfil proinflamatorio hacia uno tolero génico. (48)

Con respecto a la inmunidad adaptativa, la 1,25(OH)2D posee un efecto directo o indirecto sobre diferentes poblaciones de linfocitos, favoreciendo la proliferación de células T regulatorias (T-Reg) y T helper 2 (Th2), promoviendo una mayor expresión de citoquinas antiinflamatorias como IL-4, IL-5, IL-9 e IL-13. En contrapartida, actúa inhibiendo la proliferación de los linfocitos T helper 1 (Th1) y T helper 17 (Th17); reduciendo la producción de sus citoquinas y quemoquinas proinflamatorias como IL-2, IL-17 e IL-21, así como IFN- γ , TNF α . Estas acciones explicarían parcialmente la acción protectora del SEVD contra las enfermedades autoinmunes (49).

La acción sobre los linfocitos B es más compleja. Los linfocitos B inactivos no poseen VDR, dado que éste es inducido recién al ser activados. 1,25(OH)2D actuaría sobre los linfocitos B activados o hiperactivados, moderando la respuesta inmune por varios mecanismos, por ejemplo, disminuyendo la producción de anticuerpos, reduciendo la síntesis de linfocitos B, así como su diferenciación a células plasmáticas e induciendo su apoptosis. Se ha sugerido que controlando la actividad de los linfocitos B y su transformación a

células plasmáticas y células B de memoria, se podría reducir el riesgo de las enfermedades mediadas por autoanticuerpos (50,35). La Figura 1 propone un resumen de los roles paracrino y autocrino del SEVD sobre el sistema inmune.

Enfermedades autoinmunes y SEVD

Psoriasis

La psoriasis es una enfermedad hiperproliferativa inflamatoria crónica de la piel que afecta aproximadamente un 2-3% % de la población global. Esta hipertrofia está asociada con una respuesta inflamatoria de los linfocitos Th1, Th17 y Th22 hacia antígenos propios. 1,25(OH)2D ejerce efectos inhibitorios contra la actividad e inflamación asociada a la psoriasis, suprimiendo los procesos de diferenciación celular, quimiotaxis y presentación de antígenos; e inhibiendo citoquinas proinflamatorias como IL-1 β , IL-6, IL-8 y TNF α . (51, 52) Los niveles insuficientes de 25(OH)D han sido reportados como un factor independiente para el desarrollo de la psoriasis. Se ha documentado una alta prevalencia de deficiencia de vitamina D en estos pacientes, por lo que se han estudiado diversos esquemas de suplementación con vitamina D, vía oral o tópica con resultados positivos en parámetros como el área comprometida e índice de severidad de la enfermedad en algunos estudios. (53-57)

Artritis Reumatoidea (AR).

AR es una enfermedad inflamatoria crónica en la cual se han descrito diferentes alteraciones del sistema inmunológico; clásicamente se considera que está mediada por los linfocitos Th1, mientras que estudios posteriores han descrito también un aumento en la actividad de los linfocitos Th17 y Th22 y la presencia de linfocitos T regulatorios disfuncionales (T-reg), los cuales participarían en la génesis de la inflamación crónica sinovial y poliartritis. (59) La vitamina D podría ser beneficiosa a través de la promoción de un perfil tolerogénico y antiinflamatorio debido a su capacidad de suprimir la proliferación y la actividad de Th1 y Th17 y mejorar la función de los linfocitos T-reg.

Se ha descrito que las mujeres con ingesta de vitamina D en el tercil superior, comparado con el menor, seguidas por un período de 11 años tenían un riesgo 33% menor de presentar AR. (60). Un metaanálisis de Lee y colaboradores evidenció que los pacientes con AR presentaban niveles de 25OHD significativamente menores y con un mayor porcentaje de deficiencia que la población control; y que estos niveles se correlacionaban inversamente con marcadores de actividad como el DAS28. (61) En cuanto al efecto de la suplementación con vitamina D, un metaanálisis que incluyó 6 estudios en pacientes con AR, se observó mejoría en el DAS28 y de la eritrosedimenta-

ción. En la escala de dolor, sólo se observó mejoría si recibían más de 50.000UI semanales por más de 12 semanas. (62) Otros trabajos investigaron añadir 1,25(OH)2D al tratamiento con drogas antirreumáticas modificadoras de la enfermedad (DMARDs por sus siglas en inglés) en pacientes con artritis temprana, evidenciado una mejoría en el dolor. (63) La administración de calcitriol u otro análogo de la vitamina D (22-oxa-1,25(OH)2D3) produjo una reducción importante de la inflamación articular y una disminución en el score de actividad de la AR comparado con placebo. (64) En conclusión, diversos estudios sugieren una correlación positiva entre niveles adecuados de 25(OH)D y un menor riesgo de sufrir AR, así como una menor actividad de la enfermedad, sin embargo, aún no existe un protocolo aleatorizado controlado que demuestre que la suplementación con vitamina D o análogos logre dichos efectos.

Lupus Eritematoso Sistémico (LES)

LES es una enfermedad sistémica autoinmune, cuya patogenia incluye tener una predisposición genética a la enfermedad, factores ambientales y un perfil inmunológico caracterizado por el aumento de la actividad de los linfocitos Th17, la disminución de los linfocitos T-reg, y la presencia de autoanticuerpos, así como perfiles variables de actividad de los linfocitos Th1 y Th2. Se han observado niveles disminuidos de 25(OH)D en los pacientes con LES,

asociados a un mayor nivel de actividad de la enfermedad. (65) La elevada prevalencia de deficiencia de vitamina D puede deberse a múltiples factores como la recomendación de no exponerse a los rayos ultravioletas, el uso de bloqueantes solares y foto protección debido a la fotosensibilidad cutánea, la alteración del metabolismo de la vitamina D en pacientes con compromiso renal y la presencia de polimorfismos de vitamina D. La deficiencia de vitamina D se asocia a un mayor índice de actividad de la enfermedad, mayor positividad anti-ADN y menor tasa de remisión; junto con las acciones beneficiosas sobre el sistema inmunológico, las cuales se verían afectadas con niveles insuficientes de vitamina D. (66, 67) Los pacientes con LES reciben glucocorticoides, los cuales constituyen otro factor asociado a la deficiencia de vitamina D, por lo cual sería fundamental el dosaje de niveles de 25OHD en los pacientes, así como considerar una suplementación adecuada para alcanzar niveles óptimos. (68)

Esclerosis Múltiple (EM)

EM es el trastorno neurológico permanente más común que afecta a los jóvenes adultos. Los estudios epidemiológicos han indicado que la prevalencia de EM es mayor en las regiones de mayor latitud y menor radiación ultravioleta donde las personas son más susceptibles a la deficiencia de vitamina D. Aquellos individuos que viven los primeros 10 años de vida en latitudes

inferiores a 35° presentan un riesgo 50% % menor de desarrollar EM. (72) Se observó una disminución de riesgo de EM aproximadamente del 40% % por cada aumento de 20ng/mL de los niveles de 25OHD a partir de 24 ng/mL (OR: 0.59; IC 95% % 0.36-0,97). (73) Los niveles más bajos de 25OHD se asocian con una mayor tasa de recaída de EM, mayor actividad y discapacidad de la EM. (74, 75)

Se hipotetiza que la deficiencia de 25(OH)D tendría un rol en el desarrollo de EM, por disminución de su acción inmunoreguladora, lo que genera linfocitos T citotóxicos, células natural killer, células B que causan autoinflamación del sistema nervioso central que daña las neuronas y los oligodendrocitos observados en EM. (76, 77) Es concebible que muchas acciones de la 1,25(OH)2D sobre el sistema inmunitario sean similares a los mecanismos descritos para el interferón-beta, un agente inmunomodulador utilizado para el tratamiento de la EM, lo que implica la posible función terapéutica del SEVD en la EM.

Actualmente, existe una fuerte evidencia que respalda una asociación causal entre los niveles séricos de 25(OH)D genéticamente bajos y un mayor riesgo de EM. El estudio de Mokry y col. analizó la relación de 4 polimorfismos de nucleótido único SNP asociados con niveles bajos de 25(OH)D (DHCR7; Cyp2R1, GC y Cyp 24 A) de un grupo de 14,498 pacientes de EM y 38,589

controles. Concluyó que por cada disminución de un desvío standard de los niveles de 25(OH)D transformado logarítmicamente, el riesgo de EM se duplicaba (OR: 2,02, IC 95% % 1,65-2,46). (78) Otro estudio mendeliano, más reciente del 2020, evaluó datos de la fase de descubrimiento GWAS (Genome-wide association studies o estudio de asociación del genoma completo) del Consorcio Internacional de Genética de EM. Analizó los datos de seis SNP (Polimorfismo de nucleótido único, por sus siglas en inglés Single Nucleotide Polymorphism) asociados con niveles séricos de 25(OH)D de 14,802 pacientes con EM y 26,703 controles. Concluyeron que por cada aumento en una unidad determinada genéticamente en la 25(OH)D transformada logarítmicamente, se asoció con una disminución del 43% % de susceptibilidad para EM (OR: 0,57, IC 95 % 0,41-0,81; P = 0,001). (79) Este efecto se aplica a la EM de inicio en la edad adulta y en la niñez.

Las personas que portan ciertos alelos del antígeno leucocitario humano (HLA por sus siglas en inglés de Human Leukocyte Antigen), como HLA-DRB1*1501, tienen un riesgo significativamente mayor de desarrollar EM (80). Curiosamente, se han identificado elementos de respuesta a la vitamina D en la región promotora del gen HLA-DRB1, y su expresión puede alterarse mediante la activación de VDR por 1,25(OH)2D, lo que fortalece el vínculo entre el SEVD y la EM.

Los resultados de los ensayos aleatorizados controlados de suplementación de VD sobre diferentes aspectos de EM, arrojaron resultados conflictivos. La mayoría de los ensayos clínicos aleatorizados (ECA) existentes incluyeron un número relativamente pequeño de pacientes y las dosis de vitamina D administradas para el tratamiento varían significativamente entre los estudios. (81) La suplementación de vitamina D, con dosis diarias de hasta 14,000 UI, parece tener algunos beneficios en el control de la actividad de la enfermedad, aunque la evidencia es limitada. Mantener niveles de 25(OH)D óptimos puede reducir el riesgo de EM y proporciona un fundamento para seguir investigando si la suplementación con vitamina D puede reducir la susceptibilidad a la EM en las personas con mayor riesgo.

Acciones intestinales del SEVD

La absorción intestinal de calcio, particularmente componente activo de la absorción transcelular del mismo, es una de las acciones más antiguas y mejor conocidas de la vitamina D, descrita por Schachter y Rosen en 1959 (82) y en vivo por Wasserman en 1961 (83). La absorción de calcio desde la luz intestinal involucra tanto vías trans como intracelulares. La vía transcelular predomina en el duodeno y ciego, y está principalmente regulada por 1,25(OH)2D, asimismo, otros elementos de vías paracelulares como las claudinas 2 y 12 también participan.

El calcio ingresa a través del borde de membrana de ribete en cepillo a través un abrupto gradiente electroquímico que no requiere de la incorporación de energía extra. El calcio entra al citoplasma, abandona las microvellosidades y puede ser hallado a nivel mitocondrial. (84-87) La calmodulina es la proteína más importante que se une al calcio en las microvellosidades y su concentración aumenta por acción de 1,25(OH)2D. (88,89)

Los receptores nucleares tienen efectos genómicos y los de membrana efectos no genómicos. El VDR descubierto por Brumbaugh en 1974 (90) y Kream en 1975 (91) en células de intestino, osteoblastos y células renales también se encuentra en otros tejidos como monocitos y linfocitos B y T, próstata, páncreas, mama, gónadas femeninas y masculinas, cerebro, colon, músculo cardíaco y queratinocitos. (7, 92-97)

Acciones renales del SEVD

La función renal normal asegura adecuados niveles de calcitriol, la forma metabólicamente activa de la vitamina D (1,25(OH)2D), la cual se obtiene a través de la α -1-hidroxilación renal de calcidiol o calcifediol (25OHD), molécula proveniente del primer paso de hidroxilación hepática. Esta hidroxilación en posición C25 está controlada por la enzima microsomal CYP2R1 citocromo p-450 dependiente y al no estar hormonalmente regulada, depende

exclusivamente de la disponibilidad del sustrato (ergocalciferol y colecalciferol). (95,98-101)

El calcidiol circulante unido a su proteína transportadora (VDBP por sus siglas en inglés de Vitamin D Binding Protein), sufre un proceso de filtración glomerular y captación por las células del túbulo proximal mediante un mecanismo de endocitosis mediado por la proteína megalina. Esta conversión juega un rol muy importante en el mantenimiento de la homeostasis del calcio y fósforo y la salud esquelética. La acción endocrina de 1,25(OH)2D incluye la regulación coordinada de la síntesis de PTH y niveles de FGF23 (una fosfatona que actúa a nivel renal en interacción con klotho, una proteína de origen renal). Por otra parte, el propio calcitriol a través del VDR ejerce un efecto de retroalimentación negativa sobre la α -1-hidroxilasa regulando de esta manera su propia producción. (102-109)

SEVD y riesgo cardiovascular

Algunos estudios epidemiológicos han demostrado una mayor prevalencia y mortalidad por hipertensión arterial y enfermedad cardiovascular isquémica en poblaciones que habitan a mayor latitud, lo cual ha generado la hipótesis de que los niveles de 25(OH)D podrían estar relacionados con este hecho. Estudios recientes han demostrado la presencia del VDR y la actividad de α -1-hidroxilasa en miocitos

cardiacos. La vía genómica de la vitamina D regula la síntesis de factores de crecimiento endotelial y proteínas estructurales como elastina y colágeno vasculares; mientras que la vía no genómica regula el crecimiento y diferenciación de células musculares de los vasos sanguíneos.

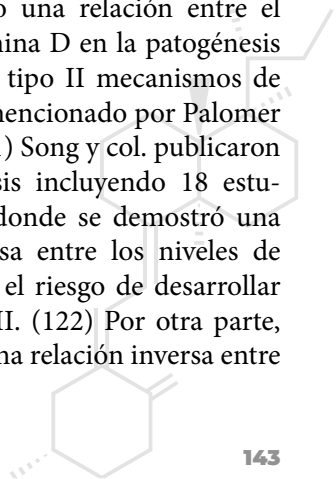
La vitamina D posee un efecto anti-proliferativo sobre las células miocárdicas y anti-aterosclerótico sobre el endotelio vascular, asimismo mejora la secreción de insulina, la resistencia a la insulina y el factor de daño endotelial. Por otro lado, cumple una función reguladora negativa del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA). Dos metaanálisis recientes concluyeron que la vitamina D reduce modestamente la tensión arterial (TA) y que los niveles de 25(OH)D están inversamente relacionados con los valores de TA. De todas maneras, hacen falta más ECA para recomendar sistemáticamente la suplementación con Vitamina D en pacientes con antecedentes cardiovasculares. (110-115)

Vitamina D y Diabetes.

La hipovitaminosis D se asocia a un incremento en la incidencia de diabetes mellitus (DM) tipo 1, mientras que el aporte adecuado de vitamina D durante las primeras décadas de la vida parecería ser un factor protector. La Vitamina D actúa por vía no genómica induciendo la liberación de insulina desde las células beta pancreáticas.

Estudios observacionales demostraron que hay una relación inversa entre los niveles de vitamina D, el riesgo de desarrollar diabetes y los valores de HOMA. (39, 45, 115-118)

La suplementación con vitamina D ha demostrado una mejoría significativa en los niveles de 25(OH)D, lo cual se correlaciona con los valores del score HOMA-IR, y con la reducción de la insulino-resistencia, especialmente en pacientes no obesos y previamente deficientes de 25(OH)D. Otros estudios no han podido demostrar reducción del riesgo cardiovascular (RCV) en pacientes con diabetes tipo II. Hay muchas evidencias, sin embargo, que sugiere que hay una fuerte influencia en la susceptibilidad a desarrollar diabetes tipo I y que la hipovitaminosis D puede acelerar o promover la progresión de la enfermedad. Es probable que la suplementación con Vitamina D en la infancia pueda influenciar el riesgo de desarrollar diabetes tipo I, inclusive en individuos genéticamente predispuestos. Se requieren más ECA y prospectivos para aclarar esta relación. Se ha descrito una relación entre el rol de la vitamina D en la patogénesis de la diabetes tipo II mecanismos de acuerdo a lo mencionado por Palomer y col. (119-121) Song y col. publicaron un metaanálisis incluyendo 18 estudios clínicos donde se demostró una relación inversa entre los niveles de 25OH VitD y el riesgo de desarrollar diabetes tipo II. (122) Por otra parte, se demostró una relación inversa entre



los niveles de 25(OH)D, los niveles de triglicéridos y la relación triglicéridos - HDL y la adiposidad. Además, el síndrome metabólico podría ser un factor de riesgo independiente para el desarrollo de fracturas. Se ha reportado que hasta un 60% de pacientes obesos son deficientes en 25(OH)D lo que los pone en mayor riesgo de desarrollar osteoporosis después de someterse a cirugía bariátrica. (123-128). La Figura 2 ejemplifica la correlación lineal entre el índice glucémico, a través de la concentración de Hemoglobina glicosilada y los niveles de 25(OH)D en un estudio prospectivo realizado sobre 309 pacientes afectados de DM tipo 2, que ni eran gestantes ni fueron suplementados con ninguna forma de vitamina D (porque fueron excluidos en la selección previa de inclusión de pacientes) (129).

Acciones musculares del SEVD

En la antigua Grecia se recomendaba a los atletas olímpicos que entrenaran a la luz del sol porque ello aumentaba su rendimiento muscular. “Tomar sol es bueno para fortalecer músculos flácidos y débiles” (Herodoto-Heródoto). (130) En 1952 Spellberg informó al Comité Olímpico alemán que la irradiación de rayos UV (ultravioleta) tenía un efecto positivo sobre el rendimiento físico deportivo. En 1986, Boland en Argentina revisó los mecanismos de señalización de la vitamina D en el tejido muscular (131-134).

La vitamina D mejora la función muscular y la coordinación motora, disminuye la propensión a las caídas y el riesgo de fracturas. Por vía genómica induce la síntesis de proteínas de novo, regula la proliferación celular y la diferenciación de las fibras musculares y por vía no genómica activa la proteinkinasa C e incrementa el pool de calcio intracelular. La figura 3 grafica los efectos directos e indirectos de la vitamina D sobre el músculo y su rol en el modelo de contracción muscular por deslizamiento de las miofibrillas (135)

La miopatía secundaria a la deficiencia de vitamina D produce dolor musculoesquelético difuso que simule una fibromialgia, debilidad muscular proximal e hipotonía muscular más acentuada en miembros inferiores que simule clínicamente una verdadera miositis, aunque las enzimas musculares raramente se hallan elevadas. (136)

El electromiograma muestra reducción de la velocidad de conducción y la biopsia de músculo muestra atrofia de las fibras musculares tipo II, espacio interfibrilar ensanchado, infiltración grasa, fibrosis y gránulos de glucógeno. (137- 139) Existe también una miopatía asociada al hiperparatiroidismo primario, caracterizada por debilidad muscular proximal. Por otra parte, el hiperparatiroidismo secundario que produce la deficiencia de vitamina D también puede causar miopatía. (140,141)

Mastaglia S y col. han demostrado una clara asociación entre la hipovitaminosis D y las pruebas de función muscular, velocidad de marcha, balanceo y pruebas de pararse y sentarse fijando un valor de corte de 25(OH)D > 20 ng/mL. (142,143)

Relación entre SEVD, infecciones y COVID-19.

Las células del sistema inmune cuentan con todos los mecanismos para la producción y acciones del SEVD. Poseen y sintetizan VDR y tienen la capacidad de producir la enzima alfa α -1-hidroxilasa (CYP27B1) responsable de convertir 25(OH)D en 1,25(OH)₂D, el metabolito activo (1,4). Por este motivo los niveles adecuados de 25(OH)D son muy importantes para el sistema inmune. Además, regula el sistema de inmunidad innato mejorando la capacidad de las células para eliminar gérmenes patógenos.

Los niveles de 25(OH)D están inversamente relacionados con el riesgo de infecciones. En pacientes pediátricos, las neumonías son más frecuentes en aquellos infantes con déficit de vitamina D y con valores inferiores a 20 ng/mL. En adultos con niveles entre 30 y 50 ng/mL el riesgo de presentar infecciones severas que requieran hospitalización se reduce (45-48). Un metaanálisis reciente, que incluyó 73, 398 pacientes demostró que el aporte de 400 a 1000 UI diarias de vitamina D produjo un efecto protector para el

desarrollo de infecciones respiratorias independientemente de los valores basales de vitamina D (142-149)

De forma similar, hay una relación entre los niveles de vitamina D y la infección por SARS CoV2, agente etiológico de COVID-19, debido a las acciones inmunomoduladoras de la vitamina D. Niveles menores a 20 ng/mL se asociaron a mayor riesgo de contraer COVID-19. Además, la deficiencia de vitamina D se correlacionó con una evolución desfavorable, particularmente en pacientes de edad avanzada y aquellos con comorbilidades como obesidad y diabetes. Un grupo de pacientes hospitalizados por COVID-19 fueron tratados con calcifediol y tuvieron un riesgo menor de admisión a unidades de cuidados intensivos. Por lo expuesto parece razonable y aconsejable mantener niveles mayores a 40 ng/mL en todos los casos (28, 150, 151).

En los más duros momentos de la pandemia por CoVID-19 distintos autores españoles demostraron de forma prospectiva no solo que los niveles más elevados de 25(OH)D defendían del riesgo de contraer la enfermedad, sino que el tratamiento con dosis elevadas de Calcifediol desde el día del ingreso hospitalario, reducía significativamente los riesgos de complicaciones en general de necesidad de ingreso en unidades de vigilancia intensiva, de ventilación mecánica y, lo que es más importante, de mortalidad (152-154).

Finalmente, un reciente metaanálisis corrobora todos estos hallazgos de protección de Calcifediol de los riesgos y las complicaciones de COVID-19 (155).

Relaciones entre SEVD y cáncer

Desde hace varias décadas se investiga el papel del SEVD en la reducción del riesgo de cáncer y la mortalidad asociada (156). Los primeros estudios ecológicos observaron una mayor incidencia de diversos tipos de cáncer a mayor latitud o menor radiación ultravioleta (RUV) de la zona geográfica estudiada. Posteriormente se pudo registrar en estudios observacionales, una asociación negativa significativa entre los niveles de 25(OH)D, la incidencia, progresión y mortalidad de varios tumores.

En paralelo, diversos estudios efectuados en modelos animales o en cultivos celulares comprobaron múltiples efectos anticancerígenos de la vitamina D. En los últimos años se han diseñado y efectuado algunos protocolos aleatorizados y controlados con suplementación de vitamina D, algunos con objetivos relacionados al cáncer con resultados muy controvertidos. Se han descrito muy diversos mecanismos que explicarían todas estas relaciones que revisaremos más adelante y que resumimos en las acciones contrarias a la carcinogénesis en general, que se grafican en la figura 4 (157).

Estudios Ecológicos

Los primeros estudios ecológicos observacionales efectuados entre 1936 y 1941, mostraron que aquellos individuos con cáncer de piel por exposición intensa al sol presentaban como contrapartida menores tasas de otros tipos de cáncer y mientras la mortalidad por cáncer de piel aumentaba paralelamente al aumento de RUV, la mortalidad por otros cánceres disminuía en forma lineal al aumentar el índice de RUV (158, 159). En 1980 se retomó el tema a partir de un trabajo de observación, que relacionaba el mapa de las tasas de mortalidad de cáncer de colon, con la exposición a la radiación solar anual en dichas zonas (160).

A partir de 1990 se realizaron varios estudios ecológicos, los cuales reportaron que la tasa de incidencia y/o mortalidad de aproximadamente 22 cánceres, correlacionaba inversamente con la RUV en la población blanca de Estados Unidos de Norteamérica. Los cánceres descritos comprendían los de mama, vejiga, colon, endometrio, esófago, riñón, laringe, hígado, vesícula biliar, pulmón, ovario, páncreas, faringe, cavidad oral, próstata, recto, intestino delgado, tiroides, vulva, linfoma de Hodgkin y no Hodgkin y leucemia. En la población afroamericana se observaba dicha relación en cáncer de vejiga, mama, colon, gástrico, pulmón, ovario, páncreas y recto (161).

Un estudio ecológico prospectivo, evaluó en una población de 450.934 sujetos blancos no hispanicos (de entre 50 y 71 años), la asociación entre una medida objetiva de exposición a la RUV y el riesgo de cáncer total y sitio específico. Se utilizó la exposición eritemal de RUV estimada del espectrómetro de mapeo de ozono total satelital (TOMS - fuente: NASA). Se observó que 75.917 participantes desarrollaron cáncer. Los datos fueron ajustados por múltiples variables confundidoras. Luego de los 9 años de seguimiento la exposición a la RUV estuvo inversamente relacionada con el riesgo total de cáncer (comparando el cuartil mayor con el menor), HR=0.97, 95% % CI 5 0.95–0.99; p-trend < 0.001) y la disminución de riesgo de cáncer de colon, células escamosas de pulmón, linfoma no-Hodgkin, pleural, próstata, riñón y vejiga (todos con tendencia significativa p < 0.05), y se asoció con mayor riesgo de melanoma (162).

Estudios observacionales con niveles de 25(OH)D.

Los estudios observacionales analizan correlaciones entre los niveles de 25(OH)D y la incidencia de cáncer, tasas de sobrevida y mortalidad. Entre ellos, los estudios anidados de casos-control y los prospectivos, miden la concentración de 25(OH)D al enrolamiento y lo relacionan con la incidencia de cáncer que monitorizan durante varios años. Aquellos estudios en los que se miden los niveles de 25(OH)

D cerca del momento de diagnóstico de cáncer tienen mayor potencia que aquellos con largo tiempo de observación, probablemente por los cambios de 25(OH)D con el tiempo, debido a cambios estacionales de RUV, cambios en la dieta, estilo de vida y suplementación. Un metaanálisis reciente que incluyó 23 estudios hasta abril 2019, comparó la categoría de concentración menor de 25(OH)D con la mayor y analizó su asociación con la incidencia de todos los cánceres y su mortalidad, combinando resultados de varias cohortes de estudios prospectivos. Los 8 estudios que investigaron la asociación de niveles 25(OH)D e incidencia cáncer (7.511 eventos y 70.018 participantes), mostraron una asociación marginal compendio RR = 0.86; 95% % CI: 0.73, 1.02; con el riesgo de cáncer. En los 16 estudios que investigaron una asociación entre 25(OH)D y el riesgo de mortalidad por cáncer (8.729 eventos y 101.794 participantes), se observó que una concentración mayor de 25(OH)D estuvo asociada con menor riesgo de mortalidad RR = 0.81; 95% % CI: 0.71, 0.93; p = 0.012). Se comprobó que por cada aumento de 8 ng/mL, el riesgo de cáncer disminuía un 7% y el de mortalidad un 2% (163)

Otros dos metaanálisis investigaron la asociación entre la suplementación con vitamina D y la incidencia y mortalidad debido al cáncer. El estudio de Goulao y col., que incluyó 24 estudios de incidencia de cáncer y 17 estudios de muertes por cáncer concluyó que

la suplementación con diversas formas de VD no disminuyó la incidencia de cáncer general RR 1,03 (95% % IC 0,91–1,15) ni el riesgo de muerte por cáncer; RR= 0,85 (95% % IC 0,70–1,04) (164) El metaanálisis de Keum et al. con un seguimiento de 3-9 años observó una disminución del riesgo de mortalidad por cáncer con la suplementación, RR 0.87 (95% % IC 0.79-0.96; p 0,005), sin disminución de la incidencia total de cáncer RR 0.98 (95% % IC 0.93-1,03). (11) Ambos estudios se basaron en las dosis de VD sin medición de 25(OH)D, por lo tanto, podrían no representar el beneficio real de la suplementación, aunque en general muestran que la vitamina D tendría más impacto en la muerte por cáncer que en la incidencia de todas las neoplasias.

En los últimos años se han diseñado y ejecutado diversos protocolos aleatorizados controlados para evaluar el efecto de la suplementación de vitamina D sobre diferentes objetivos. Uno de estos estudios fue el VITamin D y Omega-3TriAL (VITAL), que tenía entre sus objetivos evaluar la incidencia de cáncer. Reclutaron más de 25.000 participantes que recibieron 2000 UI diarias de vitamina D3 o placebo y 1 gm diario de ácidos grasos omega 3 o placebo. En el grupo total no se observó el efecto de la suplementación sobre la incidencia de cáncer: HR= 0,96 (IC 95 %, 0,88–1,06). Sin embargo, hubo una reducción en aquellos con IMC normal, probablemente porque las 2.000

UI diarias elevaron más la 25(OH)D debido a la dilución volumétrica con un IMC más alto en los participantes de raza negra. Si bien la muerte por cáncer se redujo de manera no estadísticamente significativa en los que recibieron suplementación con vitamina D (HR = 0,83 [IC 95 %, 0,67–1,02]), lo hizo significativamente en el análisis que excluye los primeros 2 años (HR=0,75[IC95% %,0,67–1,02]) y/o partir de los 4 años de seguimiento. Otros importantes defectos metodológicos de VITAL que es menester considerar es que no todos los pacientes incluidos en el estudio tenían determinación sistemática de los niveles de 25(OH)D al inicio del estudio (apenas el 40% del total); curiosamente, aquellos que tenían niveles inferiores a 20 ng/ml (apenas el 12.7% del total), sí vieron reducido su RCV, su riesgo de cáncer y su mortalidad. Además, y por si fuera poco, no se ajustaron las dosis de acuerdo al peso ni al índice de masa corporal de cada participante y el estudio tampoco informa sobre el grado de exposición solar de los participantes, su vestimenta o su actividad física. Demasiados defectos metodológicos como delimitar que el estudio es definitivo (165).

En el mismo estilo que VITAL, recientemente se han publicado otros grandes estudios sobre la influencia de la suplementación con diversas formas y dosis de vitamina D en población general y riesgo de enfermedades y mortalidad; todos ellos han sido recogidos

en un análisis muy serio del grupo de Abrahamsen que concluye circunstancias similares a las anotadas. Estos megaensayos recientes (CAPS, Vital VIDA y D-Health) no han alterado los basados en ECA anteriores de que los beneficios de la suplementación con vitamina D por meses a algunos años con moderada dosis fuera de los grupos de riesgo definidos no lograrán resultados significativos en objetivos de salud significativos (166). No debemos olvidar que por bueno y multita-rea que pueda parecer el SEVD es definitivamente una hormona que jamás administraríamos a población normal con niveles hormonales normales, caso de que se tratara de Levotiroxina, insulina o cualquiera otra hormona. La señal alentadora de reducción de cáncer captada en el ensayo CAPS con un valor límite de p y una asociación entre los niveles séricos alcanzados se atenúan con precaución con los del estudio VITAL, que utilizó la misma dosis de vitamina D aunque sin calcio, en el que no se encontró reducción del riesgo de cáncer. Datos de fractura de este estudio aún no se ha publicado aunque serán publicados, concluyen los mismos autores (166).

SEVD y efecto anticancerígeno en cánceres específicos.

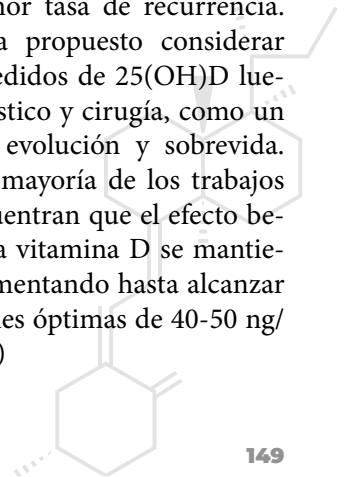
Se calcula que el cáncer de próstata, el de pulmón y el colorrectal representan el 43 % de todos los diagnósticos de cáncer en varones en el 2020. Los tres cánceres más comunes en las mu-

jes son: el de mama, el de pulmón y el colorrectal. Entre ellos, el cáncer colorrectal y el de mama son los que más evidencia poseen con respecto a su relación con las concentraciones de vitamina D (167).

Cáncer colorrectal.

Varios metaanálisis, estudios observacionales, preclínicos y epidemiológicos mostraron, en su mayoría, que la vitamina D inhibe el desarrollo y mejora la evolución y sobrevida de los pacientes con cáncer de colon. (168-170) La categoría de mayores niveles de 25(OH)D, comparada con las menores concentraciones, se asocia a la disminución del riesgo de cáncer colorrectal, tanto en poblaciones asiáticas, europeas, norteamericanas, afroamericanas y australianas, en un rango que oscila entre 20 y 39% (170-174)

Se ha demostrado también que niveles mayores de 25(OH)D en los pacientes con diagnóstico de cáncer de colon se asocian con mayor sobrevida (tanto la general, como la específica asociada a cáncer), mayor tiempo libre de enfermedad y menor tasa de recurrencia. Incluso se ha propuesto considerar los niveles medidos de 25(OH)D luego del diagnóstico y cirugía, como un marcador de evolución y sobrevida. (174-177) La mayoría de los trabajos referidos encuentran que el efecto beneficioso de la vitamina D se mantiene y sigue aumentando hasta alcanzar concentraciones óptimas de 40-50 ng/mL. (160, 168)



En cuanto a patologías relacionadas o que pueden preceder el cáncer colorrectal se ha observado que la 25(OH)D está inversamente asociada con la incidencia del adenoma colorrectal, uno de los posibles precursores del cáncer (178) Los pacientes con Enfermedad Inflamatoria Intestinal (EII), como enfermedad de Crohn y Colitis Ulcerosa, que presentan una deficiencia de 25(OH)D, poseen un riesgo mayor de desarrollar cáncer colorrectal. En un trabajo de seguimiento por 9 años de 2.809 pacientes con EII, aquellos con niveles de 25(OH)D < 20ng/mL tuvieron un riesgo de cáncer de colon 82% mayor que aquellos con niveles de suficiencia de vitamina D, concluyendo que por cada aumento de 1 ng/mL de 25(OH)D circulante, disminuía 8% el riesgo de cáncer colorrectal (179).

Cáncer de mama.

Los estudios observacionales epidemiológicos han descrito un rol preventivo de la vitamina D en la incidencia de cáncer de mama, aunque su efecto en la evolución de la enfermedad ha sido controvertido. McDonnell estudió una cohorte combinada de 1 estudio prospectivo y 2 protocolos aleatorizados de 5.038 mujeres \geq 55 años en un período de observación de 4 años. Se observó que la incidencia de cáncer de mama era 80% menor en mujeres con niveles de 25(OH)D \geq 60 ng/mL vs <20 ng/mL. En este trabajo también analizaron el riesgo en grupos estratificados de acuerdo a la concentración

de 25(OH)D (<20, 20-39, 40- 59 y > 60ng/mL), concluyendo que el riesgo disminuía a medida que aumentaban los niveles de 25(OH)D. Este mismo grupo observó que las mujeres con niveles valores de 25(OH)D > 40ng/mL tenían aproximadamente 65% menor riesgo de las formas invasivas de cáncer de mama que aquellas con niveles grados menores a 20 ng/ml (180).

Los niveles deficientes de vitamina D se han asociado a un peor pronóstico, y a fenotipos de cáncer más agresivos, con grados más avanzados de tumor, cánceres no luminales y estrógenos negativos. En un trabajo con medición de niveles de 25OHD dentro de los 20 días de diagnóstico del cáncer de mama, se observó que la deficiencia de vitamina D se asoció también a características de severidad como cánceres estrógenos negativo, triple negativo, positividad de ganglios axilares y elevado Ki-67 (169). También se observó en pacientes con cáncer de mama con determinados tratamientos (quimioterapia, terapia neoadyuvante) que la suplementación con vitamina D se asoció a un mejor pronóstico y un mayor tiempo libre de enfermedad (181).

Mecanismos implicados en la acción anticancerígena del SEVD.

En la carcinogénesis, el ciclo celular es disfuncional, y las células proliferan fuera de control con ausencia de reparación de ADN, apoptosis o autofagia.

Muchos estudios experimentales en cultivos celulares y modelos animales describieron múltiples acciones anticáncer de la vitamina D, ejercidas por el camino clásico de la unión del 1,25(OH)2D y sus análogos al VDR y la expresión genómica, o a través de la alteración de la producción de microARN e incluso con regulación del metabolismo de células neoplásicas (182,183)

La vitamina D y sus análogos pueden controlar la supervivencia de las células neoplásicas, inhibiendo la proliferación tumoral, regulando diferentes señales celulares y estadios del ciclo celular, promoviendo la apoptosis y la autofagia, así como influyendo en el fenotipo, favoreciendo la diferenciación celular (184). El 1,25(OH)2D puede participar en la modulación de diferentes líneas celulares como fibroblastos, células endoteliales y del sistema inmune que interfieren con la aparición de metástasis. La actividad anti-neoplásica de la vitamina D incluye la supresión de la inflamación crónica, lo que indirectamente inhibe la angiogénesis del cáncer y su invasión, así como la modulación de la actividad de factores relacionados a la promoción del cáncer como ciclooxigenasa (COX-2) y el factor nuclear Kappa Beta (κB). En las células cancerígenas de mama y colon, 1,25(OH)2D inhibe el potencial transcripcional del factor nuclear κB y una reducida producción de citocinas inflamatorias lo que acentúa el papel de la vitamina D3 en la inmuno-pre-

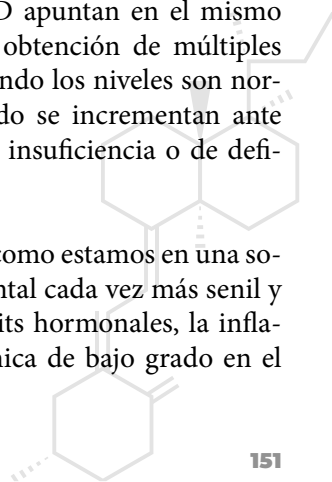
vención del cáncer a través de la modulación de la interacción del tumor con el huésped. (185) Otra posibilidad interesante es la acción inhibitoria sobre las células madre o stem cell del cáncer, que constituyen el 2-5% de la masa tumoral y se relacionan con la resistencia al tratamiento quimioterápico (186)

El 1,25(OH)2D3 o Calcitriol puede disminuir la motilidad de las células cancerosas mediante la inhibición de la expresión de proteínas del citoesqueleto. Se han descrito propiedades de anti-migración y anti-invasivas a través de la modulación de proteasas selectivas y modificación de moléculas de adhesión, así como acciones anti-angiogénicas. Además, puede regular el fenotipo angiogénico mediante el control de la expresión del factor de crecimiento del endotelio vascular. (187-189)

Comentarios finales

Casi todas las referencias bibliográficas sobre las acciones extra-esqueléticas del SEVD apuntan en el mismo sentido de la obtención de múltiples beneficios cuando los niveles son normales o cuando se incrementan ante situaciones de insuficiencia o de deficiencia (4).

Preocupados como estamos en una sociedad occidental cada vez más senil y con más déficits hormonales, la inflamación sistémica de bajo grado en el

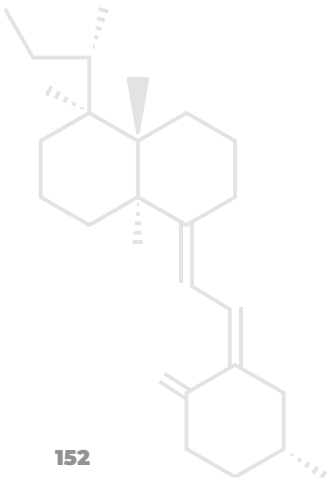


envejecimiento resulta de trascendental interés en la atención a la senilidad; parece tener múltiples orígenes, como la inmuno-senescencia del tejido intestinal y adiposo. En este orden de cosas, el SEVD actúa, por mecanismos no totalmente conocidos, sobre estos tres factores (190).

El estado de vitamina D y el riesgo de mortalidad por todas las causas en una cohorte de 365.530 individuos con una mediana de seguimiento de 8,9 años del Biobanco del Reino Unido, demostró que la mortalidad sigue reducida hasta con valores de 25(OH)D de hasta 60 ng/ml, lo que informa acce-

soriamente de su extraordinario nivel de seguridad farmacológica (191). Y es que a lo largo de la vida, el SEVD actúa y regula muy distintas funciones relacionadas con los eventos de salud y enfermedad más definitivamente importantes en cada grupo etario (192).

Cuando todavía la población médica general no ha integrado la extraordinaria importancia de testar los valores de 25(OH)D en poblaciones de riesgo (4), ya está llamando a nuestras puertas el tamizaje de manera general en poblaciones apenas seleccionadas por haber superado los 50 años. El futuro nos espera cerca (193).



Referencias

1. Vidal M, Lane NE. The importance of vitamin D. *Rheumatol Orthop Med.* 2020;(5):1-9 doi: 10.15761/ROM.1000171
2. Borel P, Caillaud D, Cano NJ. Vitamin D bioavailability: state of the art. *Crit Rev Food Sci Nutr.* 2015;55(9):1193-1205
3. Hanel A, Carlberg C. Vitamin D and evolution: Pharmacologic implications. *Biochem Pharmacol.* 2020 Mar;173:113595 doi: 10.1016/j.bcp.2019.07.024.
4. Casado E, Quesada JM, Naves M, Peris P, Jódar E, Giner M, Neyro JL, Del Pino J, Sosa M, De Paz HD, Blanch-Rubió J. Recomendaciones de la SEIOMM en la prevención y tratamiento del déficit de vitamina D. *Rev Osteoporos Metab Miner.* 2021; 13 (2): 84-97. DOI: 10.4321/S1889-836X2021000200007
5. Brumbaugh PF, Haussler DH, Bressler R, Haussler MR. Radioreceptor assay for 1 alpha,25-dihydroxy-vitamin D3. *Science.* 1974 Mar 15;183(4129):1089-91. doi: 10.1126/science.183.4129.1089. PMID: 4812038.
6. Calle P. AL, Torrejón MJ. La vitamina D y sus efectos “no clásicos”. *Rev. Esp. Salud Pública.* 2012 Oct;86(5):453-459 https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1135-57272012000500001
7. Christakos S, Dhawan P, Verstuyf A, Verlinden L, Carmeliet G. Vitamin D: metabolism, molecular mechanism of action, and pleiotropic effects. *Physiol Rev.* 2016;96(1):365- 408
8. Jeon SM, Eun S. Exploring vitamin D metabolism and function in cancer. *Exp Mol Med.* 2018;50(4):1-14
9. Gnagnarella P, Raimondi S, Aristarco V, Johansson HA, Bellerba F, Corso F, Gandini S. Vitamin D Receptor Polymorphisms and Cancer. In: Reichrath, J. (eds) *Sunlight, Vitamin D and Skin Cancer.* *Adv Exp Med Biol.* 2020; 1268:53-114 https://doi.org/10.1007/978-3-030-46227-7_4
10. El-Sharkawy A, Ahmed M. Vitamin D signaling in inflammation and cancer: Molecular mechanisms and therapeutic implications. 2020;25(14):3219
11. Keum N, Lee DH, Chen, Y, Giovannucci E. Vitamin D supplementation and total cancer incidence and mortality by daily vs. infrequent large-bolus dosing strategies: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Annals of oncology* 2019;30:733-743 doi: 10.1038/s41416-022-01850-2
12. Muñoz A, Grant WB. Vitamin D and Cancer: An Historical Overview of the Epidemiology and Mechanisms. *Nutrients.* 2020;14(7):1448
13. Griffin N, Dowling M. Vitamin D supplementation and clinical outcomes in cancer survivorship. *British Journal of Nursing.* 2018; 27(19):1121-1128
14. Holick MF. Sunlight, UV Radiation, Vitamin D, and Skin Cancer: How Much Sunlight Do We Need? In: Reichrath, J. (eds) *Sunlight, Vitamin D and Skin Cancer.* *Advances in Experimental Medicine and Biology.* Springer, Cham: 2020; 19-36 doi: [10.1007/978-3-030-46227-7_2](https://doi.org/10.1007/978-3-030-46227-7_2)
15. Mercola J, Grant WB, Wagner CL. Evidence regarding vitamin D and risk of COVID-19 and its severity. *Nutrients.* 2020; 12(11):3361
16. Mohan M, Jerin JC, Amit S. Exploring links between vitamin D deficiency and COVID-19. *PLoS pathogens.* 2020;16(9):e1008874
17. Ali N. Role of vitamin D in preventing of COVID-19 infection, progression and severity. *J Infect Public Health.* 2020;13(10):1373-1380

18. Zemb P, Bergman P, Camargo CA, Cavalier E, Cormier C, Courbebaisse M et al. Vitamin D deficiency and the COVID-19 pandemic. *J Glob Antimicrob Resist.*2020;22:133-134 doi: 10.1016/j.jgar.2020.05.006.
19. Radujkovic A, Hippchen T, Tiwari-Heckler S, Dreher S, Boxberger M, Merle U. Vitamin D deficiency and outcome of COVID-19 patients. *Nutrients.*2020;12(9):2757
20. Bae JH, Choe HJ, Holick MF, Lim S. Association of vitamin D status with COVID-19 and its severity. *Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders.* 2020;23:1-21
21. Gröber U, Holick MF. Diabetes prevention: Vitamin D supplementation may not provide any protection if there is no evidence of deficiency! *Nutrients* 2019;11(11):2651 doi: 10.3390/nu11112651.
22. Maghbooli Z, Ebrahimi M, Shirvani A, Nasiri M, Pazoki M, Kafan S et al. Vitamin D sufficiency reduced risk for morbidity and mortality in COVID-19 patients. *Plos One.* 2020;15(10):e0240965
23. Charoenngam N, Shirvani A, Holick MF. Vitamin D and its potential benefit for the COVID-19 pandemic. *Endocrine Practice* 2021;27(5):484-493
24. Kaufman H W, Niles JK, Kroll MH, Bi C, Holick MF. SARS-CoV-2 positivity rates associated with circulating 25-hydroxyvitamin D levels. *PloS one.* 2020;15(9): e0239252
25. Holick MF, Smith E, Pincus S. Skin as the site of vitamin D synthesis and target tissue for 1, 25-dihydroxyvitamin D₃: use of calcitriol (1,25-dihydroxyvitamin D₃) for treatment of psoriasis. *Arch Dermatol.*1987;123(12):1677-1683a
26. Dhawan M, Choudhary PP, Choudhary OP. Immunomodulatory and therapeutic implications of vitamin D in the management of COVID-19. *Hum Vaccin Immunother.* 2022;18(1):2025734 doi: 10.1080/21645515.2022.2025734.
27. Ramirez S.I JC, Castillos Á. VJ, Paz-Cortés A, Santillan C.A, Hernández.J. S, Mehta R, Correa-Rotter R. Very low vitamin D levels are a strong independent predictor of mortality in hospitalized patients with severe COVID-19. *Arch Med Res.* 2022;53(2):215-222
28. Bilezikian JP, Formenti AM, Adler RA, Binkley N, Bouillon R, Lazaretti-Castro M et al Vitamin D: Dosing, levels, form, and route of administration: Does one approach fit all? *Rev Endocr Metab Disord.*2021;22:1201-1218
29. Wang M, Chen Z, Hu Y, Wang Y, Wu Y, Lian F et al. The effects of vitamin D supplementation on glycemic control and maternal-neonatal outcomes in women with established gestational diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *Clin Nutr.* 2021;40(5):3148-3157
30. Bleizgys A. Vitamin D dosing: Basic principles and a brief algorithm (2021 Update). *Nutrients.*2021;13(12):4415
31. Kanis JA, McCloskey EV, Harvey NC, Cooper C, Rizzoli R, Dawson-Hughes B et al. The need to distinguish intervention thresholds and diagnostic thresholds in the management of osteoporosis. *Osteoporos Int.* 2023;34(1):1-9 doi: 10.1007/s00198-022-06567-9.
32. Giustina A, Bouillon R, Dawson-Hughes B, Ebeling PR, Lazaretti-Castro M, Lips P et al. Vitamin D in the older population: a consensus statement. *Endocrine.* 2022:1-14
33. Manolagas SC, Taylor CM, Anderson DC. Highly specific binding of 1, 25- dihydroxycholecalciferol in bone cytosol. *J Endocrinol.* 1979;80(1):35-39

34. Ao T, Kikuta J, Ishii M. The effects of vitamin D on immune system and inflammatory diseases. *Biomolecules*. 2021;11(11):1624
35. Charoenngam N, Holick MF. Immunologic effects of vitamin D on human health and disease. *Nutrients*.2020;12(7):2097
36. Illescas R, Melguizo L, Ruiz C, Costela VJ. Vitamin D and autoimmune diseases. *Life sciences*. 2019;233:116744 doi: 10.1016/j.lfs.2019.116744.
37. Mitri J, Pittas AG. Vitamin D and diabetes. *Endocrinol Metab Clin* 2014;43(1):205-232
38. Sassi F, Tamone C, D'Amelio P. Vitamin D: nutrient, hormone, and immunomodulator. *Nutrients*.2018;10(11):1656
39. Harrison SR, Li D, Jeffery LE, Raza K, Hewison M. Vitamin D, autoimmune disease and rheumatoid arthritis. *Calcif Tissue Int*. 2020; 106(1), 58-75
40. Murdaca G, Tonacci A, Negrini S, Greco M, Borro M, Puppo F, Gangemi S. Emerging role of vitamin D in autoimmune diseases: An update on evidence and therapeutic implications. *Autoimmunity reviews*. 2019;18(9):102350
41. Martens PJ, Gysemans C, Verstuyf A, Mathieu C. Vitamin D's effect on immune function. *Nutrients*. 2020;12(5):1248 doi: 10.3390/nu12051248.
42. Yamamoto EA, Jørgensen TN. Relationships between vitamin D, gut microbiome, and systemic autoimmunity. *Front Immunol*. 2020:3141
43. Maddaloni E, Cavallari I, Napoli N, Conte C. Vitamin D and diabetes mellitus. *Vitamin D in Clinical Medicine*.2018;50:161-176
44. Berardi S, Giardullo L, Corrado A, Cantatore FP. Vitamin D and connective tissue diseases. *Inflamm Res*.2020;69(5):453-462
45. Liu PT, Stenger S, Li H, Wenzel L, Tan BH, Krutzik SR et al. Toll-like receptor triggering of a vitamin D-mediated human antimicrobial response. *Science*. 2006;311(5768):1770-1773 doi: 10.1126/science.1123933.
46. Barlow PG, Svoboda P, Mackellar A, Nash AA, York IA, Pohl J et al. Antiviral activity and increased host defense against influenza infection elicited by the human cathelicidin LL-37. *PloS one*. 2011;6(10):e25333 doi: 10.1371/journal.pone.0025333.
47. Chen H, Lu R, Zhang YG, Sun J. Vitamin D receptor deletion leads to the destruction of tight and adherens junctions in lungs. *Tissue barriers*. 2018;6(4):1-13 doi: 10.1080/21688370.2018.1540904.
48. Ferreira GB, Vanherwegen AS, Eelen G, Gutiérrez ACF, Van Lommel L, Marchal K et al. Vitamin D3 induces tolerance in human dendritic cells by activation of intracellular metabolic pathways. *Cell reports*. 2015;10(5):711-725
49. Cantorna MT, Snyder L, Lin YD, Yang L. Vitamin D and 1,25(OH)2D regulation of T cells. *Nutrients*. 2015;7(4):3011-3021
50. Chen S, Sims GP, Chen XX, Gu YY, Chen S, Lipsky PE. Modulatory effects of 1,25- dihydroxyvitamin D3 on human B cell differentiation. *J Immunol*. 2007;179(3):1634- 1647
51. Barrea L, Savanelli MC, Di Somma C et al. Vitamin D and its role in psoriasis: An overview of the dermatologist and nutritionist. *Rev Endocr Metab Disord*. 2018;18:195– 205
52. Gisondi P, Rossini M, Di Cesare A, Idolazzi L, Farina S, Beltrami G et al. Vitamin D status in patients with chronic plaque psoriasis. *Br. J. Dermatol*.2012;166(3):505-510
53. Soleymani T, Hung T, Soung J. The role of vitamin D in psoriasis: a review. *Int J Dermatol*. 2015;54(4):383-392 doi: 10.1111/ijd.12790

54. Hambly R, Kirby B. The relevance of serum vitamin D in psoriasis: a review. *Arch Dermatol Res.* 2017;309:499–517
55. Orgaz M. J, Buendia E. A, Arrabal P. MA, Ruiz JC, Arias S.S. Deficiency of serum concentration of 25-hydroxyvitamin D in psoriatic patients: A case-control study. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2012, 67(5):931-938
56. Disphanurat W, Viarasilpa W, Chakkavittumrong P, Pongcharoen P. The Clinical Effect of Oral Vitamin D2 Supplementation on Psoriasis: A Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Study. *Dermatol. Res. Pract.*2019;5237642 doi: 10.1155/2019/5237642
57. Kircik L. Efficacy and safety of topical calcitriol 3 microg/g ointment, a new topical therapy for chronic plaque psoriasis. *J Drugs Dermatol.* 2009;8(8 Suppl):s9-16 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19702031/>
58. Finamor DC, Sinigaglia-Coimbra R, Neves LCM, Gutierrez M, Silva JJ, Torres LD et al. A pilot study assessing the effect of prolonged administration of high daily doses of vitamin D on the clinical course of vitiligo and psoriasis. *Dermatol. Endocrinol.* 2013;5(1):222–234
59. Paradowska-Gorycka A, Wajda A, Romanowska-Próchnicka K, Walczuk E, Kuca- Warnawin E, Kmiolek T et al. Th17/Treg-related transcriptional factor expression and cytokine profile in patients with rheumatoid arthritis. *Front Immunol.* 2020;11:572858 doi: 10.3389/fimmu.2020.572858
60. Merlino LA, Curtis J, Mikuls TR, Cerhan JR, Criswell LA, Saag KG. Vitamin D intake is inversely associated with rheumatoid arthritis: results from the Iowa Women's Health Study. *Arthritis Rheum.* 2004;50(1):72-77 doi: 10.1002/art.11434.
61. Lee YH, Bae SC. Vitamin D level in rheumatoid arthritis and its correlation with the disease activity: a meta-analysis. *Clin Exp Rheumatol.* 2016; 34(5):827-833
62. Guan Y, Hao Y, Guan Y, Bu H, Wang H. The effect of vitamin D supplementation on rheumatoid arthritis patients: a systematic review and meta-analysis. *Front Med.* Oct-2020;7:596007
63. Gopinath K, Danda D. Supplementation of 1,25 dihydroxyvitamin D3 in patients with treatment naive early rheumatoid arthritis: a randomised controlled trial. *Int J Rheum Dis.* 2011;14(4):332-339
64. Li C, Yin S, Yin H, Cao L, Zhang T, Wang Y. Efficacy and safety of 22-oxa-calcitriol in patients with rheumatoid arthritis: a phase II trial. *Med Sci Monit.* 2018(24):9127-9135
65. Schoindre Y, Jallouli M, Tanguy ML, Ghillani P, Galicier L, Aumaitre O et al. Lower vitamin D levels are associated with higher systemic lupus erythematosus activity, but not predictive of disease flare-up. *Lupus Sci. Med.* 2014;1(1):e000027
66. Mok C, Birmingham D, Ho L, Herbert L, Song H, Rovin B. Vitamin D deficiency as marker for disease activity and damage in systemic lupus erythematosus: a comparison with anti-dsDNA and anti-C1q. *Lupus.* 2012;21(1):36-42 doi: 10.1177/0961203311422094
67. Attar SM, Siddiqui AM. Vitamin d deficiency in patients with systemic lupus erythematosus. *Oman Med J.* 2013; 28(1):42
68. Salman-Monte TC, Torrente-Segarra V, Almirall M, Corzo P, Mojal S, Carbonell-Abelló J. Prevalence and predictors of vitamin D insufficiency in supplemented and non- supplemented women with systemic lupus erythematosus in the

- Mediterranean region. *Rheumatol Int.* 2016;36(7):975-985
69. Ramagopalan SV, Sadovnick AD. Epidemiology of multiple sclerosis. *Neurol Clin.* 2011;29:207-217
 70. Simpson S, Blizzard L, Otahal P, Van der Mei I, Taylor B. Latitude is significantly associated with the prevalence of multiple sclerosis: a meta-analysis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2011; 82(10):1132-1141
 71. Hernán MA, Olek MJ, Ascherio A. Geographic variation of MS incidence in two prospective studies of US women. *Neurology.* 1999; 53(8):1711-17184
 72. Van Amerongen BM, Dijkstra CD, Lips P, Polman CH. Multiple sclerosis and vitamin D: An update. *Eur. J. Clin. Nutr.* 2004, 58(8):1095-1109
 73. Munger KL, Levin LI, Hollis BW, Howard NS, Ascherio A. Serum 25-Hydroxyvitamin D Levels and Risk of Multiple Sclerosis. *JAMA* 2006;296(23):2832-2838
 74. Mowry EM, Krupp LB, Milazzo M, Chabas D, Strober JB, Belman AL et al. Vitamin D status is associated with relapse rate in pediatric-onset multiple sclerosis. *Ann Neurol.* 2010; 67(5):618-624
 75. Mowry EM, Waubant E, McCulloch CE, Okuda DT, Evangelista AA, Lincoln RR, et al. Vitamin D status predicts new brain magnetic resonance imaging activity in multiple sclerosis. *Ann Neurol.* 2012;72(2):234-240
 76. Haines JD, Inglese M, Casaccia P. Axonal damage in multiple sclerosis. *Mt. Sinai J. Med.* 2011;78(2):231-243
 77. Ghasemi N, Razavi S, Nikzad E. Multiple Sclerosis: Pathogenesis, Symptoms, Diagnoses and Cell-Based Therapy. *Cell J.* 2017;19(1):1-10
 78. Mokry LE, Ross S, Ahmad OS, Forgetta V, Smith GD, Goltzman D et al. Vitamin D and risk of multiple sclerosis: a mendelian randomization study. *PLoS Med.* 2015;12(8):e1001866
 79. Jacobs BM, Noyce AJ, Giovannoni G, Dobson R. BMI and low vitamin D are causal factors for multiple sclerosis: a Mendelian randomization study. *Neurol. Neuroimmunol. Neuroinflamm* 2020;7(2):e662
 80. Mosca L, Mantero V, Penco S, La Mantia L, De Benedetti S, Marazzi MR et al. HLA-DRB1*15 association with multiple sclerosis is confirmed in a multigenerational Italian family. *Funct. Neurol.* 2017;32(2):83-88 doi: 10.11138/fneur/2017.32.2.083.
 81. McLaughlin L, Clarke L, Khalilidehkordi EL, Khalilidehkordi E, Butzkueven H, Taylor B et al. Vitamin D for the treatment of multiple sclerosis: A meta-analysis. *J. Neurol.* 2018;265(12):2893-2905.
 82. Schachter D, Rosen SM. Active transport of Ca⁴⁵ by the small intestine and its dependence on vitamin D. *Am J Physiol.* 1959 Feb;196(2):357-62. doi: 10.1152/ajplegacy.1959.196.2.357. PMID: 13627180.
 83. Wasserman RH, Comar CL. The parathyroids and the intestinal absorption of calcium, strontium and phosphate ions in the rat. *Endocrinology.* 1961 Dec;69:1074-9. doi: 10.1210/endo-69-6-1074. PMID: 14005137.
 84. Christakos S, Dhawan P, Ajibade D, Benn BS, Feng J, Joshi SS. Mechanisms involved in vitamin D mediated intestinal calcium absorption and in non-classical actions of vitamin D. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* 2010;121(1-2):183-187
 85. Bouillon R, Marcocci C, Carmeliet G, Bikle D, White JH, Dawson-Hughes B et al. Skeletal and extraskeletal actions of vitamin D: current evidence and outstanding questions. *Endocr Rev.* 2019;40(4):1109-1151 doi: 10.1210/er.2018-00126.

86. Bikle DD. Vitamin D: Production, Metabolism and Mechanisms of Action.. In: Feingold KR, Anawalt B, Boyce A et al., editors. Endotext [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25905160/>
87. Christakos S. Vitamin D: A Critical Regulator of Intestinal Physiology. *JBMR plus*. 2021;5(12):e10554
88. Wilkens MR, Marholt L, Eigendorf N, Muscher-Banse AS, Feige K, Schröder B et al. Trans-and paracellular calcium transport along the small and large intestine in horses. *Comp Biochem Physiol a Mol Integr Physiol*. 2017;204:157-163 doi: 10.1016/j.cbpa.2016.11.020.
89. Nwachukwu ID, Alashi AM, Zahradka PC, Aluko RE. Transport, bioavailability, safety, and calmodulin-dependent-phosphodiesterase-inhibitory properties of flaxseed-derived bioactive peptides. *J. Agric. Food Chem*. 2019;67(5):1429-1436
90. Brumbaugh PF, Haussler MR. 1 Alpha,25-dihydroxycholecalciferol receptors in intestine. I. Association of 1 alpha,25-dihydroxycholecalciferol with intestinal mucosa chromatin. *J Biol Chem*. 1974 Feb 25;249(4):1251-7. PMID: 4360685.
91. Brumbaugh PF, Haussler MR. 1 Alpha,25-dihydroxycholecalciferol receptors in intestine. II. Temperature-dependent transfer of the hormone to chromatin via a specific cytosol receptor. *J Biol Chem*. 1974 Feb 25;249(4):1258-62. PMID: 4360686.
92. Lin L, Zhang L, Li C, Gai Z, Li Y. Vitamin D and vitamin D receptor: New insights in the treatment of hypertension. *Curr. Protein Pept. Sci*. 2019;20(10):984-995
93. Bikle D, Christakos S. (2020). New aspects of vitamin D metabolism and action- Addressing the skin as source and target. *Nat. Rev. Endocrinol*. 2021;16(4):234-252
94. Noh K, Chow EC, Quach HP, Groothuis GM, Tirona RG, Pang KS. Significance of the Vitamin D Receptor on Crosstalk with Nuclear Receptors and Regulation of Enzymes and Transporters. *The AAPS Journal*. 2022;24(4):1-24 doi: 10.1208/s12248-022- 00719-9.
95. Bover J, Egido J, Fernández-Giráldez E, Fernández-Giráldez E, Praga M, Solozábal- Campos et al. Vitamin D, vitamin D receptor and the importance of its activation in patients with chronic kidney disease. *Nefrología (English Edition)*. 2015;35(1):28-41 doi: 10.3265/Nefrologia.pre2014.Sep.11796.
96. Gembillo G, Siligato R, Amatruda M, Conti G, Santoro D. Vitamin D and glomerulonephritis. *Medicina*. 2021;57(2):186
97. Zmijewski MA. Vitamin D and human health. *Int. J. Mol. Sci*. 2019;20(1):145
98. Dusso AS, Bauerle KT, Bernal-Mizrachi C. Non-classical Vitamin D Actions for Renal Protection. *Front. Med*.2021;8:790513
99. Gangula P, Dong YL, Al-Hendy A, Richard-Davis G, Valerie MR, Haddad G et al. Protective cardiovascular and renal actions of vitamin D and estrogen. *Front Biosci (Schol Ed)*. 2013;5:134-148 doi: 10.2741/s362.
100. Zand L, Kumar R. The use of vitamin D metabolites and analogues in the treatment of chronic kidney disease. *Endocrinol. Metab. Clin*. 2017;46(4):983-1007
101. Zappulo F, Cappuccilli M, Cingolani A, Scrivo A, Chiocchini ALC, Nunzio MD et al. Vitamin D and the Kidney: Two players, one console. *Int J Molec Sci*. 2022;23(16):9135
102. Kukida M, Sawada H, Daugherty A, Lu HS. Megalin: a bridge connecting kidney, the renin-angiotensin system, and atherosclerosis. *Pharmacol Res*. 2020;151:104537

103. Khan SS, Petkovich M, Holden RM, Adams MA. Megalin and Vitamin D Metabolism-Implications in Non-Renal Tissues and Kidney Disease. *Nutrients*. 2022;14(18):3690 doi: 10.3390/nu14183690.
104. Lu X, Hu MC. Klotho/FGF23 axis in chronic kidney disease and cardiovascular disease. *Kidney Dis*. 2017;3(1):15-23
105. Yamada S, Giachelli CM. Vascular calcification in CKD-MBD: Roles for phosphate, FGF23, and Klotho. *Bone*. 2017;100:87-93
106. Muñoz-Castañeda JR, Rodelo-Haad C, Pendon-Ruiz de Mier MV, Martín-Malo A, Santamaria R, Rodriguez M. Klotho/FGF23 and Wnt signaling as important players in the comorbidities associated with chronic kidney disease. *Toxins*. 2020;12(3):185
107. Buchanan, S, Combet E, Stenvinkel P, Shiels PG. Klotho, aging, and the failing kidney. *Front Endocrinol*. 2020;11:560
108. Tsuchiya K, Nagano N, Nitta K. Klotho/FGF23 axis in CKD. *Chronic Kidney Diseases-Recent Advances in Clinical and Basic Research*. 2015;185:56-65
109. Richter B, Faul C. FGF23 actions on target tissues with and without Klotho. *Front Endocrinol*. 2018;9:189
110. de la Guía-Galipienso F, Martínez-Ferran M, Vallecillo N, Lavie CJ, Sanchis-Gomar F, Pareja-Galeano H. Vitamin D and cardiovascular health. *Clin Nutr*. 2021;40(5):2946-2957 doi: 10.1016/j.clnu.2020.12.025.
111. Latic N, Erben RG. Vitamin D and cardiovascular disease, with emphasis on hypertension, atherosclerosis, and heart failure. *Int. J. Mol. Sci*. 2020;21(18):6483
112. Cosentino N, Campodonico J, Milazzo V, De Metrio M, Brambilla M, Camera M et al. Vitamin D and cardiovascular disease: current evidence and future perspectives. *Nutrients*. 2021;13(10):3603
113. Zittermann A, Pilz S. Vitamin D and cardiovascular disease: an update. *Anticancer Res*. 2019;39(9):4627-4635
114. Barbarawi M, Kheiri B, Zayed Y, Barbarawi O, Dhillon H, Swaid B et al. Vitamin D supplementation and cardiovascular disease risks in more than 83 000 individuals in 21 randomized clinical trials: a meta-analysis. *JAMA cardiology*. 2019;4(8):765-776
115. Li X, Liu Y, Zheng Y, Wang P, Zhang Y. The effect of vitamin D supplementation on glycemic control in type 2 diabetes patients: a systematic review and meta-analysis. *Nutrients*. 2018;10(3):375 doi: 10.3390/nu10030375.
116. Sacerdote A, Dave P, Lokshin V, Bahhtiyar G. Type 2 diabetes mellitus, insulin resistance, and vitamin D. *Curr. Diabetes Rep*. 2019;19(10):1-12
117. Issa CM. Vitamin D and Type 2 Diabetes Mellitus. In: Ahmad, S. (eds) *Ultraviolet Light in Human Health, Diseases and Environment*. *Advances in Experimental Medicine and Biology*. 2017(996):193-205. Springer, Cham. doi.org/10.1007/978-3-319-56017-5_16
118. Vondra K, Hampl R. Vitamin D and new insights into pathophysiology of type 2 diabetes. *Horm. Mol. Biol. Clin. Investig*. 2021;42(2):203-208
119. Palomer X, González JM, Blanco F, Mauricio D. Role of vitamin D in the pathogenesis of type 2 diabetes mellitus. *Diabetes, Obesity and Metabolism*. 2008;10(3):185-197
120. Lips P, Eekhoff M, van Schoor N, Oosterwerff M, de Jongh R, Krul-Poel Y et al. Vitamin D and type 2 diabetes. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol*. 2017;173:280-285
121. Lee CJ, Iyer G, Liu Y, Kalyani RR, Li-

- gon CB, Varma S, Mathioudakis N. The effect of vitamin D supplementation on glucose metabolism in type 2 diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis of intervention studies. *J. Diabetes Complications.* 2017;31(7):1115-112 doi: 10.1016/j.jdiacomp.2017.04.019.
122. Song Y, Wang L, Pittas AG, Del Gobbo LC, Zhang C, Manson JE et al. Blood 25-hydroxy vitamin D levels and incident type 2 diabetes: a meta-analysis of prospective studies. *Diabetes care.* 2013;36(5):1422-1428
123. Maroufi NF, Pezeshgi P, Mortezaian Z, Pourmohammad P, Eftekhari R, Moradzadeh M et al. Association between vitamin D deficiency and prevalence of metabolic syndrome in female population: a systematic review. *Horm. Mol. Biol. Clin. Inv.* 2020;41(4)
124. Bellou V, Belbasis L, Tzoulaki I, Evangelou E. Risk factors for type 2 diabetes mellitus: an exposure-wide umbrella review of meta-analyses. *PloS one.* 2018;13(3): e0194127
125. Mokhtari Z, Hosseini E, Zaroudi M, Gibson DL, Hekmatdoost A, Mansourian M et al. The Effect of Vitamin D Supplementation on Serum 25-Hydroxy Vitamin D in the Patients Undergoing Bariatric Surgery: a Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Clinical Trials. *Obes Surg.* 2022;32(9):3088-3106 doi: 10.1007/s11695-022-06121-w.
126. Li Z, Zhou X, Fu W. Vitamin D supplementation for the prevention of vitamin D deficiency after bariatric surgery: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Clin Nutr.* 2018;72(8):1061-1070
127. Chakhtoura MT, Nakhoul N, Akl EA, Mantzoros CS, Fuleihan GAEH. Guidelines on vitamin D replacement in bariatric surgery: Identification and systematic appraisal. *Metabolism.* 2016;65(4):586-597
128. Liu C, Wu D, Zhang JF, Xu D, Xu WF, Chen Y et al. Changes in bone metabolism in morbidly obese patients after bariatric surgery: a meta-analysis. *Obes Surg.* 2016;26(1):91-97
129. Darraj H, Badedi M, Poore KR, Hummadi A, Khawaji A, Solan Y, Zakri I, Sabai A, Darraj M, Mutawwam DA, Daghreeri M, Sayed S, Alaallah W, Alfadhly A, Alsabaani A. Vitamin D deficiency and glycemic control among patients with type 2 diabetes mellitus in Jazan City, Saudi Arabia. *Diabetes Metab Syndr Obes.* 2019 Jun 5;12:853- 862. doi: 10.2147/DMSO.S203700. PMID: 31239741; PMCID: PMC6559224.
130. Walrand S. Effect of vitamin D on skeletal muscle. *Geriatr Psychol Neuropsychiatr Vieil.* 2016 Jun 1;14(2):127-134. English. doi: 10.1684/pnv.2016.0599. PMID: 27100224
131. Bello HJ, Caballero-García A, Pérez-Valdecantos D, Roche E, Noriega DC, Córdova-Martínez A. Effects of Vitamin D in Post-Exercise Muscle Recovery. A Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutrients.* 2021;13(11):4013
132. Bass JJ, Kazi AA, Deane CS, Nakhuda A, Ashcroft SP, Brook MS et al. The mechanisms of skeletal muscle atrophy in response to transient knock-down of the vitamin D receptor in vivo. *The Journal of physiology.* 2021; 599(3):963-979
133. Christakos S, Hewison M, Gardner DG, Wagner CL, Sergeev IN, Rutten E et al. Vitamin D: beyond bone. *Ann NY Acad Sci.* 2013;1287(1):45-58
134. Buitrago C, Pardo VG, Boland R. Role of VDR in 1 α , 25-dihydroxyvitamin D₃- dependent non-genomic activation of MAPKs, Src and Akt in skeletal muscle cells. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* 2013;136:125-130.

135. Girgis CM, Clifton-Bligh RJ, Hamrick MW, Holick MF, Gunton JE. The roles of vitamin D in skeletal muscle: form, function, and metabolism. *Endocr Rev.* 2013; 34(1):33-83 doi: 10.1210/er.2012-1012.
136. Vidal LF, Messina O, Rodríguez T, Vidal M, Pineda C, Morales R, Collado A. Refractory fibromyalgia. *Clin Rheumatol.* 2021;40(9):3853-3858
137. Chawla J. Stepwise approach to myopathy in systemic disease. *Frontiers in neurology.* 2011; 2:49
138. Whitaker CH, Malchoff CD, Felice KJ. Treatable lower motor neuron disease due to vitamin D deficiency and secondary hyperparathyroidism. *Amyotrophic Lateral Sclerosis and Other Motor Neuron Disord.* 2000;1(4):283-286 doi: 10.1080/14660820050515115.
139. Al-Said Y, Al-Rached H, Al-Qahtani H, Jan M. Severe Proximal Myopathy with Remarkable Recovery after Vitamin D Treatment. *Can. J Neurol. Sci.* 2009; 36(3):336- 339
140. Prabhala A, Garg R, Dandona P. Severe Myopathy Associated with Vitamin D Deficiency in Western New York. *Arch Intern Med.* 2000;160(8):1199-1203
141. Adeniyi O, Agaba EI, King M, Servilla KS, Massie L, Tzamaloukas AHL. Severe proximal myopathy in advanced renal failure. *Diagnosis and management.* *African Journal of Medicine and Medical Sciences.* 2004 Dec;33(4):385-388
142. Mastaglia SR, Seijo M, Muzio D, Somoza J, Nuñez M, Oliveri B. Effect of vitamin D nutritional status on muscle function and strength in healthy women aged over sixty- five years. *J Nutr Health Aging.* 2010;15:349-354
143. Brito GM, Mastaglia SR, Goedermann C, Seijo M, Somoza J, Oliveri B. Exploratory study of dietary intake and prevalence of vitamin D deficiency in women \geq 65 years old living in their family home or in public homes of Buenos Aires city, Argentina. *Nutricion Hospitalaria.* 2013;28(3):816-822 doi: 10.3305/nh.2013.28.3.6175.
144. Pereira M, Damascena A, Galvão Azevedo LM, de Almeida Oliveira T, da Mota Santana J. Vitamin D deficiency aggravates COVID-19: systematic review and meta- analysis. *Crit Rev Food Sci Nutr.* 2022;62(5):1308-1316 doi: 10.1080/10408398.2020.1841090.
145. Chiodini I, Gatti D, Soranna D, Merlotti D, Mingiano C, Fassio A et al. Vitamin D status and SARS-CoV-2 infection and COVID-19 clinical outcomes. *Front. Public Health.* 2021;1968
146. Varikasuvu SR, Thangappazham B, Vykunta A, Duggina P, Manne M, Raj H et al. COVID-19 and vitamin D (Co-VIVID study): a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Expert Review of Anti-infective Therapy.* 2022;1-7
147. Hosseini B, El Abd A, Ducharme FM. Effects of Vitamin D Supplementation on COVID-19 Related Outcomes: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutrients.* 2022; 14(10):2134
148. Pal R, Joshi A, Bhadada SK, Banerjee M, Vaikkakara S, Mukhopadhyay S. Endocrine follow-up during post-acute COVID-19: practical recommendations based on available clinical evidence. *Endocr Pract.* 2022;28(4):425-432 doi: 10.1016/j.eprac.2022.02.003.
149. Dissanayake HA, de Silva NL, Sumanatilleke M, de Silva SDN, Gamage KKK, Dematapitiya C et al. Prognostic and therapeutic role of vitamin D in COVID-19: Systematic review and meta-analysis. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2022;107(5):1484- 1502 doi: 10.1210/clinem/dgab892.
150. Vanegas-Cedillo PE, Bello-Chavolla OY, Ramírez-Pedraza N, Rodríguez Encinas B, Pérez Carrión CI,

- Jasso-Ávila MI et al. Serum vitamin D levels are associated with increased COVID-19 severity and mortality independent of whole-body and visceral adiposity. *Front Nutr.* 2022; 9:813485
151. Seven B, Gunduz O, Ozgu-Erdinc AS, Sahin D, Moraloglu Tekin O, Keskin HL. Correlation between 25-hydroxy vitamin D levels and COVID-19 severity in pregnant women: a cross-sectional study. *J. Matern.-Fetal Neonatal Med.* 2021:1-6.
 152. Entrenas M, Entrenas LM, Vaquero JM, et al. "Effect of calcifediol treatment and best available therapy versus best available therapy on intensive care unit admission and mortality among patients hospitalized for COVID-19: A pilot randomized clinical study". *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2020;203:105751. doi:10.1016/j.jsbmb.2020.105751,
 153. Alcalá JF, Limia L, Gómez R et al., Calcifediol Treatment and Hospital Mortality Due to CoVID19: A Cohort Study. *Nutrients* 2021, 13, 1760. <https://doi.org/10.3390/nu13061760> .
 154. Nogués X, Ovejero D, Quesada J.M, Bouillon R et al. Calcifediol Treatment and CoVID19 Related Outcomes. Available at SSRN: <https://ssrn.com/abstract=3771318> or <http://dx.doi.org/10.2139/ssrn.3771318>.
 155. Bassatne A, Basbous M, Chakhtoura M, El Zein O, Rahme M, El-Hajj Fuleihan G. The link between COVID-19 and Vitamin D (VIVID): A systematic review and meta- analysis. *Metabolism.* 2021 Jun;119:154753. doi: 10.1016/j.metabol.2021.154753. Epub 2021 Mar 24. PMID: 33774074; PMCID: PMC7989070.
 156. Muñoz A, Grant WB. Vitamin D and Cancer: An Historical Overview of the Epidemiology and Mechanisms. *Nutrients* 2022;14(7):1448 doi: 10.3390/nu14071448.
 157. Bandera Merchan B, Morcillo S, Martin-Nuñez G, Tinahones FJ, Macías-González M. The role of vitamin D and VDR in carcinogenesis: Through epidemiology and basic sciences. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2017 Mar;167:203-218. doi: 10.1016/j.jsbmb.2016.11.020. Epub 2016 Nov 30. PMID: 27913313.
 158. Peller S, Stephenson CS. Skin irritation and cancer in the United States Navy. *Am. J. Med. Sci.* 1937;194:326-333
 159. Apperly FL. The Relation of Solar Radiation to Cancer Mortality in North America. *Cancer Res.* 1941;1:191-195
 160. Garland CF, Garland FC. Do sunlight and vitamin D reduce the likelihood of colon cancer? *Int J Epidemiol.* 1980;9(3):227-31 doi: 10.1093/ije/dyi229.
 161. Grant WA. A Review of the Evidence Supporting the Vitamin D-Cancer Prevention Hypothesis in 2017. *anti-cancer research.* 2018;38:1121
 162. Lin SW, Wheeler DC, Park Y, Cahoon EK, Hollenbeck AR, Freedman DM et al. Prospective study of ultraviolet radiation exposure and risk of cancer in the United States. *Int. J. Cancer.* 2012;131(6):E1015-E102325 doi: 10.1002/ijc.27619.
 163. Han J, Guo X, Yu X, Liu S, Cui X, Zhang B et al. 25-Hydroxyvitamin D and total cancer incidence and mortality: a meta-analysis of prospective cohort studies. *Nutrients.* 2019;11(10):2295
 164. Goulao B, Stewart F, Ford JA, MacLennan G, Avenell A. Cancer and vitamin D supplementation: a systematic review and meta-analysis. *Am J Clin Nutr.* 2018;107(4):652-663
 165. 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

166. Sami A, Abrahamsen B. The Latest Evidence from Vitamin D Intervention Trials for Skeletal and Non-skeletal Outcomes. *Calcif Tissue Int.* 2020 Jan;106(1):88-93. doi: 10.1007/s00223-019-00616-y. Epub 2019 Sep 28. PMID: 31563967.
167. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, Bray F. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin.* 2021 May;71(3):209-249 doi: 10.3322/caac.21660.
168. McCullough ML, Zoltick ES, Weinstein SJ, Fedirko V, Wang M, Cook NR et al. Circulating vitamin D and Colorectal Cancer Risk: An International Pooling Project of 17 Cohorts. *J. Natl. Cancer Inst.* 2019;111:158-169
169. Zhang L, Zou H, Zhao Y, Hu C, Atanda A, Qin X, et al. Association between blood circulating vitamin D and colorectal cancer risk in Asian countries: A systematic review and dose-response meta-analysis. *BMJ Open.* 2019;9(12):e030513 doi: 10.1136/bmjopen-2019-030513.
170. Hernandez-Alonso P, Boughanem H, Canudas S, Becerra-Tomás N, Fernández de la Puente M, Babio N et al. Circulating vitamin D levels and colorectal cancer risk: A meta-analysis and systematic review of case-control and prospective cohort studies. *Crit. Rev. Food Sci. Nutr.* 2021;61:1-17
171. Zhang X, Niu W. Meta-analysis of randomized controlled trials on on vitamin D supplement and cancer incidence and mortality. *Biosci Rep.* 2019;39(11):BSR20190369 doi: 10.1042/BSR20190369.
172. Andersen SW, Shu XO, Cai Q, Khankari NK, Steinwandel MD, Jurutka PW et al. Total and free circulating vitamin D and vitamin D binding protein in relation to colorectal cancer risk in a prospective study of African Americans. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2017;26:1242-7
173. Heath AK, Hodge AM, Ebeling PR, Eyles DW, Kvaskoff D, Buchanan DD et al. Circulating 25-hydroxyvitamin D concentration and risk of breast, prostate, and colorectal cancers: The Melbourne Collaborative Cohort Study. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* 2019;28(5):900-908
174. Xu J, Yuan X, Tao J, Yu N, Wu R, Zhang Y et al. Association of circulating 25- hydroxyvitamin D levels with colorectal cancer: An updated meta-analysis. *J Nutr. Sci. Vitaminol. (Tokyo)* 2018;64(6):432-444 doi: 10.3177/jnsv.64.432.
175. Yang L, Toriola AT. Leisure-time physical activity and circulating 25- hydroxyvitamin D levels in cancer survivors: a cross-sectional analysis using data from the US National Health and Nutrition Examination Survey. *BMJ Open.* 2017;7(7):e016064
176. Vaughan-Shaw PG, Zgaga L, Ooi LY, Heodoratou E, Timofeeva M, Svinti V et al. Low plasma vitamin D is associated with adverse colorectal cancer survival after surgical resection, independent of systemic inflammatory response. *Gut* 2020;69(1):103-111 doi: 10.1136/gutjnl-2018-317922.
177. Fuchs MA, Yuan C, Sato K, Niedzwiecki D, Ye X, Saltz LB et al. Predicted vitamin D status and colon cancer recurrence and mortality in CALGB 89803(Alliance). *Ann. Oncol.* 2017;28(6):1359-1367 doi: 10.1093/annonc/mdx109.
178. Wei MY, Garland CF, Gorham ED et al. Vitamin D prevention of colorectal adenoma: a meta-analysis. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* 2008;17(11):2958-2969 doi: 10.1158/1055-9965.EPI-08-0402.

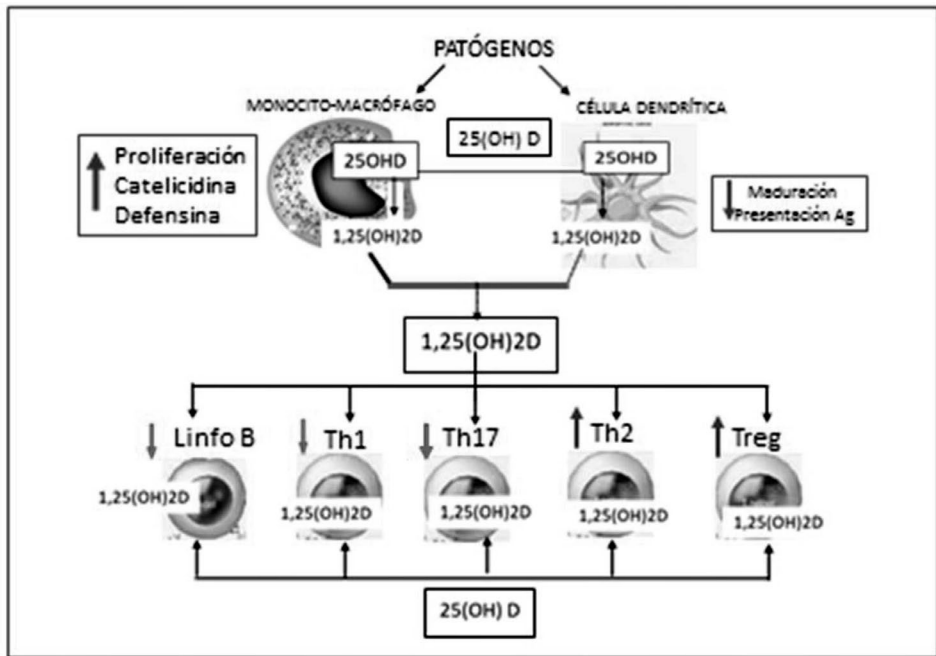
179. Ananthakrishnan AN, Cheng SC, Cai T, Cagan A, Gainer VS, Szolovits P et al. Association between reduced plasma 25-hydroxy vitamin D and increased risk of cancer in patients with inflammatory bowel diseases. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2014;12:821–827.
180. McDonnell SL, Baggerly C, French CB, Baggerly LL, Garland CF, Gorham ED et al. Serum 25-hydroxyvitamin D concentrations ≥ 40 ng/ml are associated with >65 % lower cancer risk: pooled analysis of randomized trial and prospective cohort study. *PLoS One.* 2016;11(4):e0152441 doi: 10.1371/journal.pone.0152441.
181. de Sousa Almeida-Filho B, Vespoli HDL, Pessoa EC, Machado M, Nahas-Neto J, Nahas EAP. Vitamin D deficiency is associated with poor breast cancer prognostic features in postmenopausal women. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* 2017;174:284–289 doi: 10.1016/j.jsbmb.2017.10.009.
182. Markowska A, Antoszczak M, Kojs Z, Bednarek W, Markowska J, Huczynski A. Role of vitamin D3 in selected malignant neoplasms. *Nutrition* 2020;7980:110964
183. Bilani N, Elson L, Szuchan C, Elimimian E, Saleh M, Nahleh Z. Newly-identified pathways relating vitamin D to carcinogenesis: A Review. *In Vivo* May 2021;35(3):1345–1354
184. Tavera-Mendoza LE, Westerling T, Libby E, Marusyk A, Cato L, Cassani R et al. Vitamin D receptor regulates autophagy in the normal mammary gland and in luminal breast cancer cells. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 2017;114(11):E2186–E2194
185. Liu W, Zhang L, Xu HJ, Li Y, Hu CM, Yang JY et al. The anti-inflammatory effects of vitamin D in tumorigenesis. *Int. J. Molec. Sci.* 2018; 19(9):2736 doi: 10.3390/ijms19092736.
186. Peng W, Wang K, Zheng R, Derwahl M. 1,25-dihydroxyvitamin D3 inhibits the proliferation of thyroid cancer stem-like cells via cell cycle arrest. *Endocr. Res.* 2016;41:71–80
187. Bao BY, Yeh SD, Lee YF. 1-Alpha,25-dihydroxyvitamin D3 inhibits prostate cancer cell invasion via modulation of selective proteases. *Carcinogenesis.* 2006;27:32–42
188. Vanoirbeek E, Eelen G, Verlinden L, Carmeliet G, Mathieu C, Bouillon R et al. PDLIM2 expression is driven by vitamin D and is involved in the pro-adhesion, and anti-migration and -invasion activity of vitamin D. *Oncogene.* 2014;33(15):1904–11 doi: 10.1038/onc.2013.123.
189. Pendas-Franco N, García JM, Peña C, Valle N, Pálmer HG, Heinänen M et al. DICKKOPF-4 is induced by TC-F/b-catenin and upregulated in human colon cancer, promotes tumour cell invasion and angiogenesis and is repressed by 1 α ,25-dihydroxyvitamin D3. *Oncogene.* 2008;27(32):4467–4477 doi: 10.1038/onc.2008.88.
190. Gonçalves de Carvalho CM, Ribeiro SM. Aging, low-grade systemic inflammation and vitamin D: a mini-review. *Eur J Clin Nutr.* 2017 Apr;71(4):434–440. doi: 10.1038/ejcn.2016.177. Epub 2016 Sep 28. PMID: 27677370.
191. Fan X, Wang J, Song M, et al., 2020 Vitamin D status and risk of all-cause and cause-specific mortality in a large cohort: results from the UK Biobank. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 105, e3606–e3619. (doi:10.1210/clinem/dgaa432)
192. Youness, R.A., Dawoud, A., ElTahawy, O. et al. Fat-soluble vitamins: updated review of their role and orchestration in human nutrition throughout life cycle with sex differences.

Nutr Metab (Lond) 19, 60 (2022).
<https://doi.org/10.1186/s12986-022-00696-y>

193. Chevalley T, Brandi ML, Cavalier E, et al. How can the orthopedic surgeon ensure optimal vitamin D status in

patients operated for an osteoporotic fracture? Osteoporos Int. 2021 Oct;32(10):1921-1935. doi: 10.1007/s00198-021-05957-9. Epub 2021 May 20. PMID: 34013461; PMCID: PMC8134831.

Figura 1.
 Esquema de los roles principales a nivel paracrino y autocrino del SEVD en el sistema inmune.



Th1: T helper 1; Th 17: T helper 17; Th2: T helper 2; Treg: linfocitos T regulatorios; Ag: antígeno.

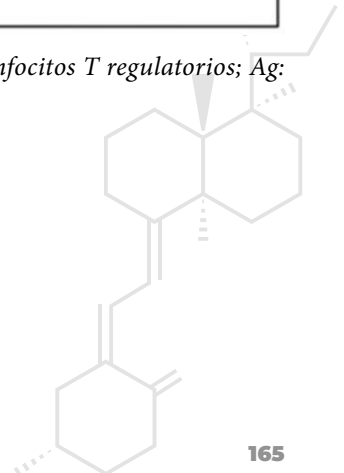


Figura 2.
Correlación entre índice glicémico y vitamina D en participantes del estudio realizado por Darraj et al. (modif. de la referencia 129).

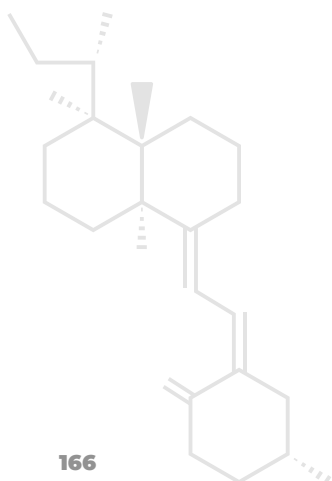
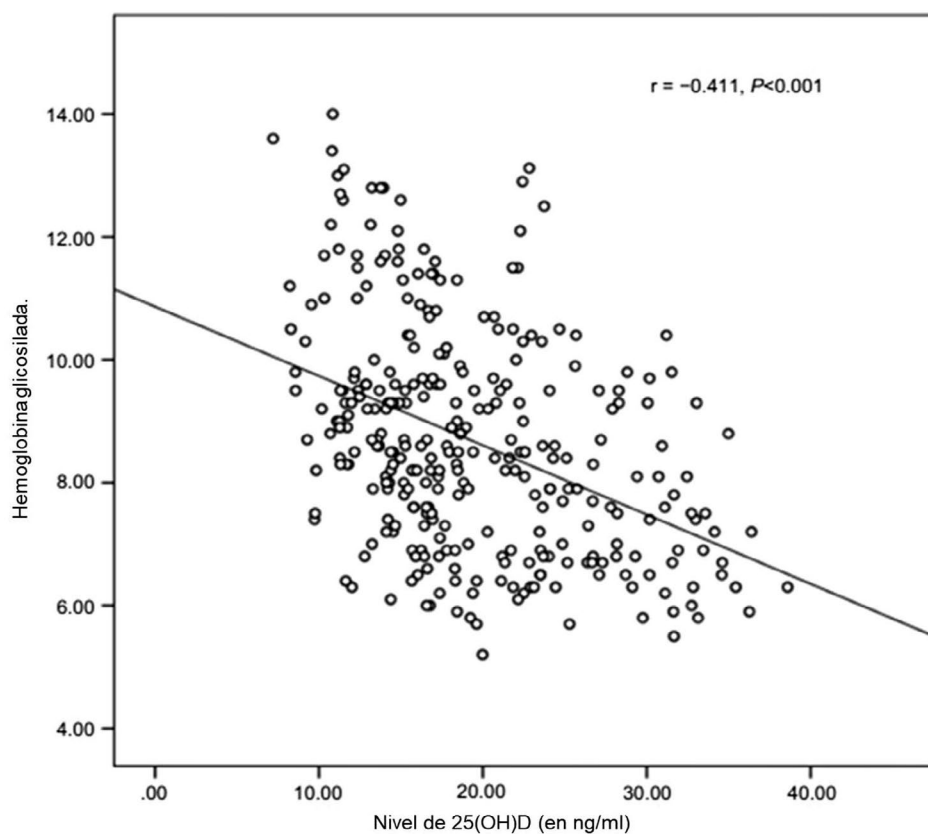
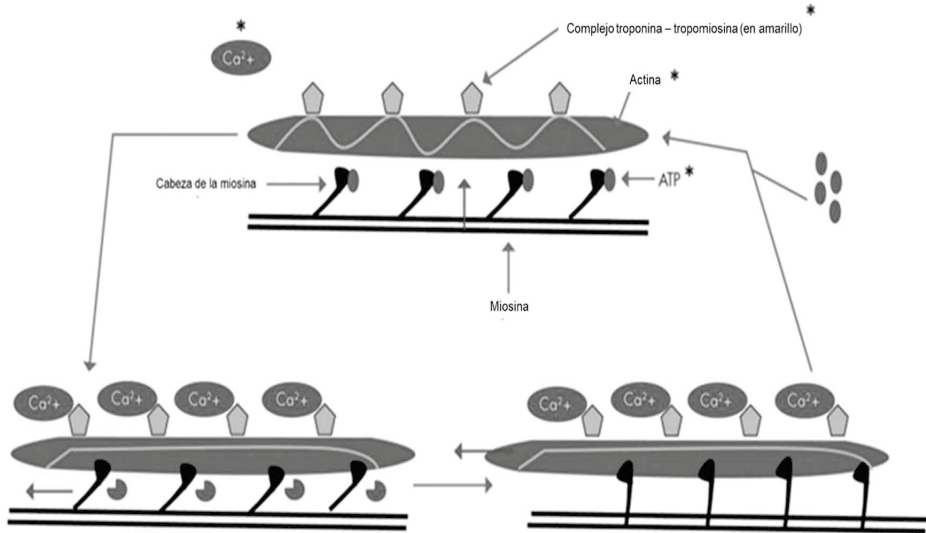


Figura 3.

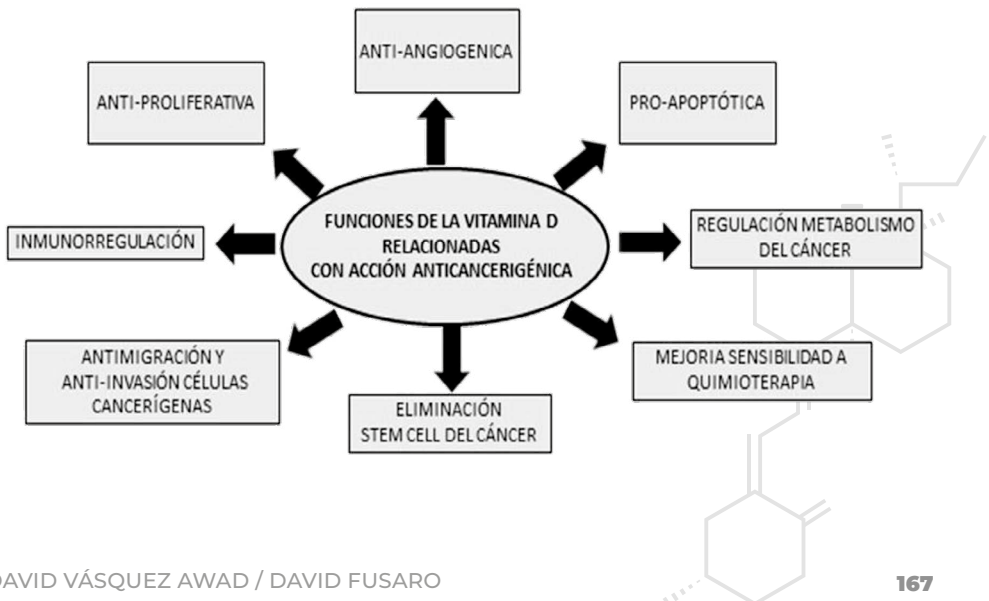
Roles potenciales del SEVD en el modelo de contracción muscular por deslizamiento de miofibrillas con entrecruzamiento de la microfibrillas de actina y de miosina.

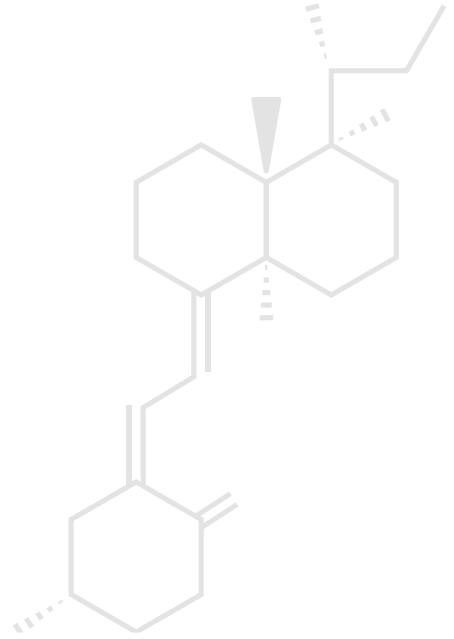


Ca:2+: calcio iónico; ATP: adenosín trifosfato.

Figura 4

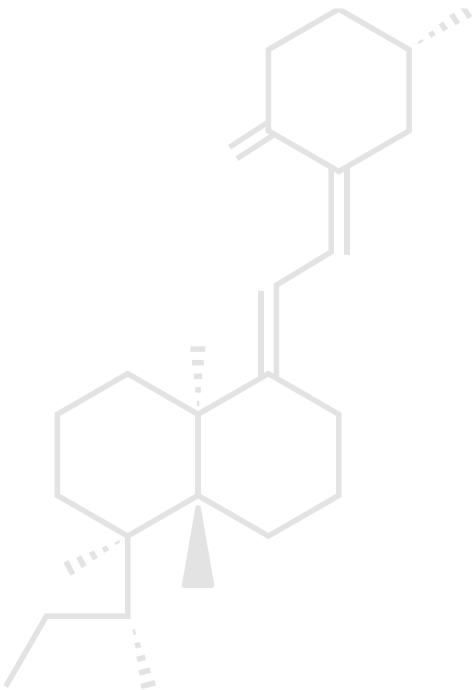
Funciones anticancerígenas del SEVD en la oncogénesis de las neoplasias, en general (modif. de la cita)





6. VITAMINA D: ENFERMEDADES INTESTINALES Y MICROBIOTA

Beatriz Oliveri



Beatriz Oliveri

La vitamina D (VD) es una hormona pleiotrópica con un amplio rango de diferentes acciones. Es fundamental para la homeostasis fosfocálcica y la salud ósea en todas las etapas de la vida. Además, participa en la regulación de numerosos tejidos y órganos a través de múltiples acciones biológicas, las que se conocen como acciones extraesqueléticas o no clásicas de la VD (1).

La VD proveniente de su síntesis en piel, de la dieta o por suplementación, se metaboliza primero en hígado a 25hidroxivitamina D (25OHD), por acción de la 25hidroxilasa (CYP2R1) y luego en el riñón al metabolito activo 1,25-dihidroxivitaminaD (1,25(OH)2D), por la acción de la enzima 1alfa-hidroxilasa (CYP27B1). El 1,25(OH)2D interactúa con el receptor de VD (VDR), forma un heterodímero con el receptor del ácido retinoico (RXR por sus siglas en inglés) y se une al elemento de respuesta de la VD (VDRE) del ADN, para mediar sus efectos celulares y biológicos a través de la inducción o supresión génica. Tanto el VDR como las enzimas para

la metabolización de VD se encuentran en la mayoría de los tejidos y células del organismo (1). El intestino delgado y el colon presentan una alta expresión de VDR y de síntesis local de 1,25(OH)2D con roles fundamentales en la modulación de la inmunidad a nivel de la mucosa intestinal, la integridad de la barrera intestinal y el mantenimiento de una microbiota equilibrada (2).

La Enfermedad Inflamatoria Intestinal (EII), incluye la Colitis Ulcerosa (CU) y la Enfermedad de Crohn (EC), enfermedades inflamatorias crónicas y recurrentes. La EII afecta aproximadamente a 3,7 millones de personas en América del Norte y Europa, con incidencia creciente en países industrializados en las últimas décadas como África, Asia y Sur América (3). Su etiología es multifactorial e incluye una compleja interacción entre susceptibilidad genética, alteración del sistema inmune, respuestas inapropiadas a la microbiota intestinal y múltiples factores ambientales (4). Entre los factores ambientales estudiados se encuentra la deficiencia de VD (5). (Figura 1)

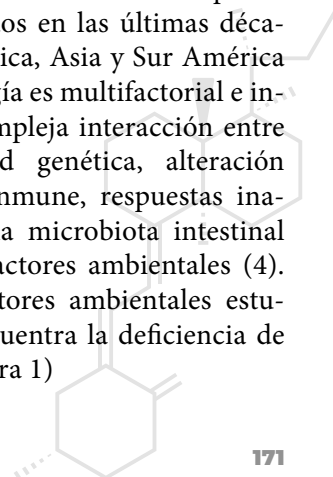
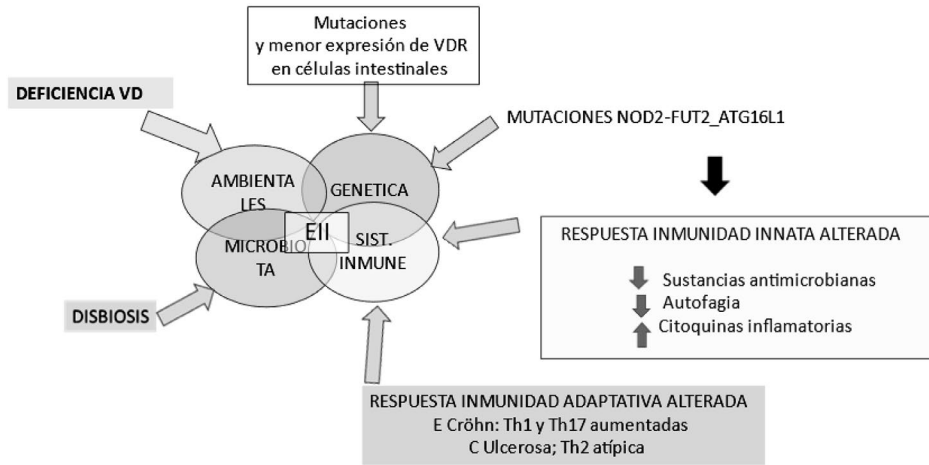


Figura 1.
Etiopatogenia multifactorial de la Enfermedad Inflamatoria Intestinal (EII)



Fuente: Elaboración propia

Abreviaturas: NOD2: Nucleotide-binding oligomerization domain-containing protein-FUT2: Fucosyl Transferasa 2 gen - ATG 16L1: gen que codifica el Factor de Autofagia relacionada 16 siml 1- VDR: Receptor de Vitamina D

Vitamina D, Barrera Epitelial Intestinal y Sistema Inmune

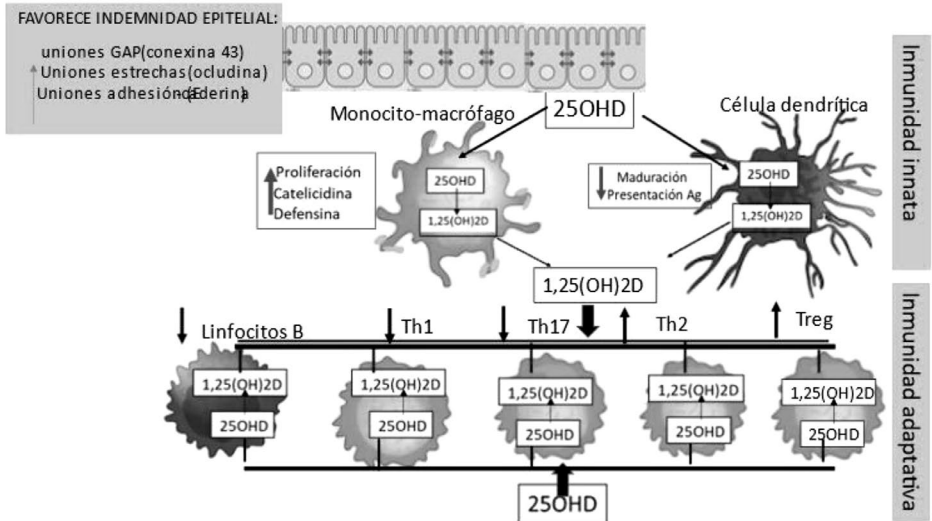
El intestino es uno de los principales órganos efectores de la VD, cuyas acciones endocrinas, autocrinas y paracrinas son fundamentales para el control de la homeostasis intestinal (2). El VDRE se encuentra en varios genes, que participan de los mecanismos asociados a la VD, como autofagia, proliferación celular, función de la barrera intestinal, modulación de la microbiota y función del sistema inmune.

La barrera intestinal se compone de células epiteliales que proveen una barrera física que separa la lámina

propia, con componentes del sistema inmune, de la luz intestinal. Contiene células secretorias especializadas; células de Goblet, células de Paneth y plasmocitos, con secreción de mucos, sustancias antimicrobianas e IgA respectivamente (4).

La VD es un inmunomodulador que impacta en las respuestas de la inmunidad innata y adaptativa (6) (Figura 2). Las células del sistema inmune, los macrófagos, las células dendríticas y los linfocitos B y T expresan VDR y 1alfa-hidroxilasa. La VD también regula las células de Paneth y probablemente por mecanismo indirecto las células de Goblet (4).

Figura 2.
Acciones paracrinas e intracrininas de la vitamina D en la inmunidad innata y adaptativa, para la defensa contra agentes patógenos.



Fuente: Elaboración propia

Abreviaturas: Th1: Linfocito T helper 1-Th2: linfocito T helper 2-Th 17: Linfocito T helper 17-Treg: Linfocitos T regulatorios. 25OHD: 25 hidroxivitamina D-1,25(OH)2D: 1, 25 dihidroxivitamina D

La primera línea de defensa de la inmunidad innata es el mantenimiento de la integridad de la barrera epitelial intestinal, regulando la permeabilidad intestinal. En las células epiteliales el 1,25(OH)2D induce la síntesis de E-Cadherina, y de componentes de las uniones estrechas como occludina, claudina y proteínas ZO. Los ratones KO para VDR tienen pérdida de uniones estrechas epiteliales intestinales, ruptura de la integridad epitelial, aumento de la penetración bacteriana y mayor susceptibilidad a lesión epitelial en modelos experimentales de colitis (7). Al alterarse la permeabilidad del epitelio, las bac-

terias y los antígenos penetran a la lámina propia, estimulando una respuesta inmune con inflamación de la mucosa. Este efecto puede revertirse por la administración de 1,25(OH)2D (8). Además, las células intestinales epiteliales en los ratones transgénicos con sobreexpresión de VDR son altamente resistentes a colitis en diferentes modelos experimentales (9).

La VD induce la diferenciación de monocitos a macrófagos, incrementa su capacidad fagocítica y quimiotáctica y favorece la síntesis de varias proteínas con acción antimicrobiana como catelicidina (CAMP), β -defensina 4

(DEFB4) y proteína antimicrobiana de hepcidina (HAMP). La VD modifica el perfil de las células dendríticas o presentadoras de antígeno, promoviendo un fenotipo más inmaduro, con una disminución en la presentación de antígenos y favoreciendo un cambio del perfil proinflamatorio a uno tolerogénico (6) (Figura2). La VD también contribuye a la función de las células iNKT que modulan la respuesta inmune contra agentes infecciosos, autoantígenos, tumores y alérgenos.

En la inmunidad adaptativa el 1,25(OH)2D tiene efecto directo o indirecto sobre diferentes poblaciones de linfocitos. Favorece la proliferación de células T regulatorias (Treg) y T helper 2(Th2) con mayor expresión de citoquinas anti-inflamatorias (IL4; IL10). En contrapartida inhibe la proliferación de los linfocitos T helper 1(Th1) y T helper 17(Th17), con reducción de la producción de citoquinas y quemoquinas proinflamatorias (IL2, IFN γ , TNF α , IL 17,IL 12)(6)

(Figura 2). Estas acciones explicarían en parte la acción protectora de la VD contra las enfermedades autoinmunes. El desarrollo de un modelo de colitis en el ratón KO para VDR, determinó una colitis muy severa, con mayor apoptosis epitelial, aumento de la permeabilidad de mucosa intestinal e incremento de la respuesta Th1 y Th17.

La acción sobre los linfocitos B es más compleja. Los linfocitos B inacti-

vos no poseen VDR, que es inducido cuando son activados. El 1,25(OH)2D actuaría sobre los linfocitos B activados controlando su actividad y su transformación a células plasmáticas y células B de memoria, lo que reduciría el riesgo de las enfermedades mediadas por autoanticuerpos.

En estudios de células intestinales de pacientes con Enfermedad Inflamatoria Intestinal (EII) y deficiencia de VD, se observó reducción de células T reguladoras. También una respuesta inmune alterada de la mucosa intestinal, con una producción excesiva de citoquinas proinflamatorias linfocitarias, alteraciones en las poblaciones de macrófagos y células dendríticas en respuesta a antígenos de la microbiota comensal. A nivel celular la expresión del VDR intestinal correlaciona inversamente con la severidad de la inflamación en pacientes con EII (10). Un perfil inmunitario específico se ha descrito en los pacientes con EII, con aumento de la respuesta Th17 y Th1 en Enfermedad Celíaca (EC) y una respuesta atípica de Th2 en CU. (Figura 1)

Vitamina D y Microbiota

La microbiota intestinal es el conjunto de microorganismos que colonizan el tracto intestinal. Está compuesta por más de 100 trillones de bacterias; más de 1000 especies microbianas diferentes provenientes de 12 filos bacterianos. El microbioma posee 3-8

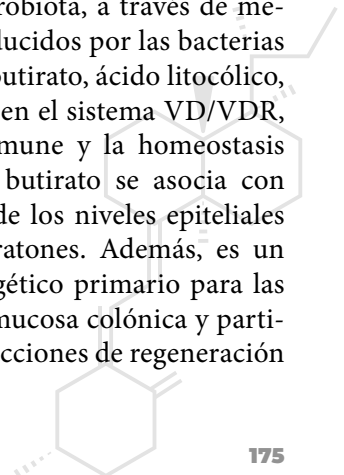
millones genes (>100 veces el genoma humano). La microbiota intestinal normal o eubiosis está constituida principalmente por Bacteroidetes y Firmicutes, y en menor medida por Actino y Proteobacterias. Una microbiota saludable se caracteriza por su alta diversidad, elevada proporción de bacterias productoras de ácidos grasos de cadena cortas como el butirato, moléculas del ecosistema metanogénico-acetogénico y baja producción de sulfuro de hidrógeno. La microbiota es fundamental para la maduración y diferenciación de las células del sistema inmune, y tiene papel crucial en el desarrollo de la inmunotolerancia contra antígenos extraños. Estas características favorecen las defensas contra la colonización de patógenos, preservan y activan la inmunotolerancia y controlan el proceso inflamatorio. El sistema inmune de la mucosa intestinal es sumamente especializado y actúa independiente del sistema inmune general. La inflamación del epitelio intestinal por gérmenes patógenos que compiten con los comensales, causa alteración en la microbiota, conocida como disbiosis. La disbiosis ocasiona inflamación sistémica y se asocia con aumento del riesgo de enfermedades autoinmunes, metabólicas, neurodegenerativas y cáncer entre otras (11-13).

Ante la entrada de patógenos la microbiota comensal la combate rivalizando por la nutrición y factores de adhesión y produciendo moléculas antimicrobianas, proceso conocido como re-

sistencia a la colonización. Existe una continua comunicación entre las células epiteliales intestinales, células del sistema inmune y microbiota que controlan las diferentes respuestas para evitar disbiosis (13,14).

Muchos de los conceptos sobre la interacción entre microbiota y VD, se basan en estudios *in vitro* y en animales de experimentación. La ausencia de VDR intestinal o dietas deficientes en VD conducen a disbiosis en ratones (12-13).

Los estudios de Asociación del Genoma Completo (GWAS por sus siglas en inglés) indican que las variaciones del gen VDR humano se correlacionan con cambios en la microbiota intestinal, identificándolo como el primer gen humano capaz de moldear la microbiota (14). La VD actuaría como inmunomodulador para prevenir las infecciones con gérmenes patógenos y evitar una respuesta inflamatoria exagerada (11-13). Los pacientes con EII presentan expresión disminuida de VDR en colon (14). A su vez la microbiota, a través de metabolitos producidos por las bacterias simbióticas (butirato, ácido litocólico, etc.) influyen en el sistema VD/VDR, el sistema inmune y la homeostasis intestinal. El butirato se asocia con un aumento de los niveles epiteliales de VDR en ratones. Además, es un sustrato energético primario para las células de la mucosa colónica y participa en las reacciones de regeneración

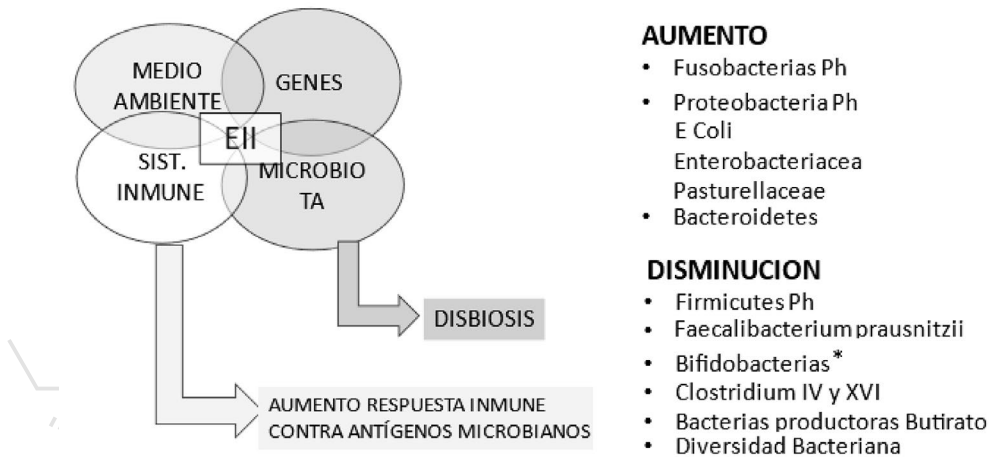


del epitelio intestinal (4). Algunas enzimas bacterianas hidroxilan esteroides y pueden activar a la VD (13). Ciertas cepas promueven la diferenciación de ciertos tipos de linfocitos, a modo de ejemplo los Bacteroides fragilis promueven la diferenciación de TH1 y los Clostridia la de Treg, influyendo en las respuestas de la inmunidad adaptativa.

En la EII hay una respuesta inmune aumentada contra antígenos bacterianos en individuos genéticamente predispuestos, demostrada por altos niveles de anticuerpos contra antígenos

bacterianos y glicanos y una microbiota con disbiosis, desbalanceada y poco diversa. Se observó en EII aumento de bacterias del filo Proteobacteria como enterobacteriaceae y E Coli invasivo adherente y Campylobacter, con alta capacidad adherente-invasivo de la mucosa intestinal, que afectan la permeabilidad e inducen respuestas inflamatorias, causando colitis, acompañada de disminución significativa de bacterias con propiedades antiinflamatorias, como las de la Fila Firmicutes y las productoras de butirato y una diversidad disminuida proinflamatoria de hongos y virus.(Figura 3)

Figura 3.
Cambios en la composición de la microbiota observados en EII (11)



AUMENTO

- Fusobacterias Ph
- Proteobacteria Ph
- E Coli
- Enterobacteriaceae
- Pasturellaceae
- Bacteroidetes

DISMINUCION

- Firmicutes Ph
- Faecalibacterium prausnitzii
- Bifidobacterias*
- Clostridium IV y XVI
- Bacterias productoras Butirato
- Diversidad Bacteriana

Fuente: Elaboración propia

Por último, en pacientes con EII, se han descrito mutaciones en elementos de la respuesta inmunitaria. Entre ellas: el Nucleotide-binding oligomerization domain-containing protein

(NOD2), receptor de reconocimiento de bacterias, promotor de producción de péptidos antimicrobiales y regulador de la microbiota intestinal; el Fucosyl transferasa (FUT2) que par-

tipica en la regulación de la estructura y composición de la microbiota y el factor de autofagia relacionada 16 similitud 1(ATG16L1), asociado con las alteraciones en células de Paneth y/o Globet observadas en pacientes con EII. (Figura 1). Estos factores también están regulados por el VDR.

El microbioma bacteriano no expresa VDR, por lo que la señalización de VDR en células epiteliales e inmunitarias mediaría los efectos de VD sobre la microbiota intestinal.

Niveles de Vitamina D en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal

La deficiencia de VD ha recibido recientemente mayor atención como un factor ambiental potencial en la patogénesis y la evolución de la EII y se propuso como un biomarcador de actividad de la enfermedad y predictor de su evolución.

Los niveles séricos de 25OHD son el mejor marcador del estado nutricional de VD. Todavía es controvertido cuánta VD se necesita, cómo se debe administrar y qué nivel sérico de 25OHD es óptimo para la salud ósea y para sus beneficios en acciones extraesqueléticas. Existen diferentes clasificaciones de su estado nutricional. El Instituto de la Salud de Estados Unidos estableció como deficiencia a los niveles inferiores a 20 ng/ml (<50 nM/L), principalmente para

sus acciones relacionadas con el metabolismo mineral y óseo, mientras que otras sociedades científicas como la *Endocrine Society* y grupos de expertos coinciden en esa definición de deficiencia, pero consideran insuficientes los niveles entre 20 y 29 ng/ml (75nM/L) y deseables los niveles ≥ 30 ng/ml e incluso se sugieren niveles ≥ 40 -50 ng/ml (100-125nM/L) como óptimos, para las acciones no clásicas de la VD (15).

Los estudios epidemiológicos han demostrado que la EII se diagnostica con más frecuencia en latitudes más altas y durante el invierno, ambas condiciones desfavorables para la síntesis de VD. Los pacientes con EII tienen mayor riesgo de deficiencia de VD por múltiples factores como malabsorción, ingesta restringida, terapia glucocorticoidea y exposición solar disminuida, incluso por la fotosensibilidad por el tratamiento inmunosupresor con tiopurinas.

Tanto los niños como los adultos tienen una incidencia mayor de deficiencia de VD que la población en general, más marcada en aquellos con EC. Niveles de 25OHD <20ng/ml se han reportado entre 100 y 44 % en los pacientes con EC y entre 40 y 60 % en CU en diferentes series (5,16).

Se ha analizado la asociación de los niveles de VD con diferentes aspectos de la EII. Gubatan et al. realizaron una revisión sistemática y meta-aná-

lisis de 27 trabajos con una cohorte de 8316 pacientes con EII (CU 3217, EC 5201). La presencia de deficiencia VD (en su mayoría definida como $25\text{OHD} < 20\text{ng/ml}$), se asoció con aumento de actividad de la enfermedad (OR 1.53, 95 % IC 1.32-1.77), con mayor grado de inflamación de la mucosa (OR 1.25, 95 % IC 1.06-1.47), con puntajes de baja calidad de vida (OR 1.30, 95 % IC 1.06-1.60) y con futuras recaídas clínicas (OR 1.23, 95 % IC 1.03-1.47). En el análisis por tipo de EII, se mantuvieron todas las asociaciones en EC y en CU sólo con la actividad de enfermedad y la recaída clínica (17).

Ham et al. analizaron datos de pacientes del Registro asiático de EII (711 EC y 764 CU), concluyendo que los niveles bajos de 25OHD se asociaban con mayor nivel de actividad de EII y niveles de PCR ($p < 0.001$). Además, la deficiencia severa de VD ($25\text{OHD} < 10\text{ng/ml}$) se asoció con enfermedad ileocolónica y complicaciones en EC, mayor extensión y colitis por citomegalovirus en CU y fue un factor de riesgo independiente para necesidad de cirugía en ambas EII (EC:HR 1.93, 95 % IC 1.38–2.70; CU:HR: 2.77, 95 % IC 1.14–6.74) (18).

Otros trabajos observaron en pacientes con EC con niveles de $25\text{OHD} > 30\text{ng/ml}$, menor riesgo de recurrencia postquirúrgica y mayor posibilidad de remisión endoscópica (19).

Se analizó la respuesta al tratamiento con drogas biológicas como los anti-TNF α , de acuerdo con el estado nutricional de VD. En un estudio retrospectivo de pacientes pediátricos con EC se observó que los niveles insuficientes de VD ($< 30\text{ng/ml}$) se asociaban con inflamación gastrointestinal proximal y con terminación temprana de la terapia con anti TNF α , por falta de respuesta al tratamiento (20). Winter et al. Observaron una mayor posibilidad de remisión a los 3 meses del comienzo del tratamiento con anti-TNF-a (OR = 2.64, 95 % IC 1.31–5.32), si tenían niveles normales de VD al comenzar (21).

Un estudio de seguimiento durante 11 años de 2809 pacientes con EII observó que aquellos con deficiencia de VD ($< 20\text{ng/ml}$) tenían un riesgo aumentado de cáncer (OR 1.82; 95 % CI, 1.25–2.65) comparados con aquellos con niveles $\geq 20\text{ng/ml}$. Cada aumento de 1ng/ml de niveles de 25OHD se asoció con una 8 % de disminución de cáncer colorrectal. (OR 0.92; 95 % IC, 0.88–0.96) (22).

Otro aspecto en los pacientes con EII, es la alta prevalencia de osteopenia (32-36 %) y osteoporosis (7-15 %) y el aumento del riesgo aumentado de todas las fracturas osteoporóticas y fracturas vertebrales comparado con la población general (RR 1.38, 95 % CI 1.11–1.73 y 2.26, 95 % CI 1.04–4.90). Los niveles disminuidos de VD son

un factor de riesgo para la osteopenia y osteoporosis en EII (23).

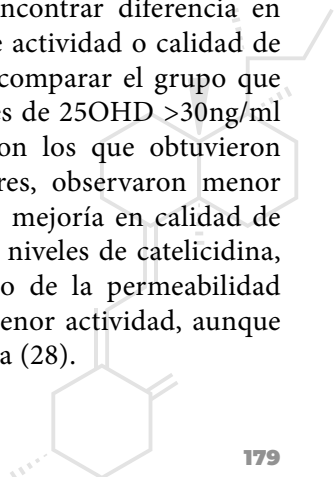
Efecto de la suplementación con Vitamina D

Diferentes metaanálisis han investigado la asociación entre suplementación con VD y diversos parámetros en pacientes con EII. Li et al. realizaron un metaanálisis incluyendo 18 Protocolos Randomizados Controlados (RCTs por sus siglas en inglés) con 908 pacientes con EII. Las dosis de suplementación con VD fueron muy variadas: orales diarias entre 800 y 10 000 UI; semanales de 50 000 o 10 000UI/10kg; mensuales de 150 000 o IM de 300 000 UI; comparadas con placebo o dosis menores y con duración entre 6 semanas y 12 meses. La conclusión fundamental fue una disminución de la recaída en el grupo suplementado sin diferencia en la seguridad o el efecto entre dosis altas o bajas (24).

Un metanálisis posterior incluyó 20 RCT (n = 611) y 4 estudios observacionales (n = 359). La suplementación incluyó variedad de dosis y frecuencia de administración de VD: orales diarias entre 1200 y 10 000 UI; semanales entre 50 000 y 10 000 UI; 150 000UI/3m y dosis variables 3 veces por semana o IM de 300 000. Fueron comparadas con placebo o dosis menores y con duración entre 6 semanas y 24 meses. El score de severidad Harvey Bradshaw Index (HBI) me-

joró, con una disminución de -1.47 puntos (95 % IC, -2.47 a -0.47) y la PCR de alta sensibilidad disminuyó -1.58 mg/L (95 % IC, -2.95 a -0.21) (25). Otros metaanálisis no encontraron que la suplementación de VD ocasionara disminución de actividad de la enfermedad (26). Los resultados conflictivos de estos metaanálisis en parte son atribuibles a la multiplicidad de dosis de VD, tiempo de administración, número de pacientes y diferencia en el porcentaje de estudios observacionales y protocolos randomizados controlados (RCT) incluidos.

Otro punto interesante para analizar es el valor de niveles de 25OHD que alcanzaron y los resultados en aquellos que utilizaron dosis mayores. En un estudio prospectivo, a un grupo pequeño de 10 pacientes con EII, se les administró dosis de 10 000UI/VD/día ajustando dicha dosis hasta obtener niveles de 25OHD de 40-50 ng/ml; alcanzando una reducción significativa de la actividad en ambas EII (27). Otro RCT en 27 pacientes con EC en remisión, utilizó 2000 UI/d o placebo sin encontrar diferencia en PCR, score de actividad o calidad de vida, pero al comparar el grupo que alcanzó niveles de 25OHD >30ng/ml de 25OHD con los que obtuvieron niveles menores, observaron menor nivel de PCR, mejoría en calidad de vida, mayores niveles de catelicidina, mantenimiento de la permeabilidad intestinal y menor actividad, aunque no significativa (28).



Otro punto para considerar es el efecto de la suplementación de la VD sobre la respuesta al tratamiento con agentes biológicos. El tratamiento con anti-TNF α induce la remisión en 2/3 de los pacientes con EC, pero su efecto disminuye en el tiempo. Para evaluar la influencia de altas dosis de VD sobre la respuesta al este tratamiento, se administró a los pacientes una dosis única inicial de 200 000 UI VD, seguida de 20 .000 UI/d por 7 semanas, comparando con placebo, adicionada al tratamiento con infliximab (anti-TNF α). Analizaron la evolución durante 45 semanas, observando los que recibieron dicho esquema de VD redujeron la necesidad de escalar la dosis de infliximab comparados con aquellos que recibieron placebo (29).

Un área en desarrollo es la que investiga el efecto de la VD sobre la microbiota intestinal. Los estudios efectuados en población sana mostraron algunos resultados positivos en cuanto a modulación de la VD sobre la microbiota, con diferencia según el segmento del aparato digestivo evaluado. Los estudios en EII son escasos, con diseño heterogéneo, por períodos cortos, altas dosis de VD y con inclusión de pocos participantes. La mayoría mostró algunos cambios en la composición bacteriana sin resultados consistentes en la diversidad.

Se administró a un grupo de controles sanos(n=10) y pacientes con EC

en remisión(n=7) un total de 300 000 UI /VD durante 4 semanas. En los pacientes con EC al finalizar la primera semana, se observó un aumento de bacterias benéficas (del género firmicutes y productoras de butirato) que se revirtió posteriormente. No se observaron cambios en los controles sanos (12). Otro estudio administró 40 000 UI/VD por semana por 8 semanas a pacientes con CU activa(n=8), CU inactiva (n=9) y 8 controles sin EII. La 25OHD aumentó de un promedio de 13,6ng/ml a 44ng/ml. En los pacientes con CU activa se observó disminución de la inflamación, documentada por modificaciones en la calprotectina fecal, albuminemia y recuento de plaquetas sin cambios en la diversidad bacteriana fecal, aunque con aumento significativo en Enterobacteriaceae en pacientes con CU.

Por lo tanto, todavía hay limitada evidencia que la suplementación con VD pueda modular la microbiota intestinal en pacientes con EII. Futuros protocolos con adecuado diseño de intervención para evaluar el impacto de VD sobre microbiota en EII son necesarios para terminar de entender los mecanismos y apoyar la indicación de VD como un tratamiento complementario.

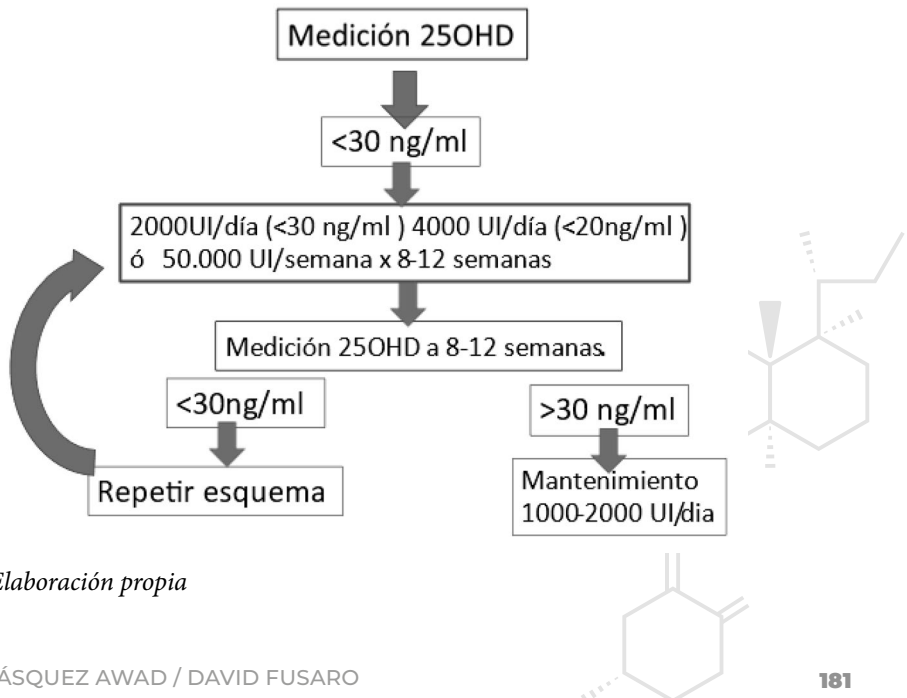
En cuanto a la salud ósea, la suplementación con VD, demostró prevenir su pérdida y mejorar la Densidad Mineral Ósea (DMO)

comparado con placebo, en pacientes con EC. Se observó aumento de la DMO volumétrica y la DMO trabecular evaluada por tomografía periférica de alta resolución en pacientes pediátricos con EII con suplementación con VD (30).

Finalmente, la mayoría de los datos sugieren que un nivel de 25OHD >30ng/ml es beneficioso comparando a aquellos pacientes con EII que tienen <20ng/ml en términos de marcadores inflamatorios, puntajes clínicos de actividad de la enfermedad, efectividad del tratamiento y disminución de recaídas. (19,20,28,30)

Se ha sugerido una guía de suplementación con VD en EII. Si los niveles de 25OHD son <30 ng/ml se sugiere administrar 50 000UI/semana o 2000-4000 UI/día durante 8-12 semanas, momento en que se controlan los niveles alcanzados de 25OHD. Si continúan < 30ng/ml: se repite el esquema. Si alcanzaron niveles óptimos, se indica una dosis de mantenimiento entre 1000-2000UI/día (31) (Figura 4). Es fundamental tener en cuenta que este esquema es sólo una guía, ya que lo importante son los niveles de 25OHD que se obtienen y que las dosis necesarias pueden variar de individuo a individuo y según el estado de actividad y malabsorción del paciente.

Figura 4.
Esquema de la suplementación con VD sugerida de acuerdo a niveles 25OHD en pacientes con EII (31)



Fuente: Elaboración propia

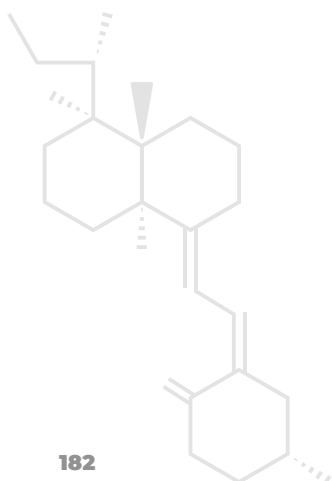
Conclusiones

La VD cumple un rol fundamental en mantener la homeostasis intestinal. Promueve la integridad de la barrera muco-epitelial y modula la respuesta inmune e inflamatoria, favoreciendo una microbiota sana y equilibrada.

Los pacientes con EII, presentan elevada prevalencia de deficiencia VD, que afecta su salud ósea y se ha asociado a mayor actividad de la enfermedad, peor evolución, baja calidad de vida, mayor riesgo de cáncer colorrectal y menor respuesta al tratamiento con agentes biológicos. Por

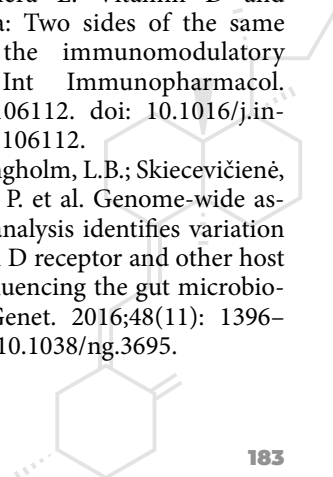
lo tanto, la medición del estado nutricional de VD y la suplementación con VD para alcanzar niveles óptimos debería implementarse en todos los pacientes con EII. Existen elementos que apoyan que el nivel deseable de 25OHD sería ≥ 30 ng/ml o incluso ≥ 40 ng/ml.

Futuros protocolos randomizados y controlados son fundamentales para determinar en pacientes con EII, el nivel óptimo de repleción de VD y el régimen a utilizar, tanto para la salud ósea como para la acción antiinflamatoria, reguladora de la inmunidad y de la microbiota.

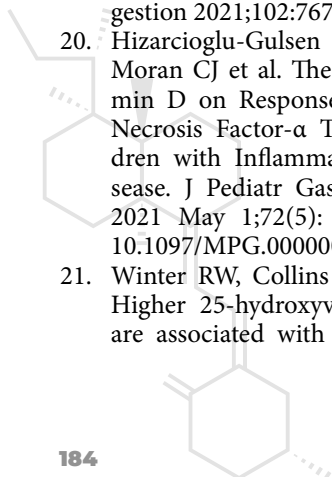


Referencias:

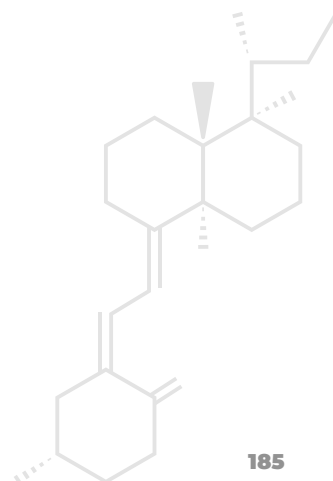
1. Bikle DD. Vitamin D: Newer Concepts of Its Metabolism and Function at the Basic and Clinical Level. *J Endocr Soc.* 2020;4(2): 1-20. doi: 10.1210/jendso/bvz038.
2. Barbáchano A, Fernández-Barral A, Ferrer-Mayorga G, et al. The endocrine vitamin D system in the gut. *Mol Cell Endocrinol.* 2017; 453:79–87. doi: 10.1016/j.mce.2016.11.028.
3. Ng SC, Shi HY, Hamidi N et al. Worldwide incidence and prevalence of inflammatory bowel disease in the 21st century: a systematic review of population-based studies. *Lancet.* 2017;390(10114):2769-2778. doi: 10.1016/S0140-6736(17)32448-0.
4. Zhang M, Sun K, Wu Y, Yang Y, Tso P, Wu Z. Interactions between Intestinal Microbiota and Host Immune Response in Inflammatory Bowel Disease. *Front Immunol.* 2017;8:942. doi: 10.3389/fimmu.2017.00942.
5. Caviezel D, Maissen S, Niess JH, Kiss C, Hruz P. High Prevalence of Vitamin D Deficiency among Patients with Inflammatory Bowel Disease. *Inflamm Intest Dis.* 2018 Jul;2(4):200-210. doi: 10.1159/000489010.
6. Liu W, Chen Y, Golan MA, Annunziata ML, Du J, Dougherty U, Kong J, Musch M, Huang Y, Pekow J, Zheng C, Bissonnette M, Hanner SB, Liu W., Chen Y, Golan M, et al.. Intestinal epithelial vitamin D receptor signaling inhibits experimental colitis. *J Clin Invest.* 2013;123(9):3983–3996. doi: 10.1172/JCI65842.
7. Charoenngam N, Holick MF. Immunologic Effects of Vitamin D on Human Health and Disease. *Nutrients.* 2020 Jul 15;12(7):2097.
8. Chen, S.W.; Wang, P.Y.; Zhu, J.; Chen, G.W.; Zhang, J.L.; Chen, Z.Y.; Zuo, S.; Liu, Y.C.; Pan, Y.S. Protective effect of 1,25-dihydroxyvitamin d3 on lipopolysaccharide-induced intestinal epithelial tight junction injury in caco-2 cell. *Monolayers. Inflammation.*2015;38(1):375–383. doi: 10.1007/s10753-014-0041-9.
9. Golan MA, Liu W, Shi Y, Chen L, Wang J, Liu T, Li YC. Transgenic expression of vitamin D receptor in gut epithelial cells ameliorates spontaneous colitis caused by interleukin-10 deficiency. *Dig Dis Sci.* 2015;60(7):1941–1947.
10. Kellermann L, Jensen KB, Bergenheim F, et al. Mucosal vitamin D signaling in inflammatory bowel disease. *Autoimmun Rev.* 2020;19(11):102672.
11. Yamamoto EA, Jørgensen TN. Relationships Between Vitamin D, Gut Microbiome, and Systemic Autoimmunity. *Front Immunol.* 2020 10:3141 doi: 10.3389/fimmu.2019.03141.
12. Waterhouse, M.; Hope, B.; Krause, L.; Morrison, M.; Protani, M.M.; Zakrzewski, M.; Neale, R.E. Vitamin D and the gut microbiome: A systematic review of in vivo studies. *Eur. J. Nutr.* 2019;58(7): 2895–2910. doi: 10.1007/s00394-018-1842-7.
13. Malaguarnera L. Vitamin D and microbiota: Two sides of the same coin in the immunomodulatory aspects. *Int Immunopharmacol.* 2020; 79:106112. doi: 10.1016/j.intimp.2019.106112.
14. Wang Thingholm, L.B.; Skiecevičienė, J.; Rausch, P. et al. Genome-wide association analysis identifies variation in Vitamin D receptor and other host factors influencing the gut microbiota. *Nat. Genet.* 2016;48(11): 1396–1406. doi: 10.1038/ng.3695.

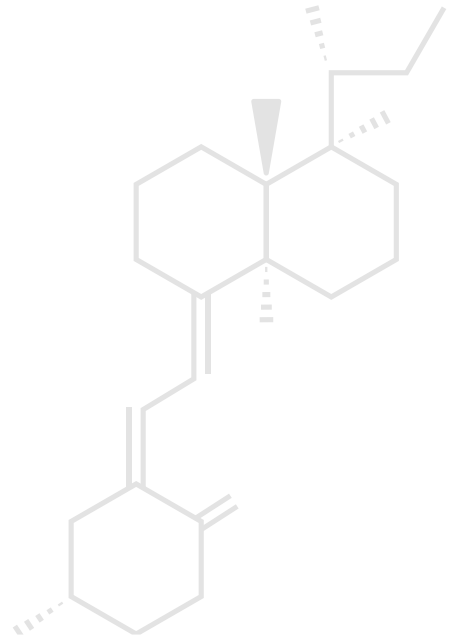


15. Sánchez A, Oliveri B, Mansur J.L, Fradinger E. Guía Práctica de la Federación Argentina de Sociedades de Endocrinología. Diagnóstico, Prevención y Tratamiento de la Hipovitaminosis D. *Rev Arg Endocrinol Metab.*2013;50(2):140-156. https://ri.conicet.gov.ar/bitstream/handle/11336/18672/CONICET_Digital_Nro.22447.pdf?sequence=1
16. Fletcher J, Swift A. Vitamin D screening in patients with inflammatory bowel disease *Gastrointestinal. Nursing.*2017;15(9):16-23
17. Gubatan J, Chou ND, Nielsen OH, Moss AC. Systematic review with meta-analysis: association of vitamin D status with clinical outcomes in adult patients with inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2019;50(11-12):1146-1158. doi: 10.1111/apt.15506.
18. Ham NS, Hwang SW, Oh EH, Kim J, Lee HS, Park SH, Yang DH, Ye BD, Byeon JS, Myung SJ, Yang SK. Influence of Severe Vitamin D Deficiency on the Clinical Course of Inflammatory Bowel Disease. *Dig Dis Sci.* 2021;66(2):587-596.
19. Yamada A, Komaki Y, Komaki F et al. The Correlation between Vitamin D Levels and the Risk of Postoperative Recurrence in Crohn's Disease. *Digestion* 2021;102:767-775.
20. Hizarcioglu-Gulsen H, Kaplan JL, Moran CJ et al. The Impact of Vitamin D on Response to Anti-tumor Necrosis Factor- α Therapy in Children with Inflammatory Bowel Disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2021 May 1;72(5): e125-e131. doi: 10.1097/MPG.0000000000003064.
21. Winter RW, Collins E, Cao B et al. Higher 25-hydroxyvitamin D levels are associated with greater odds of remission with anti-tumour necrosis factor- α medications among patients with inflammatory bowel diseases. *Aliment Pharmacol Ther.* 2017 Mar;45(5):653-659.
22. Ananthakrishnan AN, Cheng SC, Cai T et al. Association between reduced plasma 25-hydroxy vitamin D and increased risk of cancer in patients with inflammatory bowel diseases. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2014;12(5):821-7. doi: 10.1016/j.cgh.2013.10.011.
23. Chedid, V.G.; Kane, S.V. Bone Health in Patients with Inflammatory Bowel Diseases. *J. Clin. Densitom.* 2020, 23, 182–189.
24. Li J, Chen N, Wang D, Zhang J, Gong X. Efficacy of vitamin D in treatment of inflammatory bowel disease: A meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* 2018 Nov;97(46):e12662. doi: 10.1097/MD.00000000000012662.
25. Guzman-Prado Y, Samson O, Segal JP, Limdi JK, Hayee B. Vitamin D Therapy in Adults with Inflammatory Bowel Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Inflamm Bowel Dis.*2020,19;26(12):1819-1830.
26. Guo, Y.; Zhang, T.;Wang, Y.; Liu, R.; Chang,M.;Wang, X. Effects of oral vitamin D supplementation on inflammatory bowel disease: A systematic review and meta-analysis. *Food Funct.* 2021;12(17):7588–7606. doi: 10.1039/d1fo00613d.
27. Garg, M.; Rosella, O.; Rosella, G.;Wu, Y.; Lubel, J.S.; Gibson, P.R. Evaluation of a 12-week targeted vitamin D supplementation regimen in patients with active inflammatory bowel disease. *Clin. Nutr.* 2018;37(4):1375–1382 doi: 10.1016/j.clnu.2017.06.011.



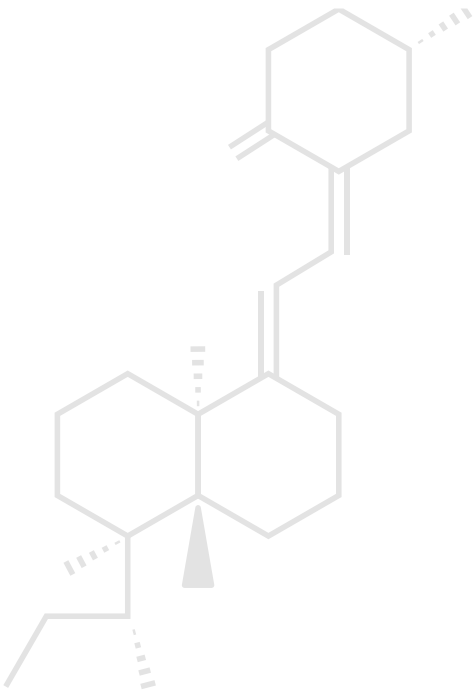
28. Raftery, T.; Martineau, A.R.; Greiller, C.L et al . Effects of vitamin D supplementation on intestinal permeability, cathelicidin and disease markers in Crohn's disease: Results from a randomized double-blind placebo-controlled study. *Un. Eur. Gastroenterol. J.* 2015;3(3):294–302. doi: 10.1177/2050640615572176.
29. Bendix M, Dige A, Jørgensen SP et al. Seven Weeks of High-Dose Vitamin D Treatment Reduces the Need for Infliximab Dose-Escalation and Decreases Inflammatory Markers in Crohn's Disease during One-Year Follow-Up. *Nutrients.*2021 Mar 26;13(4):1083. doi: 10.3390/nu13041083.
30. Giustina A, di Filippo L, Allora A et al. Vitamin D and malabsorptive gastrointestinal conditions: a bidirectional relationship? *Rev Endocr Metab Disord.* 2023;24(2):121-138 doi: 10.1007/s11154-023-09792-7.
31. Myint A, Sauk JS, Limketkai BN. The role of vitamin D in inflammatory bowel disease: a guide for clinical practice. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol.* 2020;14(7):539-552. doi: 10.1080/17474124.2020.1775580.





7. VITAMINA D Y SISTEMA INMUNE

Renato Guzmán
Karina Guzmán Roa
Gladys Roa



Renato Guzman
Karina Guzman Roa
Gladys Roa

Generalidades

Epidemiología

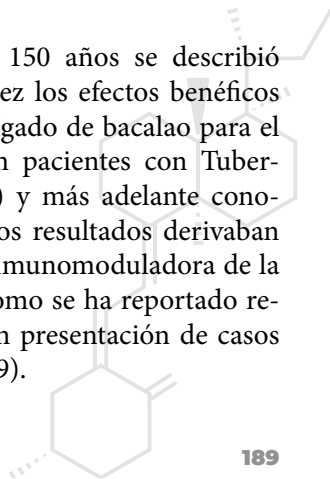
La vitamina D, mal llamada vitamina, es una verdadera hormona seco-esteroide con múltiples receptores en células y tejidos que convierten la 25 hidroxivitamin D a la forma activa 1-25 dihidroxivita D, (calcitriol) y ha permitido conocer más en detalle su funcionamiento en los seres humanos y cómo participa en procesos fisiológicos cardinales. (1-4).

Fue descubierta en 1920 y se supo prontamente que su deficiencia causaba raquitismo en niños y osteomalacia en adultos, y sus estudios inicialmente se centraron en su papel fundamental en el metabolismo esquelético al interactuar con el eje PTH, calcio, fósforo; pero posteriormente por su representación en diferentes tejidos se comenzó a estudiar sus acciones extra-esqueléticas y a comprender mejor sus acciones celulares que aún estamos descubrien-

do. (5-10). Los efectos pleiotrópicos de la vitamina D han sido un campo de investigación muy interesante que permite avizorar nuevas estrategias terapéuticas en enfermedades crónicas de naturaleza inflamatoria y autoinmune. Se conocen dos isoformas, la D2 y la D3, con propiedades y acciones distintas (11-13).

Se sabe recientemente que las acciones benéficas de la vitamina D en el cuerpo, obedecen a su interacción con sus receptores que se encuentran de manera ubicua en todo el organismo y que gracias a este proceso desencadena una serie de eventos a nivel celular, amplificando las acciones en el sistema inmune y generando acciones fisiológicas en los tejidos.

Hace más de 150 años se describió por primera vez los efectos benéficos de aceite de hígado de bacalao para el tratamiento en pacientes con Tuberculosis, (TBC) y más adelante conocimos que estos resultados derivaban de la acción inmunomoduladora de la vitamina D, como se ha reportado recientemente en presentación de casos clínicos. (14-19).



Las principales fuentes para el ser humano derivan de la exposición solar, (la “vitamina del Sol”), de la dieta y de los suplementos exógenos. La vitamina D con sus dos isoformas, la D2 que se forma a través de la exposición ultravioleta del ergosterol de las levaduras y la D3 a través de la exposición ultravioleta del 7-dehidrocolesterol de la lanolina. Las fuentes provenientes de la piel y de la dieta se metabolizan en el hígado a 25 hidroxivitamina D que determina el status de cada paciente; es considerada el barómetro de la vitamina D, luego se metaboliza en los riñones por la 25 OH vita D 1 alfa hidroxilasa y forma la 1-25 dihidroxi-Vita D. (Figura 1). Este último proceso es regulado por la Pth y los niveles de calcio y fósforo sérico. (20-22).

Funciona en el cuerpo a través de un mecanismo endocrino, (regulación de la absorción de calcio) y por un mecanismo autocrino, (facilitación en la expansión de genes) (23).

Para muchos investigadores, la deficiencia de vitamina D se define con niveles menores de 20ng/ml, (50nmol/l) de 25 hidroxivita D. Estos niveles se asocian de manera inversa con grados de Pth hasta llegar a 30-40ng/l, (75-100nmol/l). El transporte intestinal de calcio aumenta de un 40-65 % en mujeres cuando los valores de 25OH vita D se incrementan de 220-320ng/ML, (50-80nmol/l). Los niveles de 1-25 D son altamente regulados por hidroxilasas mitocondriales, ci-

tochromo P450C1 alfa (CYP27B1) y P450C24(CYP24) que catalizan la bioactivación y degradación de los metabolitos de la Vita D3.

Se calcula que un billón de personas en el mundo tiene hipovitaminosis D, lo que para algunos se ha considerado realmente una pandemia (10,14).

En Colombia hay varias publicaciones que evalúan la prevalencia de hipovitaminosis D y corroboran su existencia en población sana, y en mujeres posmenopáusicas; recientemente nuestro grupo de investigación en la clínica Corpas encontró una prevalencia alta de hipovitaminosis D en una población sana, (87 %) relacionándose cercanamente a una ingesta baja de calcio. (393mg/dl), resultados similares informados por otros autores en otras poblaciones (24-28).

Sin Vitamina D solo se absorbe el 10-15 % del calcio de la dieta y el 60 % del fósforo, con la participación de esta aumenta la absorción intestinal de calcio en un 30-40 % y del fósforo en un 80 %. Este concepto resalta la importancia de la relación estrecha entre vitamina D, calcio y fósforo y la homeostasis esquelética.

Acciones esqueléticas

Los efectos de la vitamina D en huesos son muy conocidos y no son materia de revisión en este capítulo, serán abordados en otro espacio del libro,

vale solo comentar que participa en conjunto con el calcio y la Pth para garantizar una adecuada homeostasis en el tejido esquelético y las acciones de estos elementos a nivel intestinal, renal y óseo garantizan adecuada mineralización.

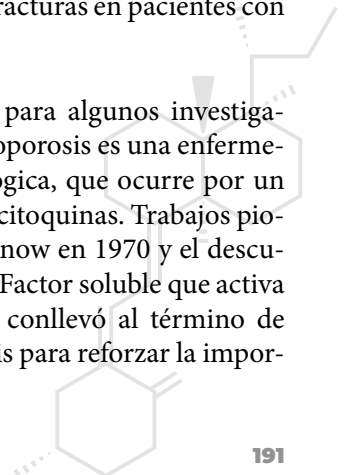
La vitamina D promueve la homeostasis del calcio y la salud ósea, aumenta la absorción intestinal del calcio, estimula la diferenciación osteoclástica y la reabsorción del calcio del hueso, además promueve la mineralización de la matriz del colágeno del hueso. (29-38). Recientemente se ha presentado en nuestro país un consenso de expertos sobre vitamina D que revisa en detalle el tema en general y en nuestro país. Se ha discutido la eficacia antifractura de la vitamina D, su papel en las células óseas como agente antirresortivo inhibiendo acciones en los osteoclastos y un probable, pero débil, efecto anabólico al estimular osteoblastos. (39)

Desde hace varios años se diseñó el estudio VITAL en los Estados Unidos y recientemente publica sus resultados que cuestiona fuertemente el efecto en la prevención del cáncer y de la enfermedad cardiovascular y un subgrupo analiza la acción antifractura de la vitamina D, informando resultados negativos referente a su acción antifractura, hallazgos que han sido reforzados por opiniones de estudiosos internacionales reconocidos en el tema, (40-45); sin embargo, hay algunos peros en la me-

todología del estudio, especialmente por tomar pacientes con niveles suficientes de vitamina D, lo cual probable explique los resultados negativos, pero nuestro pensamiento es que si actúa, modestamente, pero impacta la calidad del hueso y previene estas complicaciones especialmente en pacientes con déficit de la vitamina y debe ser adicionado a las terapéuticas activas contra la enfermedad; igualmente este comentario personal ha sido compartido por otros connotados investigadores en el mundo.

Por otro lado, la posibilidad de acción miotrópica en los músculos estriados esqueléticos, el aumento del tono y la disminución del riesgo de caída se considera un factor muy importante en su acción antifractura. Es bien reconocido el efecto en tono muscular en los pacientes. (46-51). Este concepto refuerza el claro pensamiento que una de las más importantes acciones de la vitamina D en la prevención de fracturas obedece a su acción en el músculo estriado esquelético al prevenir las caídas que son las causas más importantes de fracturas en pacientes con Osteoporosis.

Sin embargo, para algunos investigadores, la Osteoporosis es una enfermedad inmunológica, que ocurre por un Imbalance de citoquinas. Trabajos pioneros por Aranow en 1970 y el descubrimiento del Factor soluble que activa al osteoclasto conllevó al término de inmunoporosis para reforzar la impor-



tancia de los aspectos inmunológicos en la enfermedad. (52-56)

Acciones no esqueléticas

La riqueza de receptores para la vitamina D, (VDR) en nuestro cuerpo podría explicar lo que se ha conocido como acciones no esqueléticas de la vitamina D y su potencial beneficio en salud humana. Hay respuesta activa tisular a los efectos pluripotenciales de la misma, diferentes órganos como La médula ósea, el cerebro, el colon, glándulas mamarias, páncreas, piel, células malignas y del sistema inmune, expresan abundantemente estos receptores. Brevemente describiremos algunas de estas acciones en diferentes sistemas, (acciones no calcémicas) y nos centraremos en los aspectos inmunológicos de esta vitamina que hoy en día se considera más una hormona y se debe renombrar como Hormona D. Quiero resaltar que en este capítulo abordaremos brevemente sus acciones en otros sistemas porque el probable beneficio obedece a sus acciones a nivel celular, en el Sistema Inmune de los pacientes.

Vitamina D y Cáncer

Varias publicaciones han relacionado bajos niveles de vitamina D con cáncer de colon; especialmente, de próstata, de seno y riesgo de linfoma Hodking. La explicación probablemente reside en la producción local de 25 OH vita D 1 alfa hidroxilasa y la posibilidad

de tener un efecto in situ antiproliferativo, apoptótico y antiangiogénico que se pierde en los tejidos en estados carenciales. Tiene acciones sobre la proliferación y diferenciación celular. Los estudios en cáncer colorrectal han demostrado disminución de la mortalidad, menor progresión y mayor sobre-vida. (Probablemente afecta el microambiente tisular y sensibiliza las células neoplásicas para la acción de los agentes quimioterapéuticos). Es probable que tengan una acción de memoria y refuerzo en los linfocitos favoreciendo sus acciones líticas anti-tumorales.

En cáncer de mama se ha demostrado inhibición de aromataasa a través de la vía de las prostaglandinas, lo cual puede producir apoptosis, efectos antiangiogénicos y disminución en el riesgo de invasividad. Algunos investigadores postulan que la dosis de vitamina D para pacientes con cáncer deben ser más altas, de 2000 a 6000 UI por día (14, 57-64).

Tenemos ya los datos del gran estudio terminado en los EE UU, VITAL study, que evalúa, entre otras, las acciones de la vitamina D y los ácidos marinos Omega 3 en más de 26 000 personas por 5 años y sus beneficios en riesgo cardiovascular y cáncer. Los resultados no fueron los esperados, pero hay algunas críticas en la población estudio seleccionada, especialmente por no considerar diferenciación en aquellos pacientes referentes a su status de Vi-

tamina D previo, o sea antes de iniciar el estudio, lo cual dificulta de alguna manera sacar conclusiones veraces y definitivas. Sin embargo, subanálisis de este gran estudio revela que a 5 años los suplementos de vitamina D redujeron la incidencia de cáncer avanzado, (metastásico o fatal) especialmente en pacientes sin sobrepeso. (64).

Vitamina D y Endocrinopatías

Se ha asociado el desarrollo de Diabetes mellitus tipo 1 con estados de hipovitaminosis D, probablemente los mecanismos ocurran por mayor resistencia a la insulina, disminución en la producción de insulina y presencia del síndrome metabólico. Igualmente se ha descrito una relación entre hipovitaminosis D y mayor riesgo en el desarrollo de DMNID (Diabetes mellitus No Insulinodependiente). Hay varias publicaciones interesantes por sus acciones en el Sistema Inmune y probable efecto benéfico en el desarrollo de Diabetes Mellitus. (65-72). Recientemente Pittas et al., en un estudio muy interesante, publica las bondades de suplemento de vitamina D en pacientes con pre-Diabetes y riesgo de desarrollar DMNID, logra una reducción de un 15 % con una disminución absoluta a los tres años de 3.3 %. (72).

Vitamina D y enfermedad cardiovascular

Se ha encontrado asociación de déficit de Vitamina D con Hipertensión

Arterial Sistémica (HTA) y riesgo cardiovascular. Por otra parte, se ha descrito mayor aparición de insuficiencia cardíaca congestiva y biomarcadores presentes para inflamación como PCR e IL-10. También se ha relacionado mayor prevalencia de síndrome metabólico, insulino-resistencia y complicaciones cardiovasculares. Algunos autores consideran que la vitamina D se expresa a nivel endotelial a través del 1 alfa hidroxilasa. Así también podría afectar el metabolismo lipídico reduciendo los niveles de apolipoproteína A1 y se sabe que la 1,25 hidroxivitamina D es un potente regulador de la producción renal de renina. Desde el punto de vista inmunológico se considera la enfermedad coronaria como una enfermedad inflamatoria y la vitamina D junto a otras moléculas podría tener un efecto modulador al incidir en el proceso denominado Esferocitosis, donde el cambio de fenotipo del monocito Macrófago de Tipo I a tipo 2, puede afectar el desarrollo preliminar de la placa aterogénica y prevenir el desarrollo de enfermedad cardiovascular isquémica. Probablemente la vitamina D trabaje en este mecanismo; (73-75) este concepto se ha aplicado recientemente en otras enfermedades inflamatorias como el asma bronquial y la aterosclerosis. (76,77).

Vitamina D y la piel:

Desde las épocas de Heródoto en la antigua Grecia y de Glisson en el siglo XVII se conoce la fuente solar de la vi-

tamina D y el espectro de radiación ultravioleta, (250-330nm) que en 15 a 20 minutos de exposición produce hasta 250gr de vitamina D. (10 000 IU). Su precursor 7-dehidrocolesterol en la epidermis basal, en los queratinocitos suprabasales y en los fibroblastos de la dermis lo convierten en previtamina D3. Este sistema, considerado hoy como el órgano más extenso del cuerpo, es único en el sentido de que no solo es fuente de vitamina D, sino que responde a su metabolito activo. La vitamina D regula los procesos de diferenciación cutánea por expresar involucrina, transglutaminasa, loricrina y filarina y actúa como agente antiproliferativo. Es así que, regula la producción de glicoceramidasa que participan en las funciones de barrera de la piel y tienen acciones antimicrobianas. Inducen TLR2 y CD14 que inician la respuesta inmune en la piel y generan CYP27B1 que produce calcitrolina. También inhibe la proliferación celular y estimula su diferenciación. (78-80).

La asociación de hipovitaminosis D con enfermedades dermatológicas es bien conocida e incluyen tumores malignos de la de piel, acné, vitiligo, dermatitis tópica y psoriasis. En esta última las acciones antiproliferativas de la vitamina D podrían tener un efecto terapéutico al igual que la modulación de citoquinas proinflamatorias y se ha utilizado tratamientos tópicos con calcitriol que disminuyen defensinas humanas como HBD2 y 3, IL 17^a, IL-17F e IL-8.(81-83). En Psoriasis se ha

relacionado los bajos niveles de la vitamina D con la duración y la severidad de la enfermedad, encontrándose niveles serios siete veces más bajos que la población control (84).

Vitamina D y misceláneas.

Se describe una relación entre hipovitaminosis D, cuadros de depresión y esquizofrenia, al parecer la vitamina D mejora la actividad transcripcional cerebral y participa en el desarrollo del cerebro y en el mantenimiento de la función mental a través de la vida. Se ha hablado del eje cerebro/hueso/intestino que modula a través de neurotransmisores a nivel cerebral la absorción intestinal del calcio por acciones de receptores de triptófano, cannabis y vitamina D y donde la Serotonina podría convertirse en un marcador de metabolismo óseo que sería cuantificable (14,85-89).

Por otro lado, la funcionalidad respiratoria mejora con adecuados niveles de Vitamina D y los pacientes tienen menor riesgo de infecciones respiratorias. Cuando el raquitismo era epidemia, los niños morían de infecciones respiratorias y se conoce el papel del calcitriol en la inmunidad innata. Desde hace años se sabe que la coterapia con vitamina D coadyuva al éxito en el tratamiento convencional de la Tuberculosis (TBC) por mejorar la función fagocítica de los macrófagos. Su uso para TBC inició antes del advenimiento de la quimioterapia antituberculosa

donde se promovía la exposición prolongada al sol como tratamiento fundamental “sanatorio” y el uso del aceite de hígado de bacalao. Los macrófagos reconocen LPS a través del TLR y se producen péptidos con actividad bactericida como la caltecilidina y la beta defensina 4 y colocalizan la bacteria y la destruyen (14,90,91).

Sabemos que la superficie del tracto respiratorio es muy grande, aproximadamente mide 70 metros cuadrados, y las células del epitelio alveolar, los macrófagos y las células detriticas expresan CYP27B1, el cual produce 1-25 OH vitamina D, que desempeña un papel defensivo importante de primera línea contra los patógenos que colonizan la vía aérea. Por otro lado, se ha descrito asociación entre bajos niveles de vitamina D y epidemias de influenza, casos frecuentes de vaginosis bacterianas en infecciones por VIH.

Lo anterior se explicará por las acciones benéficas de la vitamina D en el sistema inmune y sin importantes acciones pleiotrópicas. (92-95). Estudios de infecciones respiratorias en niños de Mongolia y más recientemente con riesgo de TBC no mostró beneficios en reducir el riesgo de la infección en pacientes que recibieron suplementos, pero aquellos con cifras muy bajas de 25 OH Vita D si mostraron efectos preventivos. (96,97).

Mas recientemente, con la Pandemia del COVID-19, se describió una aso-

ciación interesante entre severidad de la infección por el coronavirus y niveles de vitamina D; por un lado los pacientes con hipovitaminosis D se infectaban más fácilmente y el pronóstico era peor, con COVID severo y alto riesgo de morbi-mortalidad.

Existen muchas publicaciones recientes sobre este tópico que resaltan la importancia de los niveles serios de la vitamina D en pacientes infectados por el beta coronavirus, y como en aquellos con adecuados valores la respuesta inmune es más efectiva y se complican menos, describiendo menores admisiones a UCI de 4.5 % vs 21 % y menor mortalidad de 4.7 % vs 15.9 %. Los investigadores recomiendan tratar las deficiencias prontamente y suplementar temprano a los pacientes con la infección. (98-100).

Acciones en el Sistema Inmune

Immunopatogenia y correlación con enfermedades autoinmunes.

Se ha hablado mucho en los últimos años de los aspectos inmunológicos de la Osteoporosis y la importancia del Sistema Inmune en su génesis. Tanto que para algunos investigadores se habla de Inmunoporosis. (Término bastante descriptivo). Para los Inmunólogos la mejor definición de la Osteoporosis es que esta ocurre por un imbalance de citoquinas. Son muchos los factores que participan en su génesis, pero indudablemente la vitamina

D juega un rol muy importante en su desarrollo, no solamente por su papel en el metabolismo fósforo-cálcico sino por su acción en el sistema inmune. Lo anterior ha resaltado la importancia de la vitamina D en enfermedades diferentes a la Osteoporosis como aquellas de compromiso articular inflamatorio. (101-108)

La vitamina D trabaja en la Inmunidad Innata, a nivel de los monocitos, macrófagos y células dentífricas y en la inmunidad adaptativa. La acción inmunológica de la Vitamina D obedece a su interacción con su receptor en las células inmunes especialmente en los linfocitos T y macrófagos. Se encuentran en sus más altas concentraciones en células inmunes inmaduras del timo y en los linfocitos CD8 maduros.

También actúa en los linfocitos B y en células presentadoras de antígenos. Es probable que ejerza un papel inmunosupresor por estimular la producción del TGF beta y la IL-4, las cuales suprimen la actividad inflamatoria de los linfocitos T. Se ha visto en modelos animales que la 1,25 dihidroxi vitamina D3 previene o suprime la inducción experimental en animales de modelos de reumatoidea, encefalomiелitis autoinmune, Lupus, Diabetes tipo 1 y enfermedad inflamatoria intestinal.

La vitamina D modula la respuesta inmune innata y adaptativa por actuar de una forma autocrina. Tiene acciones genómicas, son medidas por la interacción con VDR, forman un

complejo con Receptores de Retinoides, (RXR) y regulan de esta manera la expresión de genes y otras no genómicas, activando moléculas de señales como fosfolipasa A y C, fosfatidilinositol 3 kinasa y generación de segundos mensajeros como calcio, AMP cíclico, Proteínas Activadoras de Mitógenos (MAP). (109-112)

Desde el punto de vista clínico se ha encontrado que estados deficitarios de vitamina D predisponen a infecciones y a diátesis autoinmune. (Se ha descrito mayor riesgo de Lupus eritematosos sistémico y desarrollo de enfermedad autoinmune definida en aquellos casos indiferenciados, como se ha descrito frecuentemente en pacientes con esclerosis múltiple). Sus acciones mantienen la tolerancia y promueven inmunidad protectora. (113-15).

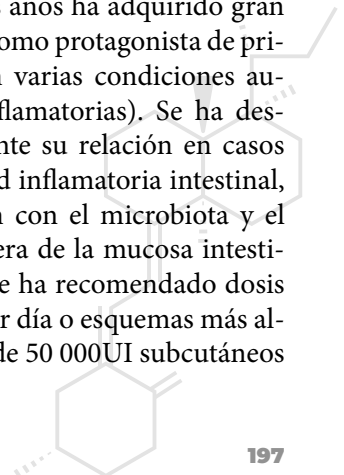
A nivel del linfocito B inhibe su proliferación y bloquea su diferenciación y producción de inmunoglobulinas. Tiene reconocidos receptores en estas células. En Linfocitos T suprime su proliferación y desvía el fenotipo de Th1 a Th2, afecta la maduración de las células T e inhibe la expresión del fenotipo Th17 y facilita la producción y regulación de las Tregs, lo cual redundará en producción disminuida de IL-17 e IL-21 y aumento en la producción de IL-10. Es así que estimula las vías de señales para el IFN tipo I. Estas acciones han demostrado un potencial beneficio en el status esquelético y en el manejo de la Osteoporosis. (116-18).

Actúa sobre monocitos y células dendríticas, inhibe la producción de IL-1, IL-6, IL-8, IL-12 y TNF alfa. Inhibe la diferenciación y maduración de las células dendríticas y preserva un fenotipo inmaduro que tiene expresión disminuida de MHC Clase II, moléculas coestimuladoras e IL-12. Esta acción sobre las células dendríticas es muy importante porque facilita la tolerancia inmune y previene el desarrollo de autoinmunidad. Siendo así, tiene otras acciones inmunomoduladoras importantes como Inhibe NF- κ B, p38, MAPK. Inhibe activación del NLRP 3, inhibe activación caspasa 1. Inhibe la diferenciación de las células dendríticas y la activación de los linfocitos (119). Es importante comentar que las acciones inmunomoduladoras de la vitamina D cambian, de acuerdo a si prevalece Vita D2 o Vita D3, pues esta última es la que tiene una acción más eficaz sobre el Sistema Inmune y estimula la expresión y firma de genes para el INF tipo I y II que son críticas para la respuesta inmunes contra las bacterias y los virus (120).

Existen abundantes ejemplos que demuestran que las enfermedades autoinmunes y sus fenómenos celulares corrigen y mejoran con la adecuada suplencia de vitamina D, se ha visto en pacientes con Lupus y alteraciones en los linfocitos B y en la expresión de la firma de Interferón, en las células T en pacientes con Esclerosis múltiple, a nivel del monocitos y la inducción de citoquinas proinflamatorias en pacientes

con Diabetes tipo 1. En enfermedades autoinmunes inflamatorias la vitamina D ha demostrado acciones inmunomoduladoras directas e indirectas que trabajan sobre la respuesta inmune innata y adaptativa. Últimamente la 1,25 dihidroxi vita D3 ha demostrado acciones antiinflamatorias al regular la biosíntesis de prostaglandinas a través de NF κ B y afectar la producción de citoquinas proinflamatorias. Recientemente se ha visto que este elemento regula la expresión de genes para péptidos antimicrobianos como hCAP-18/LL 37 que participan como factor transcripcional en las acciones de la vitamina D (121-24).

Estudios muy recientes corroboran que la administración de 1,25 dihidroxivitamina D3 reducen la expresión de marcadores de Th 17 y sus citoquinas proinflamatorias como la IL-17 y en interferón gama, generan la expansión de CD25hi, además regula la expresión de CTLA-4 y Foxp3. Esto explicaría su probable utilidad terapéutica en enfermedades inflamatorias autoinmunes asociadas a IL-17. (citoquina que en los últimos años ha adquirido gran importancia como protagonista de primera línea en varias condiciones autoinmunes inflamatorias). Se ha descrito igualmente su relación en casos de enfermedad inflamatoria intestinal, su interacción con el microbiota y el papel de barrera de la mucosa intestinal; en estas se ha recomendado dosis de 2000 UI por día o esquemas más altos con dosis de 50 000UI subcutáneos



semanal. De manera interesante se ha visto en estas patologías correlación de los niveles séricos de Vita con el uso de la Terapia Biológica (TB), esta modula sus niveles y a su vez la vitamina D aumenta la eficacia de la TB, fenómeno que se ha observado con los agentes inhibidores del factor de necrosis tumoral (125,126).

La relación de bajos niveles de vitamina D e infecciones es bien conocida, un cofactor clave, la calcitriol, juega un papel importante. Se produce menos en mujeres y actúa evitando el efecto soporífico en el Sistema Inmune. La vitamina D se sintetiza de manera intracrina en el macrófago y la célula detritica y genera 1.25 OH vita D, que a través de la calcitriol activa al macrófago, disminuye el hierro intracelular via hepcidina, aumenta la autofagia e induce una respuesta a través de los TREGS con acciones inmunotolerágenas. (127-130).

Recientemente se publica un estudio interesante que relaciona suplementos de vitamina D y menor riesgo del desarrollo de demencia, hasta un 40 %, especialmente en mujeres con status normal cognitivo y no portadores de APOE 4. (131); lo cual resalta las diferentes relaciones encontradas entre distintas condiciones clínicas y los niveles serios de esta vitamina.

La hipovitaminosis D es prevalente en enfermedades autoinmunes. Es tan importante su papel en nuestro cuer-

po que sus bajos niveles son asociados con mala salud y riesgo en general de mortalidad.

Hay varias publicaciones en la literatura que relacionan hipovitaminosis D con enfermedades autoinmunes reumáticas inflamatorias como se ha descrito en miopatías inflamatorias autoinmunes, Artritis Reumatoidea y Lupus Eritematoso Sistémico. (50 % de los pacientes) (132). Las concentraciones séricas de 25OH vita D3 son más de mil veces más altas que su metabolito activo. Los estudios en animales han demostrado un papel inhibitorio sobre fenómenos de autoinmunidad a través de una acción supresiva sobre Th17.

Se piensa que la corrección de estos estados carenciales serían coadyuvantes importantes y en Lupus la tendencia actual es utilizar cada vez menos el uso de los glucocorticoides; se sabe que han sido piedra angular del tratamiento y que las dosis altas se han utilizado por muchos años, pero mas recientemente se ha visto que el índice de daño es mayor en pacientes con Lupus que han recibido crónicamente los esteroides y en dosis más altas, la tendencia es usarlos cada vez menos y se ha fortalecido el concepto de otros tratamientos, quizás más importantes, como la obligatoriedad de usar antimaláricos por sus acciones en diferentes órganos y la reducción en el riesgo cardiovascular y las complicaciones trombóticas, el uso de inmunosupresores donde ha tomado gran auge el Micofenolato Mofetil

(MMF), el uso de biológicos y la coadministración de suplementos de vitamina D. Se ha relacionado actividad del Lupus con hipovitaminosis D y uno de nuestros grupos de investigación en la Fundación Universitaria Juan N. Corpas está corriendo un protocolo al respecto y ya ha generado unos reportes preliminares muy interesantes. Igualmente, publicaciones recientes en nuestro grupo de investigación en la Universidad ha encontrado relación entre actividad lúpica, alto puntaje del SLEDAI 2K y nefritis en pacientes con hipovitaminosis D. (133-37).

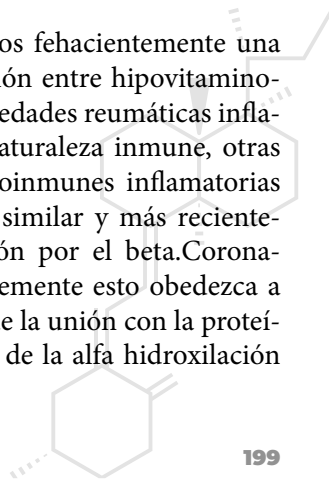
Probablemente se requieran más estudios diseñados específicamente para abordar de manera más precisa esta relación y demostrar si efectivamente se pueden manipular las enfermedades autoinmunes con suplencia de vitamina D. Es un tema candente como el que nos recuerda el mito, hablando de Osteoporosis, del probable factor deletéreo de los suplementos de calcio y el riesgo cardiovascular en pacientes con Osteoporosis y el valor real de los suplementos lácteos en salud humana recientemente revisados (138- 140).

Queremos resaltar que el concepto clásico de la vitamina D como un elemento importante en salud ósea y en los aspectos nutricionales de los seres humanos ha cambiado, afortunadamente, porque hoy conocemos mejor sus acciones biológicas y han permitido entender su rol principal en una serie de condiciones patológicas tan va-

riadas donde el denominador común pareciera residir en sus acciones a nivel del sistema inmune. Publicaciones recientes han tratado de menguar la importancia de la vitamina D en salud humana (141).

Se ha considerado que es una pandemia global dar vitamina D a todos los pacientes, como si fuera una panacea y la curación de todos los males, y que este concepto se debe abandonar, dejándonos a los clínicos con la idea de ¿To D or not to D?; sin embargo, la experiencia, el estudio, el seguimiento metódico y preciso a nuestros pacientes, la observación clínica diaria de estos, su evolución clínica y los resultados a los tratamientos aunados a un profundo y cuidadoso estudio del tema, nos permite concluir que los niveles de vitamina D marcan claramente en qué pacientes su administración podría tener un impacto importante en su salud y enfermedad y que sus acciones tisulares son francamente inmunomoduladores y de beneficio en aquellos casos en los que se encuentre indicado su suplencia.

Hoy conocemos fehacientemente una fuerte asociación entre hipovitaminosis D y enfermedades reumáticas inflamatorias de naturaleza inmune, otras patologías autoinmunes inflamatorias de naturaleza similar y más recientemente infección por el beta. Coronavirus. Probablemente esto obedezca a disminución de la unión con la proteína o aumento de la alfa hidroxilación

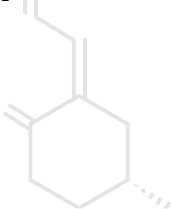


de la 25 hidroxivita D. Esta asociación se ha visto frecuentemente y tiene una base fisiopatológica, pero son conceptos que deben validarse en estudios grandes, serios, bien diseñados, con gran número de pacientes y con objetivos y desenlaces específicos.

El estudio CARMA con 2 234 pacientes que incluyó patologías variadas como Artritis Reumatoidea, Artritis Psoriásica y Espondilitis anquilosante reveló una diferencia del 40-41 % en el riesgo de estas patologías en pacientes con bajos niveles de vitamina D comparados con población normal. (142). Y más recientemente, un análisis del VITAL study que evaluó 25 871 pacientes seguidos durante 5.3 años, encontró una reducción en desarrollo de enfermedades autoinmunes en un 22 % en aquellos que recibieron Vita D y un 15 % en los que recibieron ácidos grasos Omega 3, lo cual ha generado gran expectativa y requiere ser replicado probablemente en otros grupos etarios y poblaciones para aclarar mejor su posible utilidad y el impacto en salud que tendría (143,144). El tema de Suplencia de vitamina D y eficacia antifractura está claramente demostrado cuando hay muy bajos niveles de 25 OH Vita D, entre 12-20ng por ml y se incrementa la Pth, (145,146), y en el VITAL Study desafortunadamente los pacientes seleccionados tenían bajo riesgo de fractura (147,148). Por otro lado, los probables efectos en el sistema

inmune como agente inmunomodulador y la reducción importante en los riesgos de infecciones en pacientes con severa hipovitaminosis D y progresión de ciertos cánceres avanzados justifica su *screening* y probable suplencia en estos pacientes (149-151). Sin embargo la controversia está latente sobre medir niveles séricos rutinariamente a todas las personas y los presuntos beneficios de su suplemento, especialmente en prevención de fracturas, incidencia de infecciones, cáncer o enfermedades autoinmunes (152-154); pero nosotros decantamos al día de hoy para solicitar los niveles de vitamina D en aquellos casos en que nuestro criterio clínico lo indique y suplementarla sin ningún cuestionamiento en aquellos estados carenciales.

Las enfermedades que tratamos en nuestra área son crónicas, de naturaleza inflamatoria, de base autoinmune, donde participan muchos factores que determinan al final su pronóstico, lo cual ha generado un cambio de actitud positivo en el enfoque y abordaje de estos pacientes y ha modificado completamente la noción que la vitamina D solo es importante para el hueso, realmente es un actor de primera línea en el fascinante campo de la Osteoimmunología y sabemos claramente que no es una simple vitamina sino mas bien, es una verdadera hormona: La Hormona D.



Referencias

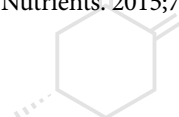
1. Holick MF. Resurrection of vitamin D deficiency and rickets. *J Clin Invest.* 2006;116(8):2062-72. DOI: 10.1172/JCI29449
2. Dusso AS, Brown AJ, Slatopolsky E. Vitamin D. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2005;289:F8-28.
3. Holick MF. High prevalence of vitamin D inadequacy and implications for health. *Mayo Clin Proc.* 2006;81(3):353-73. doi: 10.4065/81.3.353
4. Guzmán RA. Osteoporosis: Inmunología de la enfermedad, aspectos celulares, moleculares y genéticos. *Rev Colomb Menop.* 2003;9:317-28
5. Norman A., Collins ED. Vitamin D receptor structure, expression, and non-genomic effects. In Bilezikian JP, et al. *Principles on Bone Biology.* 1th Ed. San Diego: Academic Press; 1996. 419-34.
6. Cristakos S. Vitamin D gene regulation. In Bilezikian JP, et al. *Principles on Bone Biology.* 1th Ed. San Diego: Academic Press; 1996. 435-46.
7. Holick MF. Photobiology and non-calcemic actions of vitamin D. In Bilezikian JP, et al. *Principles on Bone Biology.* 1th Ed. San Diego: Academic Press; 1996. 447-60.
8. Reid IR. Clinical aspects of the use of vitamin D and its metabolites. In Orwoll ES., et al. *Osteoporosis. Pathophysiology and clinical managements.* 1th Ed. Totowa New Jersey: Human Press; 2003.293-308.
9. Guzmán RA. Vitamina D Y Sistema Inmune. En García J., Guzmán RA., Buitrago W., et al. *Inmunología: Conceptos básicos y farmacología.* 1th Ed. Bogotá: FEDICOR; 2019.177-84.
10. Guzmán RA., Guzmán K., Roa G. Calcio y osteoporosis. ¿Cuánto es cierto? En Vásquez-Awad D., Ramirez J. *Osteoporosis: Mitos y realidades.* 1th Ed. Bogotá: ACOMM;2021.437-80.
11. Hii CS., Ferrante A. The non-genomic actions of Vitamin D. *Nutrients* 2016;2 march.
12. Gröber U., Reichrath J., Holick MF. Live longer with vitamin D? *Nutrients.* 2015;7(3):1871-80. doi: 10.3390/nu7031871
13. Manson JE., Bassuk SS. Vitamin D research and clinical practice: at a crossroads. *JAMA.* 2015;313(13):1311-12. doi: 10.1001/jama.2015.1353
14. Holick MF. Vitamin D Deficiency. *N Engl J Med.* 2007;357(2):266-81. doi: 10.1007/s11154-017-9424-1
15. William CJB. Cod liver in Phthisis. *London J Med.* 1849;1:1-18. doi:10.1136/bmj.s2-1.1.1
16. Guzmán RA. Osteoporosis: Impacto de una antiquísima enfermedad. *Rev Colomb Reumatol* 2000;7:177-80.
17. Hewison M. An update on vitamin D and human immunity. *Clin Endocrinol.* 2012;76(3):315-25. doi: 10.1111/j.1365-2265.2011.04261.x
18. Chun RF., Liu PT., Modlin RL., et al. Impact of vitamin D on immune functions: Lessons learned from genome-wide analysis. *Front Physiol* 2014;5:151-57. doi: 10.3389/fphys.2014.00151
19. Al'jaberi FAH., et al. Reduced Vitamin-D induced cathelicidin production and killing of mycobacterium tuberculosis in macrophages from a patient with a non-functional vitamin D receptor: a case report. *Front Immunol.*2022;13: 1038960 doi.org-10.3389-fimmu.2022.1038960.
20. Bischoff-Ferrari HA., Giovannucci E., Willet WC., et al. Estimation of optimal serum concentrations of 25-hydroxyvitamin D for multiple health outcomes. *Am J Clin. Nutr.* 2006;84(1):18-28. doi: 10.1093/ajcn/84.1.18.
21. Thomas KK., Lloyd-Jones DM., Thadani RL., et al. Hypovitaminosis D

- in medical inpatients. *N Engl J Med.* 1998;338(12):777-83. doi: 10.1056/NEJM199803193381201
22. Heaney RP, Dowell MS, Hale CA, et al. Calcium absorption varies within the reference range for serum 25-hydroxyvitamin D. *J Am Coll Nutr.* 2003;22(2):142-46.
 23. Dawson-Hughes B, Heaney RP, Holick MF, et al. Estimates of optimal vitamin D status. *Osteoporos Int.* 2005;16(7):713-16. doi: 10.1007/s00198-005-1867-7
 24. Molina JF, Molina J, Escobar JA, et al. Niveles de 25 hidroxivitamina D y su correlación clínica con diferentes variables metabólicas y cardiovasculares en una población de mujeres postmenopáusicas. *Acta Med Colomb.* 2011;36:18-23.
 25. Gonzáles D, Zuñiga C, Katah W. Insuficiencia de vitamina D en pacientes adultos con baja masa ósea y osteoporosis en la Fundación Santa Fe de Bogotá 2008-2009. *Rev Colomb Reumatol.* 2012;17:212-18.
 26. Rosero O, Rueda V, Ospina JM. Masa ósea reducida e hipovitaminosis D en mujeres postmenopáusicas con baja masa ósea en Villavicencio 2012-13. *Arch Med Manizales.* 2015;15(1):46-56. DOI:10.30554/archmed.15.1.676.2015
 27. Guzmán RA, Teherán A, Piñeros LG, et al. Consumo de calcio en una población universitaria, correlación con Vitamina D y DMO. *Cuarzo: in press*;2023.
 28. Tangpricha V, Pearce EN, Chen TC, et al. Vitamin D insufficiency among free-living healthy young adults. *Am J Med.* 2002;112(8):659-62. doi: 10.1016/s0002-9343(02)01091-4.
 29. McDermott MT. Metabolic bone disease. West SG. In *Rheumatology secrets.* 3th Ed. Philadelphia: Elsevier Mosby; 2015: 393-399.
 30. Guzmán RA. Nutrición y tejido óseo. Calcio elemental. En Iglesias A. *Historia de la Vitamina D.* Barranquilla: Universidad Simón Bolívar, 2008;425-40
 31. Dawson Hughes. Calcium and Vitamin D. In Rosen CJ. *Primer on the metabolic bone diseases and disorders of mineral metabolism.* 8th Ed., Ames, Iowa: ASBMR, Wiley Blackwell; 2013.403-07.
 32. Guzmán RA. Nutrición y tejido óseo. Calcio elemental. *Rev. CES Med* 2006;20:65-75.
 33. Heaney RP. Vitamin D in health and disease. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2008;3(5):1535-41. doi: 10.2215/CJN.01160308
 34. Sánchez A. Vitamina D. Actualización. En Vásquez D, Guzmán RA. *Osteoporosis: Enfoque clínico y tratamiento.* 2th Ed. Bogotá: Ed. Kimpres; 2012:496-527.
 35. Molina JF, Betancur JF, Guzmán RA. Prevención y tratamiento de la Osteoporosis. En Vélez A, et al. *Reumatología.* 7th Ed. Medellín; CIB; 2012.971-84.
 36. Guzmán RA. Calcio. En Vásquez D, Guzmán RA. *Osteoporosis: Enfoque clínico y tratamiento.* 2th Ed. Bogotá: Ed. Kimpres; 2012.466-95.
 37. Bikle D, Adams JS, Cristakos S. Vitamin D: Production, metabolism, mechanism of action, and clinical requirements. In Rosen CJ. *Primer on the metabolic bone diseases and disorders of mineral metabolism.* 8th Ed, Ames, Iowa: ASBMR, Wiley Blackwell; 2013.235-48.
 38. Navarra S, Torralba TP. The musculoskeletal system and bone metabolism. Wallace DJ, et al. In *Dubois, Lupus erythematosus and related syndromes.* 8th Ed. Philadelphia: Elsevier Saunders. 2013.333-40.

39. Vázquez-Awad D., Guzmán RA., Cano C., et al. Vitamina D. Consenso Colombiano de expertos. *Med.* 2017;39(2):140-157. <https://doaj.org/article/bb522e36d2804ec0b42478bd-5d24c3e9>
40. Manson JA., Bassuk SS., Lee FM., et al. VITAL study: rational and design of a long randomized clinical trial of vitamin D and marine omega 3 fatty acid supplements for the presence of cancer and cardiovascular disease. *Contemp Clin Trials.* 2012;33:159-71.
41. Manson JE., Cook NR., Lee IM., et al. Vitamin D supplements and prevention of cancer and cardiovascular disease. *N Engl J Med.* 2019;380(1):33-44. doi: 10.1056/NEJMoa1809944
42. Manson JE., Cook NR., Lee IM., et al. Marine n-3 fatty acids and prevention of cardiovascular disease and cancer. *N Engl J Med.* 2019;380:23-32. DOI: 10.1056/NEJMoa1811403
43. Keaney JF., Rosen CJ. VITAL signs for dietary supplementation to prevent cancer and heart disease. *N Engl J Med.* 2019;380:912-93. doi: 10.1056/NEJMe1814933.
44. Leboff MS., Chou SH., Ratliff KA., et al. Supplemental Vitamin D and incident fractures in midlife and older adults. *N Engl J Med.* 2022;387(4):299-309. doi: 10.1056/NEJMoa2202106.
45. Cummings SR., Rosen CJ. VITAL Findings. A decisive verdict. *N Engl J Med.* 2022;387:368-70.
46. Pfeifer M., Begerow B., Minne WH. Vitamin D and muscle function. *Osteoporosis Int* 2002;13:187-94.
47. Plotnikoff GA., Quigley JM. Prevalence of severe hypovitaminosis D in patients with persistent, nonspecific musculoskeletal pain. *Mayo Clin Proc.* 2003;78:1463-70.
48. Broe KE., Chen TC., Weinberg J., et al. 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;55:234-39.
49. Nagpal S., Na S., Rathnachalam R. Noncalcemic actions of vitamin D receptor ligands. *Endocr Rev* 2005;26(5):662-87. doi: 10.1210/er.2004-0002.
50. Bischoff-Ferrari HA., Dawson-Hughes B., Willet WC., et al. Effect of Vitamin D on falls: a meta-analysis. *JAMA.* 2004;291(16):1999-206. doi: 10.1001/jama.291.16.1999
51. Guzmán RA. Aspectos inmunológicos y hueso. *Inmunopatogenia, inmunogenética. Rev Colomb Osteol Metab Miner* 2003;2:514-19.
52. Aranow C. Vitamin D and the immune system. *J Investig Med.* 2011;59(6):881-86. doi: 10.2310/JIM.0b013e31821b8755.
53. Wei R., Cristakos S. Mechanisms underlying the regulation of innate and adaptive immunity by vitamin D. *Nutrients.* 2015;7(10):8251-8260. doi: 10.3390/nu7105392.
54. Lin Z., Li W. The roles of vitamin D and its analogs in inflammatory diseases. *Curr Top Med Chem.* 2016;16:1242-61.
55. Svensson D., Nebel D., Nilsson BO. Vitamin D3 modulates the innate immune response through regulation of the hCAP-18/LL37 gene expression and cytokine production. *Inflamm Res* 2016;65(3):25-32.
56. Guzmán RA. Inmunología y hueso. En Vázquez D., Guzmán RA. *Osteoporosis: Enfoque clínico y tratamiento.* 2th Ed. Bogotá: Ed Kimpres; 2012.186-205.
57. Lappe JM., Traver-Gustafson D., Davies K., et al. Vitamin D and calcium supplementation reduces cancer risk:

- results of a randomized trial. *Am J Clin Nutr.* 2007;85:1586-91.
58. Holick MF. Vitamin D: importance in the prevention of cancer, type 1 diabetes, heart disease and osteoporosis. *Am J Clin Nutr.* 2004;79(3):362-71. doi: 10.1093/ajcn/79.3.362
 59. Garland CF., Garland FC., Gorham ED., et al. The role of vitamin D in cancer prevention. *Am J Public Health* 2006;96:252-61.
 60. Holick MF. Calcium plus vitamin D and the risk of colorectal cancer. *N Engl J Med.* 2006;354(21):2287-88. doi: 10.1056/NEJMc060753.
 61. Giovannucci E., Liu Y., Rimm EB., et al. Prospective study of predictors of vitamin D status and cancer incidence and mortality in men. *J Natl Cancer Inst* 2006;98(7):451-59. doi: 10.1093/jnci/djj101.
 62. Mantell DJ., Owens PE., Bundred NJ., et al. 1 alpha,25 dihydroxyvitamin D₃ inhibits angiogenesis in vitro and in vivo. *Circ Res.* 2000;87(3):214-20. doi: 10.1161/01.res.87.3.214.
 63. Mason JA., Mayne ST., Clinton SK., et al. Vitamin D and the prevention of cancer. *N Engl J Med.* 2011;364:1492-500.
 64. Chandler PD., Chen WY., Ajala ON., et al. Vitamin D₃ supplements on development of advanced cancer: A Secondary Analysis of the VITAL Randomized Clinical Trial. *JAMA. Netw Open* 2020;3(11). e2025850. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2020.25850.
 65. Holick MF. Functions of vitamin D: importance for prevention of common cancers, type 1 diabetes and heart disease. In Burckhardt P., et al. *Nutritional aspects of osteoporosis.* 2th Ed. Amsterdam: Elsevier Academic Press, 2004. 181-202.
 66. Pittas AH., Dawson-Hughes B., Li T., et al. Vitamin D and calcium intake in relation to type 2 diabetes. In women. *Diabetes Care* 2006;29:650-56.
 67. Hyppönen E., Läärä E., Reunanen A., et al. Intake of vitamin D and risk of type 1 diabetes: a birth cohort study. *Lancet* 2001;358(9292):1500-03. doi: 10.1016/S0140-6736(01)06580-1.
 68. Cantorna MT., Zhu Y., Froicu M., et al. Vitamin D status, 1,25-dihydroxyvitamin D₃, and the immune system. *Am J Clin Nutr.* 2004;80;suppl 6:1717S-1720S.
 69. Deluca HF., Cantorna MT. Vitamin D: its role and uses in immunology. *FASEB.* 2001;15:2579-85.
 70. Pitas AG., Dawson-Hughes B., Sheehan P., et al. Vitamin D supplementation and prevention of Type 2 Diabetes. et al. *N Engl J Med.* 2019;381(6):520-30. doi: 10.1056/NEJMoa1900906. Epub 2019 Jun 7.
 71. Wexler DJ. D2d. No defuse against Diabetes. *N Engl J Med.* 2019;381:581-82.
 72. Pittas AG., Kawahara T., Jorde R., et al. Vitamin D and risk for type 2 diabetes in people with pre diabetes: A Systematic Review and Meta-analysis of Individual Participant Data From 3 Randomized Clinical Trials. *Ann Intern Med.* 2023;176(3):355-363. doi: org/10.7326/M22-3018.
 73. Zitterman A., Schleithoff SS., Tenderich B., et al. Low vitamin D status: a contributing factor in the pathogenesis of congestive heart failure? *J Am Coll Cardiol.* 2003;41:105-12.
 74. Zittermann A. Vitamin D and disease prevention with special reference to cardiovascular disease. *Prog Biophys Mol Biol.* 2006;92(5):39-48.
 75. Durup D., Jorgensen HL., Cristensen J., et al. A reverse J shaped association between serum 25 hydroxyvitamin D and cardiovascular disease mortality. The CopD study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015;100(6):2339-46. doi: 10.1210/jc.2014-4551.

76. Godson C. Balancing the effects of leukotrienes in asthma. *N Engl J Med* 2020;382:1472-75.
77. Vergallo R., Crea F. Atherosclerotic plaque healing. *N Engl J Med*. 2020;383(9):846-57. doi: 10.1056/NEJMra2000317.
78. Holick MF. Clinical efficacy of 1,25-dihydroxyvitamin D, and its analogues in the treatment of psoriasis. *Retinoids*. 1998;14:12-17.
79. Kragballe K., Barnes L., Hamberg KJ., et al. Calcipotriol cream with or without concurrent topical corticosteroid in psoriasis: tolerability and efficacy. *Br J Dermatol*. 1998;139:649-54.
80. Penna G., Roncari A., Armuchastegui S., et al. Expression of the inhibitory receptor ILT3 on dendritic cells is dispensable for induction of CD4Foxp3+ regulatory cells by 1,25 dihydroxyvitamin D 3. *Blood*. 2005;106(10):3490-97. doi: 10.1182/blood-2005-05-2044.
81. Ponsonby AL., McMichael A., van der Mei I. Ultraviolet radiation and autoimmune disease: insight from epidemiological research. *Toxicology*. 2002;181:71-78. doi: 10.1016/s0300-483x(02)00257-3
82. Mostafa WZ., Hegazy RA. Vitamin D and the skin focus on a complex relationship a review. *J Adv Res*. 2015;6:793-804.
83. Stanescu AMA., Siomescu AA., Diaconu CC. Oral Vitamin D therapy in patients with psoriasis. *Nutrients*. 2021;13(1):163. doi: 10.3390/nu13010163.
84. Bhat GH., Guldin S., Prasad G. Vitamin D status in psoriasis: impact and clinical correlations. *BMC Nutrition*. 2022;8(3):115.
85. Cannell JJ., Grant WB., Holick MF., et al. Vitamin D and inflammation. *Joint Bone Spine*. 2010;77(6):552-7. doi: 10.1016/j.jbspin.2010.09.018.
86. Grant WB., Wimalawansa SJ., Holick MF., et al. Emphasizing the health benefits of vitamin D for those with neurodevelopmental disorders and intellectual disabilities. *Nutrients*. 2015;7:1538-64.
87. Rosen CJ. Serotonin rising. The bone, brain, bowel connection. *N Engl J Med*. 2009;360:957-59.
88. Michelson D., Strata's C., Hill L., et al. Bone mineral density in women with depression. *N Engl J Med*. 1996;335:1176-81.
89. Liu PT., Stenger S., Li H., et al. Toll-like receptor triggering of a vitamin-mediated human antimicrobial response. *Science*. 2006;311(5768):1770-73. doi: 10.1126/science.1123933.
90. Nursyam EW., Amin Z., Rumende CM. The effects of vitamin D as supplementary treatment in patients with moderately advanced tuberculosis lesion. *Acta Med Indones*. 2006;38(1):3-5.
91. Martineau AR., Wilkinson RJ., Wilkison KA., et al. A single dose of vitamin D enhances immunity to mycobacteria. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007;176(2):208-13. doi: 10.1164/rccm.200701-007OC.
92. Aventell A., Cook JA., MacLerman GG., et al. Vitamin D supplementation to prevent infections: a sub-study of a randomised placebo-controlled trial in older people (RECORD trial, ISRCTN 51647438). *Age Ageing*. 2007;36(5):574-77. doi: 10.1093/ageing/afm091.
93. Cutolo M., Pizzorni S., Sully VD., et al. Further emergent evidence for the vitamin D endocrine system involvement in autoimmune rheumatic disease risk and prognosis. *Ann Rheum Dis*. 2012;72(4):473-5 doi: 10.1136/annrheumdis-2012-202538.
94. Kroner JD., Sommer A., Fabri M., et al. Vitamin D every day to keep the infection away? *Nutrients*. 2015;7:4170-88.



95. Greiller CL., Martineau AR. Modulation of the immune response to respiratory viruses by vitamin D. *Nutrients* 2015;7:4240-70.
96. Ganmaa D., Uyanga B., Zhou X., et al. Vitamin D supplements for prevention of tuberculosis and disease. *N Engl J Med.* 2020;383(5):359-68.
97. Camargo CA Jr., Ganmaa D., Frazier AL., et al. Randomized trial of Vitamin D supplementation and risk of acute respiratory infection in Mongolia. *Pediatrics.* 2012;130(3):e561-67. doi: 10.1542/peds.2011-3029.
98. Bishop EL., Iamailova A., Dimeloe s., et al. Vitamin D and immune regulation: Antibacterial, Antiviral, Anti-inflammatory. *JBMR2020*;5:e10405.
99. Gibbons JB., Norton EC., Gibbons r., et al. Association between vitamin D supplementation and COVID 19 infection and mortality. *Sci Rep.* 2022;12(1): 19397. doi: 10.1038/s41598-022-24053-4
100. Bui L., Zhu Z., Bellon A., et al. Vitamin D regulation of the immune system and its implications for COVID 19: a mini review. *SAGE Open Med.* 2021;9:10.1177/2050312121104073. doi: 10.1177/2050312121104073.
101. Cutolo M. Further emergent evidence for the vitamin D endocrine system involvement in autoimmune rheumatic diseases: risk and prognosis. *Ann Rheum Dis.* 2013;72:473-75.
102. Mcalindon TE., Felson DT., Zhang Y., et al. Relation of dietary intake and serum levels of vitamin D to progression of osteoarthritis of the knee among participants in the Framingham study. *Ann Intern Med.* 1996;125(7):353-59.
103. Merlino LA., Curtis J., Milkus TR., et al. Vitamin D intake is inversely associated with rheumatoid arthritis: results from the Iowa women's health study. *Arthritis Rheum* 2004;50:72-77.
104. Azali P., Helmers SB., Kuckom I., et al. Low serum levels of vitamin D in idiopathic inflammatory myopathies. *Ann Rheum Dis.* 2013;72(4):512-16. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-201849.
105. Manolagas SC., Jilka RL. Bone marrow, cytokines and bone remodeling. Emerging insights into the pathophysiology of osteoporosis. *N Engl J Med.* 1995;332(5):305-11. doi: 10.1056/NEJM199502023320506.
106. Guzmán RA. Osteoporosis y enfermedad osteoarticular. En Vásquez D., Guzmán RA. Osteoporosis: Enfoque clínico y tratamiento. 2th Ed., Bogotá: Ed Kimpres;, 2012.349-379.
107. Zold E., et al. Vitamin D deficiency in undifferentiated connective tissue disease. *Arthritis Res Ther.* 2008;10:R123-27.
108. Honig S., Rajapakse CS., Chang G. Current treatment approaches to Osteoporosis. 2013. *Bull Hosp Joint Dis.* 2013;71:184-88.
109. Peters A., Lee Y., Kuchroo VK. The many faces of Th17 cells. *Curr Opin Immunol.* 2011;23(6):702-06. doi: 10.1016/j.coi.2011.08.007.
110. Joschi S., Pantalena LC., Liu XK., et al. 1,25 dihydroxyvitamin D ameliorates Th 17 autoimmunity via transcriptional modulation of Interleukin 17A. *Mol Cell Biol.* 2011;31(12):3563-69.
111. Ding C., Wilding JP., Bing C. 1,25 dihydroxyvitamin D3 protects against macrophage-induced activation of NFkB and MAPK signaling and chemokine release in human adipocytes. *PLoS ONE.* 2013;8(4):e61707. doi: 10.1371/journal.pone.0061707. Print 2013.
112. Chen Y., Kong J., Sun T., et al 1,25 dihydroxyvitamin D3 promotes negative feedback regulation of TLR signaling via targeting microRNA-155-SOCS1 in macrophages. *J Immunol,* 2013;190:3687-95.

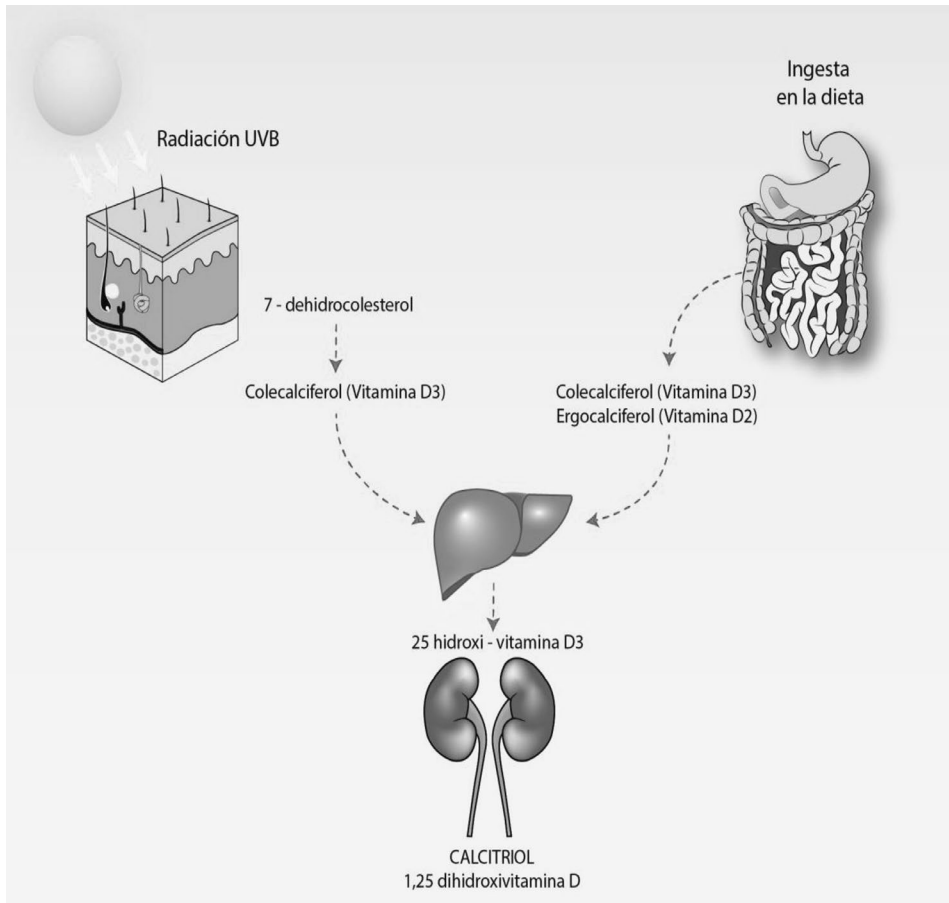
113. Kamen D., Aranow C. Vitamin D is systemic lupus erythematosus. *Curr Opin Rheumatol*, 2008;20:532-37.
114. Munger KL., Zhang SM., O'Reilly E., et al. Vitamin D intake and incidence of multiple sclerosis. *Neurology*. 2004;62(1):60-65. doi: 10.1212/01.wnl.0000101723.79681.38.
115. Munger KL., Levin LI., Hollis BW., et al. Serum 25-hydroxyvitamin levels and risk of multiple sclerosis. *JAMA* 2006;296:2832-38.
116. Fawaz L., Mrad MF., Kazan JM., et al. Comparative effect of 25OHD3 and 1,25OH Vita D3 on Th17 cell differentiation. *Clin Immunol*. 2016;166-67:59-71.
117. Coury F., Peyruchaud O., Machuca-Gayet I. Osteoimmunology of bone loss in inflammatory rheumatic diseases. *Front Immunol* 2019;10:679. doi: 10.3389/fimmu.2019.00679.
118. Dupuis ML., Pagano MT., Ortona E., et al. The role of Vitamin D in autoimmune diseases: could sex make the difference? *Biol Sex Differ*. 2021;12(1):12. doi: 10.1186/s13293-021-00358-3.
119. Joschi S., Pantalena LC., Liu XK., et al. 1,25-dihydroxyvitamin D(3) ameliorates Th17 autoimmunity via transcriptional modulation of interleukin-17A. *Mol Cell Biol*. 2011;31(17):3563-69. doi: 10.1128/MCB.05020-11.
120. Durrant LR., Bucca G., Hesketh A., et al. Vitamins D2 and d3 have overlapping but different effects on the human immune system revealed through analysis of the blood transcriptome. *Front Immunol* 2022;13:790444. doi: 10.3389/fimmu.2022.790444.
121. Alele J., Kamen D. The importance of inflammation and vitamin D status in systemic lupus erythematosus. *Autoimmun Rev*. 2010;9(3):137-39. doi: 10.1016/j.autrev.2009.05.001.
122. Merrill JT. Lupus nephritis: a proposition for the mixed martial arts. *ACR Review course*. Syllabus, 2015, San Francisco CA, November.
123. Magro R., Saliba C., Borg A., et al. Vitamin DS supplementation in SLE: relationship to disease activity, fatigue and the interferon signature gene expression. *BMC Rheumatology*. 2021;5(1):53. doi: 10.1186/s41927-021-00223-1.
124. Scheet G. Reframing Immune-Mediated Inflammatory Diseases through signature cytokine hubs. *N Engl J Med*. 2021;385:628-39.
125. Giannini S., Giusti A., Minucia S., et al. The immunologic profile of Vitamin D and its role in different mediated diseases: An expert opinion. *Nutrients* 2022;14(3):73. doi: 10.3390/nu14030473.
126. Wu Z., Deng LD. The role of Vitamin D in immune system and inflammatory bowel disease. *J Inflamm Res*. 2022;15:3167-85. doi: 10.2147/JIR.S363840.
127. Ao T., Kikuta J., Ishill M. The effects of Vitamin D on immune system and inflammatory diseases. *Biomolecules* 2021;11(11):1624. doi: 10.3390/biom11111624.
128. Bikle DD. Vitamin D regulation of immune function. *Curr Osteoporosis Rep* 2022; 20:186-93.
129. Nogues X., Ovejero D., Pineda-Moncusí M., et al. Calcifediol treatment and COVID 19-related outcomes. *J Clin Endocrinol Metab*. 2021;106(10):E4017-27. doi: 10.1210/clinem/dgab405.
130. Sanlier N., Guney-Coskum MV. Vitamin D, the immune system and its relationship with diseases. *Egypt Red Ass Gas*. 2022;70:39.
131. Grahremani M., Smith EE., Cheng HY., et al. Vitamin D supplementation and incident dementia: Effects of sex,

- APOE, and baseline cognitive status. *Alzheimer's Dement (Amst)*. 2023;15(1) :e12404. doi: 10.1002/dad2.12404.
132. Gravallesse EM., Firestein GS. Rheumatoid Arthritis. *N Engl J Med* 2023
 133. Guzmán RA., Piñeros LG., Teheran A., et al. Hypovitaminosis D and calcium intake of adult population in Bogota. (DICAVID). *Ann Rheum Dis*. 2016;75;suppl 2;1175:ABO 795.
 134. Guzmán RA., Piñeros LG., Teheran A., et al. Calcium intake of adult population in Bogota and association with hypovitaminosis D. Next step: the same analysis in 100 patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2016;suppl:Poster session. 9;217.
 135. Nguyen S. Is vitamin D a wonder Pill. *Harvard Magazine* 2015/may-june.
 136. Cai T., Zhao J., Yang Y., et al. Hydroxychloroquine use reduces mortality risk in SLE: A systematic review meta-analysis of cohort studies. *Lupus* 2022;31(14):1714-25. doi: 10.1177/09612033221129774.
 137. Zucchi D., Elefante E., Schiliro D., et al. One year in review 2022; Systemic Lupus Erythematosus. *Clin Expert Rheumatol*. 2022;40:4-14.
 138. Jorde R., Grimnes G. Vitamin D and health: the need for more randomized controlled trials. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2015;148:269-74.
 139. Guzmán RA., Guzmán K., Roa G. Calcio: Dilema terapéutico. Conceptos recientes. Utilidad clínica en Osteoporosis. ¿Sirve? Riesgo cardiovascular. ¿Es real? En Vásquez-Awad D., Palacios S. Osteoporosis en Menopausia. 1th Ed, Bogotá 2016.
 140. Willet WC., Ludwig DS. Milk and health. *N Engl J Med* 2020;382:644-54.
 141. Manson JE., Brannon PM., Rosen CJ., et al. Vitamin D Deficiency. is there really a pandemic? *N Engl J Med*. 2016;375:1817-20.
 142. Ustruticoechea-Arana A. Martín-Martínez A., Castañeda J., et al. Vitamin D deficiency in chronic inflammatory rheumatic diseases: results of cardiovascular in Rheumatology [CARMA] study. *Arthritis Res Ther* 2015;17(1):211. doi: 10.1186/s13075-015-0704-4.
 143. Hahn J., Cook NR., Alexander EK., et al. Vitamin D and marine omega 3 fatty acid supplementation and incident autoimmune diseases: VITAL randomized controlled trial. *BMJ* 2022;376:e066452.
 144. Costenbader KH. Vitamin D and fish oil supplements and risk of autoimmune disease. *BMJ* 2022;376:o243.
 145. Kahwati LC., LeBlanc E., Weber RP., et al. Screening for Vitamin D deficiency in adults: updated evidence report and systematic review for the US preventive services task force. *JAMA* 2021;325(14):1443-63. doi: 10.1001/jama.2020.26498.
 146. Bloom JM. Vitamin D and incidence fractures. *N Engl J Med* 2022;387:1625-28.
 147. Cromer S., Tsai JN., Burnett-Bowie SAM., et al. Vitamin D and incidence fractures. *N Engl J Med*. 2022;387:1625-28.
 148. Cauley JA., Crandall C. The WHI: a landmark resource for skeletal research since 1992. *J Bone Miner Res*. 2020;35(5):845-60. doi: 10.1002/jbmr.4026
 149. Martineau AR., Jolliffe DA., Hooper RL., et al. Vitamin D supplementation to prevent acute respiratory tract infections: systematic review and meta-analysis of individual participant data. *BMJ* 2017;356:i6583-i6588.
 150. Fakeri R. Vitamin D and incident fractures, *N Engl J Med*. 2022;387:1625-28.
 151. Rosen R. Vitamin D and incident fractures. *N Engl J Med*. 2022;387(17):1625-28. doi: 10.1056/NEJMc2211434.

152. Leboff MS., Chou SH., Manson JE. Vitamin D and incident fractures. *N Engl J Med.* 2022;387:1625-28.
153. Camargo CA., Sluyter J., Stewart AJ., et al. Effect of monthly high-dose vitamin D supplementation on acute respiratory infections in older adults: a randomized, controlled trial. *Coin Infect Dis.* 2020;71:311-17.
154. Rose CJ., Cummings S. Vitamin D and incident fractures. *N Engl J Med.* 2022;387(17):1625-28. doi: 10.1056/NEJMc2211434.

Anexos

Gráfica 1.
Metabolismo de la Vitamina D

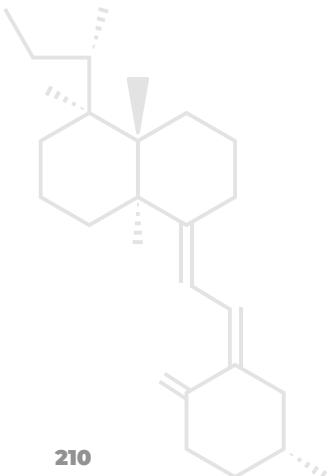


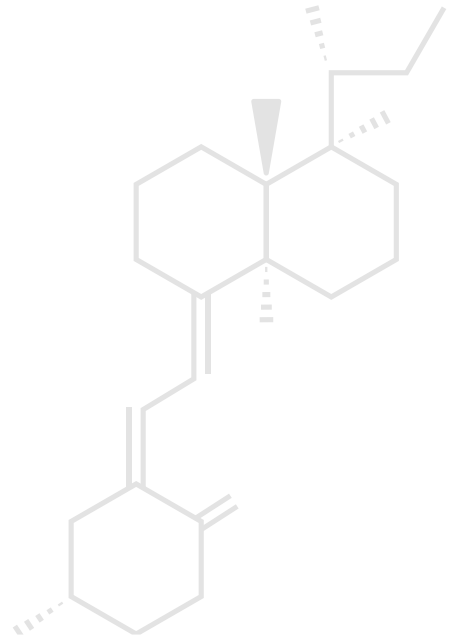
Fuente: DR William Buitrago. *FUJNC Marzo, 2023. Bogotá.*

Tabla 1.
Agentes terapéuticos y riesgo cardiovascular

Medicamento	Efecto cardiovascular	Eficacia en hueso
Calcio	Controversial, probablemente neutro	Sí
Vitamina D	Probablemente positivo	Sí
Bisfosfonatos	Probablemente positivo	Sí
Estrógenos (TRH)	Riesgos de trombogenicidad	Sí
Sales de estroncio	Negativo (IAM, ACV)	Sí
Odanacatib	Negativo (IAM, ACV)	Sí
PTH (fragmentos peptídicos)	Neutro	Sí
Denosumab	Neutro	Sí
Romosozumab	Negativo (IAM, ACV)	Sí
Jakinibs	Dudoso (positivo, pero probable trombogenicidad)	Sí (probable)
Estatinas	Positivo	Sí
Betabloqueadores	Positivo	Sí
Terapia biológica (antiTNF, antiIL-6, anti-IL17)	Probablemente positivo	Sí (probable)

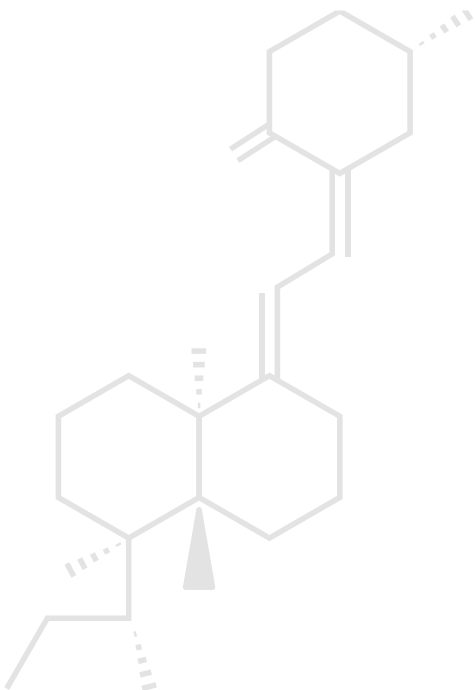
Fuente: Guzmán R, Guzmán K, Roa G., 2021, con permiso del Autor.





8. EFECTO DE LA VITAMINA D EN EL HUESO

Daniel Sálica



Daniel Sálica

Introducción

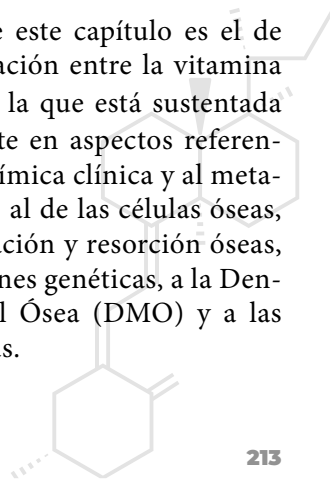
La vitamina D ejerce una gran variedad de acciones en el organismo, entre las que se resalta las funciones esenciales sobre la homeostasis ósea, de acuerdo con cúmulo de evidencias que desde el pasado al presente se disponen. El hueso es un órgano dinámico y multifuncional que está regulado por diferentes factores. Entre estos y de un modo destacado la vitamina D, la que, directa e indirectamente actúa sobre el mantenimiento de la estructura ósea.

El esqueleto está destinado entre otras funciones, a posibilitar el movimiento y la protección de órganos vitales, así como a proveer células madre, factores de crecimiento y rápidamente de minerales esenciales en el organismo (1). En embriones humanos, los centros de osificación primarios de los huesos endocondrales, tales como vértebras y huesos largos, aparecen antes de finalizar el primer trimestre de gestación y la mineralización de los tejidos es-

queléticos se hace evidente alrededor del tercer trimestre (2). El hueso desde sus inicios y durante todo su vida, experimenta una actividad constante, mediante procesos de modelado durante el crecimiento y *a posteriori*, de remodelado óseo, el que ocurre durante toda su vida y está destinado para renovar y reparar áreas dañadas o críticas, mediante resorción y formación de los huesos.

En estos procesos participan las células óseas, las que interactúan con numerosos factores, entre ellos la vitamina D, de cuyo balance o imbalance resultarán estados de normalidad o de patología como la osteoporosis, entre otras tantas (3,4,5).

El objetivo de este capítulo es el de centrar la relación entre la vitamina D y el hueso, la que está sustentada principalmente en aspectos referentes a su bioquímica clínica y al metabolismo óseo, al de las células óseas, al de la formación y resorción óseas, a las alteraciones genéticas, a la Densidad Mineral Ósea (DMO) y a las fracturas óseas.



Vitamina D: Bioquímica Clínica y Metabolismo Óseo

La vitamina D, que está regulada e influenciada por complejos factores biológicos y ambientales, tiene un papel importante en el desarrollo y en el mantenimiento de la salud ósea. Tanto es así, que su deficiencia es responsable de la mayoría de los casos de raquitismo y de osteomalacia, pudiendo agravar, además, la osteoporosis senil y la osteodistrofia renal (6,7,8,9,10). A modo de subrayar la gravedad de esta situación, hay que considerar a la deficiencia de vitamina D como un problema de salud mundial, por su elevada prevalencia y consecuencias (11,12,13).

La vitamina D, está presente en casi todos los organismos vivos y constituye una de las hormonas más antiguas en la historia de la evolución de la vida en el planeta (14). La vitamina D fue descrita como tal porque se puede adquirir a través de la dieta, pero el concepto de hormona esteroidea, añadida hace unas décadas, se ajusta más a la realidad y está sostenida por sus acciones sistémicas y las que la relacionan con el hueso, sobre el que actúa de modo directo e indirecto (15).

La historia del descubrimiento de la vitamina D, está estrechamente relacionada con sus efectos óseos. Se remonta alrededor de comienzos del

siglo pasado cuando tras más de 200 años de estudios para dilucidar la etiología del raquitismo y la osteomalacia, los investigadores pudieron establecer el papel de la luz solar y posteriormente el papel nutricional que tenían en la etiofisiopatogenia de estas enfermedades e identificaron las estructuras químicas de las vitaminas D2 y D3 (16,17). La fortificación de la leche con vitamina D desde 1930, redujo significativamente el raquitismo en el mundo (18,6,19). Todo ello fue importante para ir acumulando evidencias de los efectos de la vitamina D en el hueso.

La vitamina D es una importante hormona esteroide cuya fuente natural principal constituye su síntesis en la piel por estímulo solar mediante sus rayos ultravioletas tipo B (280-320 nm), pero también puede provenir de la dieta (en especial la vitamina D3 y menos la vitamina D2) sobre todo de alimentos como los lácteos, aceites de pescado y pescados grasos, entre otros (20). Numerosos metabolitos de vitamina D circulantes integran el metaboloma de vitamina D (21), el que independientemente de la fuente de origen, pasa por una primera hidroxilación en los hepatocitos a través de la enzima 25-hidroxilasa (CYP2R1) para producir la 25-hidroxivitamina D o 25(OH)D o calcidiol o calcifediol, el que en el túbulo proximal renal y por acción de la enzima 1 α -hidroxilasa (CYP27B1), se convierte en el 1,25(OH)2D3 o calci-

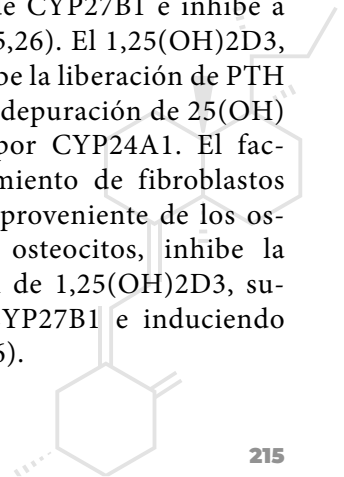
tríol, que representa la hormona completamente activa. Más del 99 % de la vitamina D, circula unida a proteínas séricas transportadoras de vitamina D (DBP) (fundamentalmente la globulina fijadora de vitamina D o VDBG) (22,23,24). El 1,25(OH)2D3, estimula la 24-hidroxilasa (CYP24A1), que activa su catabolismo y también el del calcidiol, produciendo mediante la hidroxilación en la posición C-24, la 24,25-dihidroxitamina D o 24,25(OH)2D, considerado el principal producto del aclaramiento de la vitamina D (25,26,27). La enzima CYP24A1, que está presente también en las células óseas, se expresa especialmente tras la unión de 1,25(OH)2D3 al VDR (28,29).

El 1,25(OH)2D3 y el 25(OH)D pueden activar el receptor nuclear canónico de vitamina D o VDR, el que conforma un complejo con su receptor retinoico X (RXR), con el que se unen al elemento de respuesta a la vitamina D (VDRE) en el ADN y regular así la expresión génica de numerosos genes, como también las células óseas (30). El VDR, es un polipéptido de 50 000 Da cuyo gen se encuentra ubicado en el cromosoma 12, el cual se encuentra también en hueso, intestino, riñón y cartílago, tejidos estos, muy relacionados con el metabolismo óseo (29). La afinidad por el VDR del 1,25(OH)2D3, es mil veces superior a la del 25(OH)D, mientras que el 1,25(OH)2D3, tiene menor afinidad por las proteínas transportadoras sé-

ricas DBP, a la inversa de lo que sucede con el 25(OH)D, lo que facilita la captación nuclear del 1,25(OH)2D3 y permanecer más tiempo en sangre al 25(OH)D (31).

El 1,25(OH)2D3 ejerce un papel esencial en la homeostasis del calcio y fósforo, fundamentalmente mediante la actividad genómica de VDR. No obstante, puede ejercer rápidas acciones no genómicas por intermedio de su receptor PDIA3, que es una proteína disulfuro isomerasa miembro 3 de la familia A, localizada en la membrana celular (32), lo que regula la actividad de canales iónicos como los de cloruro y calcio, así como quinasas y fosfatasas, entre otras acciones poco conocidas (32,33,34,35). Las células del esqueleto, osteoblastos, osteocitos, osteoclastos y condrocitos, expresan el receptor VDR y las enzimas relacionadas con la vitamina D, habiéndose demostrado en todas ellas, efectos directos de 25(OH)D y 1,25(OH)2D3 (15).

La parathormona (PTH) promueve la producción de CYP27B1 e inhibe a CYP24A1 (25,26). El 1,25(OH)2D3, a su vez, inhibe la liberación de PTH y estimula la depuración de 25(OH)D mediada por CYP24A1. El factor de crecimiento de fibroblastos 23 (FGF23), proveniente de los osteoblastos y osteocitos, inhibe la síntesis renal de 1,25(OH)2D3, suprimiendo CYP27B1 e induciendo CYP24A1 (36).



En el organismo el esqueleto representa, el reservorio de calcio más importante y el sitio en el que si es necesario, mediante el incremento de la resorción ósea puede mantener la concentración sérica de calcio. La homeostasis del calcio está regulada principalmente por la PTH, el 1,25(OH)2D3 y la calcitonina. La disminución de la calcemia, estimula la liberación de PTH, la que incrementa la reabsorción tubular renal de calcio y la resorción ósea. La PTH además activa el paso metabólico de 25(OH)D a 1,25(OH)2D3, que incrementa la absorción intestinal de calcio y por acción directa sobre el hueso incrementa su resorción e inhibe la mineralización (37,38). En situaciones de déficit vitamínico D, se altera la homeostasis del calcio, lo que puede incrementar la resorción ósea para mejorar los niveles de calcio extracelular y todo ello puede comprometer la salud ósea en calidad y cantidad ósea.

El fósforo, por su parte, es un nutriente indispensable para numerosos procesos biológicos y juega un papel importante en la mineralización del esqueleto. La deficiencia o exceso de fosfato puede tener un impacto negativo en el metabolismo óseo y en otros sistemas orgánicos. El equilibrio de fosfato se alcanza mediante el flujo de entrada y salida a través del huesos, intestino, riñones y tejidos blandos, lo que involucra múltiples cotransportadores de sodio/fosfato (Na⁺/Pi), así como la regulación por parte de varias hormonas y factores como la vitamina D

y el FGF23 (39,40). En respuesta a la deficiencia de fosfato en la dieta y a la hipofosfatemia, se incrementa la síntesis de 1,25(OH)2D3, por estímulo de la expresión de CYP27B1 renal, independientemente de la PTH (41,42), lo cual aumenta de modo activo la absorción intestinal de fosfatos. La restricción de fosfato, disminuye la expresión y actividad de CYP24A1, reduciendo así la degradación del 1,25(OH)2D3 (43,44). Por su parte, la mayor concentración de fosfatos en la dieta o de incrementos de fosfatemia, provoca aumentos del FGF23 y de CYP24A1, con reducción de CYP27B1 y estos dos últimos disminuyen a su vez los niveles de 1,25(OH)2D3 (45). Las acciones de la vitamina D sobre la reabsorción renal de calcio, la absorción intestinal de calcio y de fósforo, así como sobre la producción de la hormona paratiroidea, influyen indirectamente en el hueso.

Vitamina D y Células Óseas

En el esqueleto, la vitamina D, ejerce efectos directos a través de las células óseas, como los osteoblastos, osteocitos, osteoclastos y condrocitos (46,47).

Osteoblastos

Los osteoblastos derivan de células estromales mesenquimales y pueden posteriormente convertirse en células de revestimiento cubriendo la superficie del hueso, o permanecer como osteocitos en la matriz extracelular misma, o por apoptosis tener la muerte

celular programada. El 1,25(OH)2D3, influye desde sus orígenes en todas las etapas que atraviesa el osteoblasto (15), encontrándose suficientes evidencias sobre la acción del 1,25(OH)2D3 que estimula la diferenciación, la proliferación, la inhibición o que induce la apoptosis de los osteoblastos, así como sobre la mineralización de la matriz ósea (48,49,50,51,52,53). En relación con la diferenciación osteoblástica, bajo la acción de la vitamina D, antes o durante la mineralización, participan numerosos genes, los cuales difieren según el momento de la mineralización (54,55,56).

En los osteoblastos humanos, además del VDR, se identificó el PDIA3, otro receptor específico del 1,25(OH)2D3, que también tiene influencias en el metabolismo del hueso, pero que las ejerce a través de acciones no genómicas de la 1,25(OH)2D3 (57,58). La presencia de estos receptores, así como de CYP27B1 y CYP24A1, en la estirpe osteoblástica, evidencian que la vitamina D ejerce acciones directas sobre el metabolismo óseo (59,49,60).

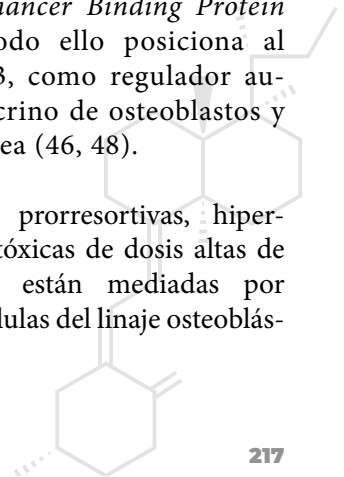
La acción del 1,25(OH)2D3 sobre los osteoblastos, no es igual en todas estas células; hay diferencias según el sitio en el que se encuentren, ya sea hueso intramembranoso o endocondral, así como en el periostio o la médula ósea en el hueso cortical (61,62,63,64).

La expresión del VDR en los osteoblastos es regulada además del

1,25(OH)2D3, por otras hormonas o factores como la PTH, los glucocorticoides, el factor de crecimiento epidérmico y el factor de crecimiento transformante- β (65,53,66). Estos VDR pueden modular la respuesta en osteoblastos al 1,25(OH)2D3, según las composiciones del medio extracelular estén marcados por la presencia de hormona de crecimiento, factores de crecimiento *insulino like*, proteínas morfogénicas óseas, factor de crecimiento transformante- β , receptores de endotelina, interleuquinas 6 o 4 y también modulan la expresión al VDR, las variaciones en el medio intracelular, según las concentraciones de calcio o las de fosfatos así como la interacción con la señalización de Wnt (67,68,64,57,69,70).

Hay evidencias que el 1,25(OH)2D3 estimula en los osteoblastos, la secreción extracelular del antagonista de Wnt, DKK1 (*Dickkopf-Related Protein 1*), dentro del retículo endoplásmico, lo que promovería la mineralización, seguida de un aumento de la expresión de C/EBP β (CCAAT/*Enhancer Binding Protein beta*) (71). Todo ello posiciona al 1,25(OH)2D3, como regulador autocrino/paracrino de osteoblastos y formación ósea (46, 48).

Las acciones proresortivas, hipercalcémicas y tóxicas de dosis altas de 1,25(OH)2D3 están mediadas por VDR de las células del linaje osteoblástico (72).



Osteocitos

La vitamina D está estrechamente relacionada con los osteocitos, los que son considerados “maestros orquestadores” de hueso (73). Los osteocitos, son células multifuncionales, con acciones endócrinas a mecanosensoriales, que representan en el conjunto del tejido óseo del adulto más del 90 % de sus células, mientras que los osteoblastos y los osteoclastos el 5 % y el 1 % respectivamente (74,73,75). Los osteocitos se encuentran alojados en la matriz colágena calcificada constituyendo un sistema lacuno-canalicular, están conectados entre sí y también se comunican con células que se encuentran fuera del hueso, y pueden a su vez, producir 1,25(OH)2D3, cuya significación no está totalmente entendida aún (76). Los osteocitos tienen la capacidad de influir en la actividad osteoblástica y osteoclástica (77), regulando el modelaje y remodelaje óseo directamente sobre la matriz extracelular del hueso (78,79). Participan en la homeostasis del fósforo, mediante la producción del FGF23, que se une en el riñón al receptor de FGF y su co-receptor *klotho* para la eliminación de fosfatos por orina (80). La secreción de FGF23 es estimulada por la vitamina D activa, por la PTH y una dieta rica en fosfatos (81).

En el osteocito, el 1,25(OH)2D3 induce la expresión de FGF23 y CYP24A1 y el aumento de estas dos, a su vez, determinan una disminución de 1,25(OH)2D3, a modo de retroalimen-

tación negativa, que evita el exceso de activación de la vía de la vitamina D (82). La vitamina D, al interactuar con el FGF23 y la PTH, sostiene un eje endócrino de regulación de la homeostasis mineral, en el que interviene activamente el osteocito (36,83,75,84,85).

Rolvien et al., demostraron que la vitamina D, VDR mediante, ejerce un papel directo en la regulación del número de osteocitos y de la remodelación perilacunar, en los huesos cortical y esponjoso de humanos y también en huesos de ratones (86) y Busse et al., demostraron que el 1,25(OH)2D3 sobre los osteocitos, además de influir en su número, lo hace en cuanto a su morfología y viabilidad (87).

Respecto a las evidencias de la influencia del 1,25(OH)2D3 en la remodelación perilacunar, se pudo demostrar que el déficit de vitamina D en humanos agrandan las lagunas osteocíticas e incrementan la expresión de catepsina K en los osteocitos, por la cual los osteocitos maduros eliminan su matriz perilacunar, mediante un complejo proceso denominado osteólisis osteocítica y en el que participa la vitamina D (88).

Osteoclastos

Los osteoclastos, son células multinucleadas derivadas de los macrófagos mononucleares de la médula ósea. Los osteoclastos maduros, degradan la matriz orgánica e inorgánica ósea y

en condiciones de normalidad, cooperan con los osteoblastos para regular la formación y reconstrucción ósea y, para efectuarla, necesitan fundamentalmente del receptor activador del ligando NF- κ B (RANKL) (89).

El efecto mejor comprendido que el 1,25(OH)2D3 ejerce sobre la osteoclastogénesis es indirecto. Aunque están demostradas las presencias de VDR y de CYP27B1 en osteoclastos y en sus precursores, su función en el metabolismo óseo no está aun totalmente aclarado; no obstante, hay trabajos que permitieron comprobar, que además de la osteoclastogénesis mediada por RANKL, se requiere una señalización intacta de VDR para la regulación directa de la diferenciación y la actividad de los osteoclastos, tanto *in vivo* como *ex vivo* (90,91).

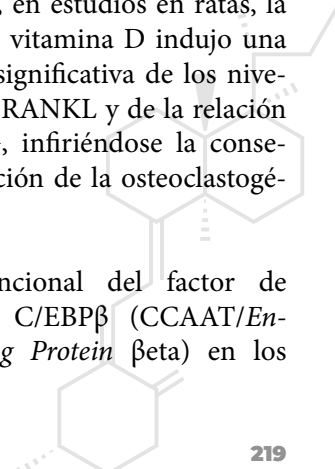
Raisz et al. demostraron *in vitro* que la 1,25(OH)2D3 puede estimular la diferenciación de osteoblastos y la osteoclastogénesis (92). La estimulación de la formación de osteoclastos por el 1,25(OH)2D3 deriva de la regulación positiva de RANKL por 1,25(OH)2D3 en las células osteoblásticas y requiere la comunicación entre osteoblastos y precursores de osteoclastos, lo que demuestra su acción sobre la osteoclastogénesis, por mecanismo indirecto (93,94).

El 1,25(OH)2D3 induce la diferenciación osteoblástica a través de mecanismos tradicionales de transcripción

de genes mediados por receptores de hormonas esteroideas o vías de señalización rápidas asociadas a la membrana (95). Cong et al. demostraron *in vitro*, que activándose el mecanismo de osteoclastogénesis mediado por 1,25(OH)2D3 en osteoblastos, por vía del complejo proteico RANKL, está involucrado en la formación de osteoclastos inducidas por 1,25(OH)2D3 a partir de células de la médula ósea mediante la regulación de la expresión de RANKL y M-CSF (96). También, otros trabajos, muestran que el 1,25(OH)2D3 puede inducir los precursores de osteoclastos a osteoclastos maduros por la inducción de RANKL unido a la membrana en osteoblastos y osteocitos (97).

La osteoprotegerina (OPG) representa un factor inhibidor de la osteoclastogénesis al antagonizar la acción de RANKL. Se considera que la relación RANKL/OPG refleja mejor el estado de la remodelación ósea que los niveles de cada una de ellas por separado, lo que indica que la resorción ósea posea un valor alto de la relación. Con este concepto, en estudios en ratas, la deficiencia de vitamina D indujo una disminución significativa de los niveles séricos de RANKL y de la relación RANKL/OPG, infiriéndose la consecuente inhibición de la osteoclastogénesis (98).

El papel funcional del factor de transcripción C/EBP β (CCAAT/*Enhancer-Binding Protein* β) en los



osteoblastos aún no se comprende completamente, pero Jo et al. demostraron que el 1,25(OH)2D3 induce C/EBP β , lo que potencia la expresión de RANKL (99). La Galectin-3, expresada también en los osteoclastos, tiene entre otros, un papel en la supresión de la función y reclutamiento de los osteoclastos, y está relacionada con la pérdida ósea relacionada con la edad y con la carencia hormonal (100). Se pudo demostrar que 1,25(OH)2D3 activa la expresión de Galectin-3 durante la formación de osteoclastos *in vitro* e *in vivo*, lo cual agrega más componentes a los mecanismos subyacentes de la regulación de la osteoclastogénesis por el 1,25(OH)2D3 (101).

El Factor Estimulante de Colonias de Macrófagos (M-CSF) promueve especialmente la proliferación y diferenciación de precursores osteoclásticos, que se diferencian aún más en osteoclastos, por mediación de RANKL (102). El 25(OH)D expresa la diferenciación osteoclástica en presencia del M-CSF y del RANKL, pero también el 25(OH)D puede reducir, dosis dependiente, la actividad de los osteoclastos y promover potencialmente el acoplamiento de la resorción ósea con la formación (103).

Condrocitos

La vitamina D regula la diferenciación y función de los condrocitos (104). Los condrocitos, son células ovaladas, de núcleo prominente y membrana con

microvellosidades irregulares, que derivan de los condroblastos y éstos a su vez, de las células mesenquimales indiferenciadas. Promueven el desarrollo de los constituyentes esqueléticos, formando una estructura, que a modo de andamio, es usada para que se produzca la mineralización por parte de los osteoblastos y donde posteriormente participan también los condrocitos, especialmente en los procesos de remodelación y regeneración ósea en el proceso de reparación de las fracturas óseas (105). El condrocito hipertrófico facilita la osificación endocondral sostenida y el crecimiento óseo, y se pueden convertir en osteoblastos en la esponjosa primaria, en la placa de crecimiento y facilitar la reparación de las fracturas óseas (106).

En el raquitismo causado por un déficit de vitamina D, se produce un ensanchamiento progresivo de las placas de crecimiento epifisario ocasionado por un agrandamiento y desorganización de la zona de condrocitos hipertróficos (107).

El 1,25(OH)2D3 y el 24,25(OH)2D regulan los condrocitos de la placa de crecimiento costocondral, mediante mecanismos específicos y en el caso del 1,25(OH)2D3 lo hace vía receptores VDR y PDIA3 (104). El VDR se encuentra en animales de experimentación desde etapas tempranas de la vida en gestación, en los condrocitos proliferantes e hipertróficos, cuyo significado fisiológico en ratones *knoc-*

kout para VDR, representó controversias (108). La señalización de VDR en los condrocitos induce la formación de osteoclastos al secretar RANKL, y la regulación de la homeostasis de fosfato, al actuar indirectamente sobre la secreción de FGF23 por parte de los osteoblastos (109).

La enzima CYP27B1 está presente también en los condrocitos y es esencial para la producción local de 1,25(OH)2D3 (110). En los condrocitos, la CYP27B1 está regulada por el 1,25(OH)2D3, pero no por la PTH, ni por los niveles de calcemia, como sí lo hacen sobre la CYP27B1 renal (111).

La acción de los metabolitos de la vitamina D en los condrocitos, no es similar en todos los sitios, en los que se encuentran. Los condrocitos de diferentes regiones de la placa de crecimiento, responden primariamente los de la zona de reposo a la 24,25(OH)2D y los de la zona de crecimiento lo hacen primariamente al 1,25(OH)2D3 (112). El 24,25(OH)2D regula la proteína quinasa C condrocítica de la zona de reposo de la placa de crecimiento, mientras que el 1,25(OH)2D3, regula la proteína quinasa C condrocítica, pero de la zona de crecimiento de la placa de crecimiento (112). En los condrocitos de la región de crecimiento de la placa de crecimiento, el 1,25(OH)2D3 regula genómicamente la producción enzimática de las vesículas de matriz, y el 1,25(OH)2D3 celular puede actuar de modo no ge-

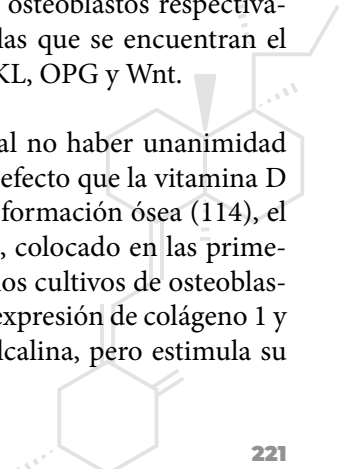
nómico sobre la membrana de las mismas vesículas de matriz (113).

Vitamina D: Formación y resorción ósea

Los efectos de la vitamina D, que ocurren en el hueso en desarrollo intramembranoso o endocondral, y en el hueso ya formado y sobre los que hay mayor coincidencia, son los están relacionando con los estados deficitarios de vitamina D, con el consiguiente fracaso de la mineralización normal del hueso. Los procesos de remodelación ósea, que ocurren a lo largo de la vida, reemplazan hueso, en especial el dañado y está dirigido a la mantención de la integridad ósea, reparación ósea y homeostasis fosfocálcica.

La remodelación ósea, está integrada por ciclos celulares de activación, resorción, inversión, formación y finalización, y ocurren en una unidad multicelular básica. La vitamina D, actúa directa e indirectamente sobre las principales señalizaciones que regulan la resorción y la formación ósea, vía osteoclastos y osteoblastos respectivamente, entre las que se encuentran el RANK, RANKL, OPG y Wnt.

No obstante, al no haber unanimidad en relación al efecto que la vitamina D tiene sobre la formación ósea (114), el 1,25(OH)2D3, colocado en las primeras etapas de los cultivos de osteoblastos, inhibe la expresión de colágeno 1 y de fosfatasa alcalina, pero estimula su



expresión cuando se lo añade a cultivos de osteoblastos con mayor grado de diferenciación, alcanzando la mineralización de la matriz extracelular de manera fisiológica (115). La vitamina D puede regular bidireccionalmente la formación ósea al unirse al receptor VDR y a través de diferentes mecanismos en los que intervienen OPG/RANKL/RANK y Wnt/ β -catenina entre otras vías (116). El VDR es detectado en células del mesénquima de condensación de la columna vertebral, poco antes de las 2 semanas de gestación en el feto de la rata (117); no obstante, no se pudo correlacionar su presencia con la formación del esqueleto, en esas primeras etapas de vida (108).

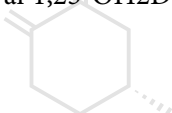
Se estimula la mineralización, por efecto directo del 1,25(OH) $_2$ D $_3$ sobre los osteoblastos, mediante acción génica y producción de vesículas de matriz extracelular (118), a su vez el 1,25(OH) $_2$ D $_3$, favorecería la formación de hueso al aumentar la expresión osteoblástica de fosfatasa alcalina, osteocalcina y osteopontina (119). El 1,25(OH) $_2$ D $_3$, favorece la mineralización del tejido óseo por la inducción del ARNm de Enpp1, que codifica para los niveles de nucleótido pirofosfatasa fosfodiesterasa 1 (NPP1) y proteína NPP1 que genera pirofosfato (120). El 1,25(OH) $_2$ D $_3$ ejerce también, diferentes efectos sobre el complejo Wnt/ β -catenina, que participa en la mantención del crecimiento óseo (121). Todo ello sostiene al 1,25-OH $_2$ D $_3$ como regula-

dor autocrino/paracrino de la formación ósea.

El 25(OH)D ejerce acciones directas sobre la formación ósea, con efectos beneficiosos a nivel microestructural del tejido óseo evidenciado en estudios histológicos y de micro-CT de alta resolución (47). Trabajos como los de Kogawa et al., muestran que el 25(OH)D, por mecanismos intrínsecos, puede optimizar la diferenciación y actividad de osteoclastos y promover el acoplamiento de la resorción ósea con la formación (122). La sobreexpresión de VDR en osteoblastos y en osteocitos, en animales de experimentación, produjo inhibición de la resorción ósea y aumento de la formación ósea, en especial en condiciones de déficit de vitamina D (123).

El 24,25(OH) $_2$ D, considerado producto catabólico de la vitamina D, presenta, no obstante, los siguientes efectos: de estimulación de la mineralización ósea y de una adecuada formación ósea endocondral; de inhibición de la resorción en la superficie ósea; y favorecer la cicatrización de las fracturas óseas (34). En relación con el metabolismo óseo en general, las evidencias sobre CYP24A1 y sobre las actividades biológicas de 24,25(OH) $_2$ D, contribuyen a comprender mejor a la vitamina D como un sistema regulador autocrino y paracrino también a nivel óseo (29).

En situaciones de balance cálcico positivo, el 1,25(OH) $_2$ D $_3$ regula la mine-



ralización ósea, fundamentalmente de modo indirecto vía intestinal y renal (124). En casos de balances negativos de calcio, el 1,25(OH)2D3, puede inhibir la mineralización, como parte de la necesidad de priorizar los niveles normales de calcio en sangre, por sobre la mantención de la estructura ósea (37).

El 1,25(OH)2D3 favorece los mecanismos de remodelación ósea al promover la expresión de OPG y RANKL. Las evidencias señalan que 1,25(OH)2D3 influye en la resorción ósea, mediante regulación de la relación OPG/RANK/RANKL (125,116). El 1,25(OH)2D3, in vivo e in vitro, inactiva la proteína morfogenética ósea 2 (BMP2) y activa la señalización de Wnt/ β -catenina, inhibiendo la diferenciación osteogénica en las células madre mesenquimales, derivadas de médula ósea y con ello inhibe claramente la formación ósea (126).

El 1,25(OH)2D3 regula la formación ósea y más claramente la resorción ósea, mediante efectos directos sobre el hueso, así como de efectos indirectos a través de la homeostasis mineral (98,127).

Vitamina D: Alteraciones genéticas y hueso.

Las alteraciones en los genes responsables de alguno de los pasos metabólicos de la vitamina D, en su transporte o en sus receptores, pueden asociarse con estados de salud, enfermedad o

susceptibilidad de enfermar, pudiendo provocar alteraciones óseas. Las que son presentadas como evidencia y controversias, acerca de la acción que la vitamina D ejerce sobre el hueso.

Los efectos celulares del 1,25-OH2D3 implican una regulación transcripcional mediada por el VDR. Al respecto, el clásico trabajo de Gardiner et al., donde la sobreexpresión del VDR en osteoblastos maduros, se correlacionó con aumento de la masa ósea en ratones y huesos más fuertes caracterizados por el aumento del contenido de calcio de la fase mineral, confrontan con el trabajo de Sooy et al. que sostienen que la eliminación de VDR es la que se asoció con un aumento de actividad osteogénica (128,129). Clásicas y nuevas variantes en las mutaciones del gen del VDR pueden producir raquitismo hereditario resistente a la vitamina D (130).

Los niveles séricos de 25(OH)D, pueden estar influidos por factores hereditarios en el 28-80 % de los casos, tal lo demostrado en las variaciones en los genes de CYP2R1, CYP24A1 y de la proteína fijadora de la vitamina D (131). Los polimorfismos en el gen de la proteína transportadora de la vitamina D pueden relacionarse con el riesgo de padecer osteopenia, osteoporosis, fracturas por osteoporosis y susceptibilidad a fracturas por fragilidad (132,133,134,135) o de sufrir raquitismo, entre muchos otros (136,137). Algunas de las variantes genéticas

relacionadas con la vitamina D son consideradas en varias escalas de estimación de riesgos genéticos, como el score de riesgo genético (*Genetic Risk Scores* o GRS) o el del score de riesgo poligénico (*Polygenic Risk Score* o PRS) para riesgo de fractura ósea, relacionada o no a la DMO (138,139,140). Los estudios con puntuación de riesgo genético dan cuenta que el GRS se asoció con un cociente de riesgo relativo para fractura de 1,20 (IC del 95 %, 1,04 a 1,38), así como de una correlación inversa entre GRS y DMO de cuello de fémur, correspondiendo significativamente que por cada incremento de GRS, se corresponde un descenso de DMO de 0.02 g/cm² (p=< 0.01), asociaciones que resultaron independientes de la edad, fractura previa y caídas (138).

Vitamina D: Densitometría Mineral Ósea y fracturas óseas

La DMO y las fracturas por fragilidad ósea constituyen parámetros clínicos prácticos, objetivos y mesurables, referentes al estado de salud ósea. Un conjunto de evidencias, sostienen el papel específico de la vitamina D con el tejido óseo, mediante su relación con la DMO y las fracturas; no obstante, la divergencia de resultados de numerosos trabajos mantiene controversias en sus interpretaciones.

El estado de la vitamina D en el ser humano, determinado por los niveles del 25(OH)D en sangre, puede

reflejar el riesgo de fractura y DMO (141,142,143). La relación proporcional entre 24,25(OH)2D y 25(OH)D, que objetiva el déficit vitamínico D con mayor sensibilidad, está fuertemente asociado con menor DMO y mayor riesgo de fractura en comparación con 25(OH)D solo (28).

La deficiencia de vitamina D ocasiona aumento de la PTH sérica, lo cual puede provocar progresivamente pérdida de masa ósea, ya que la PTH tiene sus propias acciones sobre el hueso (144), pero también la sola deficiencia subclínica de vitamina D puede asociarse con los siguientes hallazgos: baja masa ósea, osteoporosis, mayor riesgo de caídas y mayor riesgo de fracturas por fragilidad ósea (6,145). La deficiencia de vitamina D en edades muy avanzadas de la vida contribuye de forma independiente al hiperparatiroidismo secundario entre otros efectos, que conduce a mayor fragilidad ósea (7, 146).

Numerosos estudios en diferentes poblaciones, abordan las variaciones estacionales en los niveles séricos de 25-OHD, mostrando disminución en los meses del invierno, en relación al ritmo circanual de la radiación solar (147,148). También en períodos invernales, se puede evidenciar disminución de la DMO en columna lumbar y en fémur, así como incremento de la incidencia de fractura de cadera y otras no vertebrales (149,150,151,152,153,154).

La suplementación de la vitamina D en *trials* clínicos de muy diferentes diseños, arrojan resultados contrapuestos en lo que a incidencia de fracturas se refiere, desde reducción a incremento, pasando por efecto nulo (155,156,157,158). Algunos trabajos revelan que la suplementación sola de vitamina D (sin calcio) no parece reducir el riesgo de fractura, y, por otro lado, elevadas dosis de vitamina D diarias (>4 000 UI) o mensuales (60 000 a 100 000 UI) podrían ser contraproducentes respecto del riesgo de fractura, valores de DMO y caídas, de un modo particular en aquellos que no tienen deficiencia de vitamina D, ni riesgo fracturario aumentado (141). No obstante, el análisis de numerosos *trials* clínicos permiten sostener que los suplementos de la vitamina D, disminuyen la incidencia de fracturas de cadera y otras fracturas no vertebrales, en alrededor del 15 %, en especial en personas mayores de 70 años y con mayor énfasis significativo en combinación con calcio, así como con buena adherencia y tiempo de tratamiento superior a los 3 o 5 años (159,141).

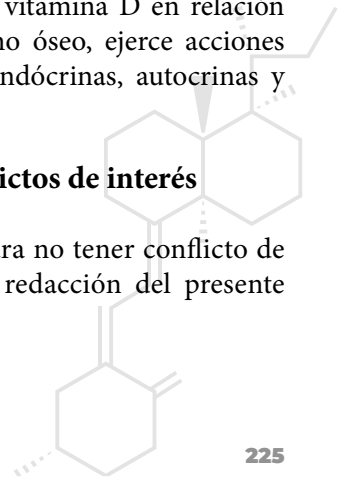
Conclusiones

La vitamina D desempeña un papel esencial en la salud ósea, su deficiencia ocasiona la mayoría de los casos de raquitismo y de osteomalacia, y puede agravar la osteoporosis senil y la osteodistrofia renal.

La vitamina D ejerce efectos indirectos y directos sobre el hueso, para el sostén de la estructura y homeostasis esquelética. Por acción indirecta sobre el hueso, regula fundamentalmente la absorción intestinal de calcio y de fósforo, reabsorción renal de calcio, la producción de la PTH y FGF23, priorizando el objetivo de alcanzar la normalidad de la calcemia por sobre la integridad del esqueleto. La presencia del VDR, de CYP27B1 y CYP24A1, particularmente en osteoblastos, pero también en osteocitos, osteoclastos y condrocitos, que responden directamente tanto a la 25(OH)D circulante como a la 1,25(OH)2D3 y en el caso de los osteoblastos, también a las acciones locales del 24,25(OH)2D3, constituyen una de las evidencias de la acción directa que ejerce la vitamina D sobre el hueso. La vitamina D en interacción con otros factores, como los de crecimiento, citoquinas, Wnt, RANKL, así como con estados funcionales del condrocito y osteoblasto, contribuye a controlar la proliferación, la diferenciación, la apoptosis de células óseas, afecta el desarrollo y la remodelación ósea. La vitamina D en relación al metabolismo óseo, ejerce acciones hormonales endócrinas, autocrinas y paracrinas.

Conflictos de interés

El autor declara no tener conflicto de interés en la redacción del presente capítulo.



Referencias

1. Donsante S, Palmisano B, Serafini M, Robey PG, Corsi A, Riminucci M. From Stem Cells to Bone-Forming Cells. *Int J Mol Sci*. 2021 Apr 13;22(8):3989. doi: 10.3390/ijms22083989 PMID: 33924333; PMCID: PMC8070464.
2. Murshed M. Mechanism of Bone Mineralization. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2018 Dec 3;8(12):a031229. doi: 10.1101/cshperspect.a031229. Erratum in: *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2020 Aug 3;10(8): PMID: 29610149; PMCID: PMC6280711.
3. Salhotra A, Shah HN, Levi B, Longaker MT. Mechanisms of bone development and repair. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2020 Nov;21(11):696-711. doi: 10.1038/s41580-020-00279-w. Epub 2020 Sep 8. PMID: 32901139; PMCID: PMC7699981.
4. Zaidi M, Yuen T, Sun L, Rosen CJ. Regulation of Skeletal Homeostasis. *Endocr Rev*. 2018 Oct 1;39(5):701-718. doi: 10.1210/er.2018-00050. PMID: 29897433; PMCID: PMC6173473.
5. Park Y, Cheong E, Kwak JG, Carpenter R, Shim JH, Lee J. Trabecular bone organoid model for studying the regulation of localized bone remodeling. *Sci Adv*. 2021 Jan 20;7(4):eabd6495. doi: 10.1126/sciadv.abd6495. PMID: 33523925; PMCID: PMC7817107.
6. Sizar O, Khare S, Goyal A, Givler A. Vitamin D Deficiency. 2023 Feb 19. In: *StatPearls* (Internet). Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan-. PMID: 30335299.
7. López Baena MT, Pérez-Roncero GR, Pérez-López FR, Mezones-Holguín E, Chedraui P. Vitamin D, menopause, and aging: quo vadis? *Climacteric*. 2020 Apr;23(2):123-129. doi: 10.1080/13697137.2019.1682543. Epub 2019 Nov 18. PMID: 31736391.
8. Ziemińska M, Sieklucka B, Pawlak K. Vitamin K and D Supplementation and Bone Health in Chronic Kidney Disease-Apart or Together? *Nutrients*. 2021 Mar 1;13(3):809. doi: 10.3390/nu13030809. PMID: 33804453; PMCID: PMC7999920.
9. Modest JM, Sheth H, Gohh R, Aaron RK. Osteomalacia and Renal Osteodystrophy. *R I Med J* (2013). 2022 Oct 3;105(8):22-27. PMID: 36173905
10. Dusso AS, Bauerle KT, Bernal-Mizrahi C. Non-classical Vitamin D Actions for Renal Protection. *Front Med (Lausanne)*. 2021 Dec 7;8:790513. doi: 10.3389/fmed.2021.790513. PMID: 34950686; PMCID: PMC8688743.
11. Sahota O. Understanding vitamin D deficiency. *Age Ageing*. 2014 Sep;43(5):589-91. doi: 10.1093/ageing/afu104. Epub 2014 Jul 28. PMID: 25074537; PMCID: PMC4143492.
12. Sizar O, Khare S, Goyal A, Givler A. Vitamin D Deficiency. 2023 Feb 19. In: *StatPearls* (Internet). Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023-. PMID: 30335299.
13. Holick MF. Vitamin D deficiency. *Rev Endocr Metab Disord*. 2007;18(2):153-165. doi: 10.1007/s11154-017-9424-1.
14. Carlberg C. Vitamin D in the Context of Evolution. *Nutrients*. 2022;14(15):3018. doi: 10.3390/nu14153018
15. Christakos S, Li S, DeLa Cruz J, Verlinden L, Carmeliet G. Vitamin D and Bone. *Handb Exp Pharmacol*. 2020;262:47-63. doi: 10.1007/164_2019_338. PMID: 31792684.
16. Shipley, P.G. Park, E.A. McCollum E.V. and Simmonds N. *Nutr Rev*. 1984 May;42(5):192-4. doi: 10.1111/j.1753-4887.1984.tb02321.x. PMID: 6377133.
17. Jones G. 100 Years of Vitamin D: Historical aspects of vitamin D. *Endocr*

- Connect. 2022 Apr 22;11(4):e210594. doi: 10.1530/EC-21-0594. PMID: 35245207; PMCID: PMC9066576.
18. Holick MF. Resurrection of vitamin D deficiency and rickets. *J Clin Invest.* 2006 Aug;116(8):2062-72. doi: 10.1172/JCI29449. PMID: 16886050; PMCID: PMC1523417.
 19. Rafter GW. Elmer McCollum and the disappearance of rickets. *Perspect Biol Med.* 1987;30(4):527-34. doi: 10.1353/pbm.1987.0005. PMID: 3330604.
 20. Hernigou P, Auregan JC, Dubory A. Vitamin D: part II; cod liver oil, ultraviolet radiation, and eradication of rickets. *Int Orthop.* 2019 Mar;43(3):735-749. doi: 10.1007/s00264-019-04288-z. Epub 2019 Jan 9. PMID: 30627846.
 21. Jones G, Kaufmann M. Diagnostic Aspects of Vitamin D: Clinical Utility of Vitamin D Metabolite Profiling. *JBMR Plus.* 2021 Dec 3;5(12):e10581. doi: 10.1002/jbm4.10581. PMID: 34950834; PMCID: PMC8674775.
 22. Bikle D.D., Schwartz J. Vitamin D Binding Protein, Total and Free Vitamin D Levels in Different Physiological and Pathophysiological Conditions. *Front. Endocrinol.* 2019;10:317. doi: 10.3389/fendo.2019.00317
 23. Zhu A, Kuznia S, Boakye D, Schötter B, Brenner H. Vitamin D-Binding Protein, Bioavailable, and Free 25(OH)D, and Mortality: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutrients.* 2022 Sep 20;14(19):3894. doi: 10.3390/nu14193894. PMID: 36235547; PMCID: PMC9571577.
 24. Li X, Cao X, Ying Z, Zhang J, Sun X, Hoogendijk EO, Liu Z. Associations of Serum Albumin with Disability in Activities of Daily Living, Mobility and Objective Physical Functioning Regardless of Vitamin D: Cross-Sectional Findings from the Chinese Longitudinal Healthy Longevity Survey. *Front Nutr.* 2022 Feb 24;9:809499. doi: 10.3389/fnut.2022.809499. PMID: 35284431; PMCID: PMC8908380.
 25. Jones G, Prosser DE, Kaufmann M. 25-Hydroxyvitamin D-24-hydroxylase (CYP24A1): its important role in the degradation of vitamin D. *Arch Biochem Biophys.* 2012 Jul;523(1):9-18. doi: 10.1016/j.abb.2011.11.003. Epub 2011 Nov 12. PMID: 22100522.
 26. Lee S, Chung HJ, Jung S, Jang HN, Chang SH, Kim HJ, Cho MC. 24,25-Dihydroxy Vitamin D and Vitamin D Metabolite Ratio as Biomarkers of Vitamin D in Chronic Kidney Disease. *Nutrients.* 2023 Jan 22;15(3):578. doi: 10.3390/nu15030578. PMID: 36771287; PMCID: PMC9920774.
 27. Bikle D., Christakos S. New aspects of vitamin D metabolism and action—Addressing the skin as source and target. *Nat. Rev. Endocrinol.* 2020;16:234–252. doi: 10.1038/s41574-019-0312-5.
 28. Ginsberg C, Hoofnagle AN, Katz R, Becker JO, Kritchevsky SB, Shlipak MG, Sarnak MJ, Ix JH. The Vitamin D Metabolite Ratio Is Independent of Vitamin D Binding Protein Concentration. *Clin Chem.* 2021 Jan 30;67(2):385-393. doi: 10.1093/clinchem/hvaa238. PMID: 33188595; PMCID: PMC8880257.
 29. Saponaro F, Saba A, Zucchi R. An Update on Vitamin D Metabolism. *Int J Mol Sci.* 2020 Sep;21(18):6573. doi: 10.3390/ijms21186573. PMID: 32911795; PMCID: PMC7554947.
 30. Carlberg C. Vitamin D and Its Target Genes. *Nutrients.* 2022;14(7):1354. doi: 10.3390/nu14071354
 31. Hanel A., Veldhuizen C., Carlberg C. Gene-Regulatory Potential of 25-Hydroxyvitamin D. *Front.*

- Nutr. 2022;9:910601. doi: 10.3389/fnut.2022.910601
32. Zmijewski MA. Nongenomic Activities of Vitamin D. *Nutrients*. 2022 Dec;14(23):5104. doi: 10.3390/nu14235104. PMID: 36501134; PMCID: PMC9737885.
 33. Nemere I, Farach-Carson MC, Rohe B, Sterling TM, Norman AW, Boyan BD, Safford SE. Ribozyme knockdown functionally links a 1,25(OH)2D3 membrane binding protein (1,25D3-MARRS) and phosphate uptake in intestinal cells. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2004;101(19):7392–7397.
 34. Martineau C, Naja RP, Husseini A, Hamade B, Kaufmann M, Akhouayri O, Arabian A, Jones G, St-Arnaud R. Optimal bone fracture repair requires 24R,25-dihydroxyvitamin D3 and its effector molecule FAM57B2. *J Clin Invest*. 2018;128(8):3546–3557.
 35. Baran DT. Nongenomic actions of the steroid hormone 1 alpha,25-dihydroxyvitamin D3. *J Cell Biochem*. 1994 Nov;56(3):303-6. doi: 10.1002/jcb.240560305. PMID: 7876322.
 36. Razzaque MS. Interactions between FGF23 and vitamin D. *Endocr Connect*. 2022 Sep 26;11(10):e220239. doi: 10.1530/EC-22-0239. PMID: 36040459; PMCID: PMC9578066.
 37. Lieben L, Masuyama R, Torrekens S, Van Looveren R, Schrooten J, Baatsen P, Lafage-Proust MH, Dresselaers T, Feng JQ, Bonewald LF, Meyer MB, Pike JW, Bouillon R, Carmeliet G. Normocalcemia is maintained in mice under conditions of calcium malabsorption by vitamin D-induced inhibition of bone mineralization. *J Clin Invest*. 2012;122(5):1803–15. doi: 10.1172/JCI45890.
 38. Masuyama R, Nakaya Y, Katsumata S, Kajita Y, Uehara M, Tanaka S, Sakai A, Kato S, Nakamura T, Suzuki K. Dietary calcium and phosphorus ratio regulates bone mineralization and turnover in vitamin D receptor knockout mice by affecting intestinal calcium and phosphorus absorption. *J Bone Miner Res*. 2003 Jul;18(7):1217–26. doi: 10.1359/jbmr.2003.18.7.1217. PMID: 12854831.
 39. Michigami T, Kawai M, Yamazaki M, Ozono K. Phosphate as a Signaling Molecule and Its Sensing Mechanism. *Physiol Rev*. 2018 Oct 1;98(4):2317–2348. doi: 10.1152/physrev.00022.2017. PMID: 30109818.
 40. Edmonston D, Wolf M. FGF23 at the crossroads of phosphate, iron economy and erythropoiesis. *Nat Rev Nephrol*. 2020 Jan;16(1):7-19. doi: 10.1038/s41581-019-0189-5. Epub. 2019 Sep 13. PMID: 31519999.
 41. Hughes MR, Brumbaugh PF, Hussler MR, Wergedal JE, Baylink DJ. Regulation of serum 1alpha,25-dihydroxyvitamin D3 by calcium and phosphate in the rat. *Science*. 1975;190(4214):578–80. doi: 10.1126/science.1188357.
 42. Yoshida T, Yoshida N, Monkawa T, Hayashi M, Saruta T. Dietary phosphorus deprivation induces 25-hydroxyvitamin D(3) 1alphahydroxylase gene expression. *Endocrinology*. 2001;142(5):1720–6. doi: 10.1210/endo.142.5.8119.
 43. Wu S, Grieff M, Brown AJ. Regulation of renal vitamin D-24-hydroxylase by phosphate: effects of hypophysectomy, growth hormone and insulin-like growth factor I. *Biochem Biophys Res Commun*. 1997;233(3):813–817. doi: 10.1006/bbrc.1997.6541.
 44. Wu S, Finch J, Zhong M, Slatopolsky E, Grieff M, Brown AJ. Expression of the renal 25-hydroxyvitamin D-24-hydroxylase gene: regulation by dietary phosphate. *Am J Physiol*. 1996;271(1 Pt2):F203–208

45. Zafalon RVA, Ruberti B, Rentas MF, Amaral AR, Vendramini THA, Chacar FC, Kogika MM, Brunetto MA. The Role of Vitamin D in Small Animal Bone Metabolism. *Metabolites*. 2020 Dec 3;10(12):496. doi: 10.3390/metabo10120496. PMID: 33287408; PMCID: PMC7761812.
46. Ormsby RT, Findlay DM, Kogawa M, Anderson PH, Morris HA, Atkins GJ. Analysis of vitamin D metabolism gene expression in human bone: evidence for autocrine control of bone remodelling. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2014 Oct;144 Pt A:110-3. doi: 10.1016/j.jsbmb.2013.09.016. Epub 2013 Oct 10. PMID: 24120913.
47. Sharma DK, Sawyer RK, Robertson TS, Stamenkov R, Solomon LB, Atkins GJ, Clifton PM, Morris HA, Anderson PH. Elevated Serum 25-Hydroxyvitamin D Levels Are Associated with Improved Bone Formation and Micro-Structural Measures in Elderly Hip Fracture Patients. *J Clin Med*. 2019 Nov 15;8(11):1988. doi: 10.3390/jcm8111988. PMID: 31731695; PMCID: PMC6912246.
48. van Driel M, van Leeuwen JPTM. Vitamin D and Bone: A Story of Endocrine and Auto/Paracrine Action in Osteoblasts. *Nutrients*. 2023 Jan 17;15(3):480. doi: 10.3390/nu15030480. PMID: 36771187; PMCID: PMC9919888.
49. van Driel M, van Leeuwen JPTM. Vitamin D endocrinology of bone mineralization. *Mol Cell Endocrinol*. 2017 Sep 15;453:46-51. doi: 10.1016/j.mce.2017.06.008. Epub. 2017 Jun 9. PMID: 28606868.
50. Thompson L, Wang S, Tawfik O, Templeton K, Tancabelic J, Pinson D, Anderson HC, Keighley J, Garimella R. Effect of 25-hydroxyvitamin D3 and 1 α ,25 dihydroxyvitamin D3 on differentiation and apoptosis of human osteosarcoma cell lines. *J Orthop Res*. 2012 May;30(5):831-44. doi: 10.1002/jor.21585. Epub 2011 Oct 31. PMID: 22042758.
51. Kato H, Ochiai-Shino H, Onodera S, Saito A, Shibahara T, Azuma T. Promoting effect of 1,25(OH)₂ vitamin D3 in osteogenic differentiation from induced pluripotent stem cells to osteocyte-like cells. *Open Biol*. 2015 Feb;5(2):140201. doi: 10.1098/rsob.140201. PMID: 25652541; PMCID: PMC4345281.
52. Ahmadi A, Mazloomnejad R, Kasravi M, Gholamine B, Bahrami S, Sarzaeem MM, Niknejad H. Recent advances on small molecules in osteogenic differentiation of stem cells and the underlying signaling pathways. *Stem Cell Res Ther*. 2022 Nov 12;13(1):518. doi: 10.1186/s13287-022-03204-4. PMID: 36371202; PMCID: PMC9652959.
53. Tourkova IL, Liu L, Sutjarit N, Larrouette QC, Luo J, Robinson LJ, Blair HC. Adrenocorticotrophic hormone and 1,25-dihydroxyvitamin D3 enhance human osteogenesis in vitro by synergistically accelerating the expression of bone-specific genes. *Lab Invest*. 2017 Sep;97(9):1072-1083. doi: 10.1038/labinvest.2017.62. Epub 2017 Jul 24. PMID: 28737765; PMCID: PMC5844701.
54. Rodan GA, Noda M. Gene expression in osteoblastic cells. *Crit Rev Eukaryot Gene Expr*. 1991;1(2):85-98. PMID: 1802105.
55. Mizoguchi T, Ono N. The diverse origin of bone-forming osteoblasts. *J Bone Miner Res*. 2021 Aug;36(8):1432-1447. doi: 10.1002/jbmr.4410. Epub 2021 Jul 12. PMID: 34213032; PMCID: PMC8338797.
56. Maciel GBM, Maciel RM, Danesi CC. Bone cells and their role in physiological remodeling. *Mol Biol Rep*. 2023

- Mar;50(3):2857-2863. doi: 10.1007/s11033-022-08190-7. Epub 2023 Jan 6. PMID: 36609750.
57. Chen J, Dosier CR, Park JH, De S, Guldberg RE, Boyan BD, Schwartz Z. Mineralization of three-dimensional osteoblast cultures is enhanced by the interaction of 1 α ,25-dihydroxyvitamin D3 and BMP2 via two specific vitamin D receptors. *J Tissue Eng Regen Med.* 2016 Jan;10(1):40-51. doi: 10.1002/term.1770. Epub 2013 Jun 20. PMID: 23784946.
58. Chen J, Olivares-Navarrete R, Wang Y, Herman TR, Boyan BD, Schwartz Z. Protein-disulfide isomerase-associated 3 (Pdia3) mediates the membrane response to 1,25-dihydroxyvitamin D3 in osteoblasts. *J Biol Chem.* 2010 Nov 19;285(47):37041-50. doi: 10.1074/jbc.M110.157115. Epub 2010 Sep 15. PMID: 20843786; PMCID: PMC2978632.
59. Zarei A., Morovat A., Javaid K., Brown C.P. Vitamin D receptor expression in human bone tissue and dose-dependent activation in resorbing osteoclasts. *Bone Res.* 2016;4:16030. doi: 10.1038/boneres.2016.30.
60. Nakamichi Y., Udagawa N., Horiabe K., Mizoguchi T., Yamamoto Y., Nakamura T., Hosoya A., Kato S., Suda T., Takahashi N. VDR in Osteoblast-Lineage Cells Primarily Mediates Vitamin D Treatment-Induced Increase in Bone Mass by Suppressing Bone Resorption. *J. Bone Miner. Res.* 2017;32(6):1297-1308. doi: 10.1002/jbmr.3096
61. Yang D, Anderson PH, Wijenayaka AR, Barratt KR, Triliana R, Stapledon CJM, Zhou H, Findlay DM, Morris HA, Atkins GJ. Both ligand and VDR expression levels critically determine the effect of 1 α ,25-dihydroxyvitamin-D3 on osteoblast differentiation. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2018 Mar;177:83-90. doi: 10.1016/j.jsbmb.2017.09.005. Epub 2017 Sep 6. PMID: 28887147.
62. Jeffery E.C., Mann T.L., Pool J.A., Zhao Z., Morrison S.J. Bone marrow and periosteal skeletal stem/progenitor cells make distinct contributions to bone maintenance and repair. *Cell Stem Cell.* 2022;29:1547-1561.e6. doi: 10.1016/j.stem.2022.10.002
63. Eisman J.A., Bouillon R. Vitamin D: Direct effects of vitamin D metabolites on bone: Lessons from genetically modified mice. *BoneKey Rep.* 2014;3:499. doi: 10.1038/bonekey.2013.233.
64. Goltzman D. Functions of vitamin D in bone. *Histochem Cell Biol.* 2018 Apr;149(4):305-312. doi: 10.1007/s00418-018-1648-y. Epub 2018 Feb 12. PMID: 29435763.
65. Pols H.A.P.A., van Leeuwen J.P.T.M.P., Schilte J.P.P., Visser T.J.J., Birkenhäger J.C.C. Heterologous up-regulation of the 1,25-dihydroxyvitamin D3 receptor by parathyroid hormone (PTH) and PTH-like peptide in osteoblast-like cells. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 1988;156:588-594. doi: 10.1016/S0006-291X(88)80883-0.
66. Zhou J, Wang F, Ma Y, Wei F. Vitamin D3 contributes to enhanced osteogenic differentiation of MSCs under oxidative stress condition via activating the endogenous antioxidant system. *Osteoporos Int.* 2018;29(8):1917-1926 doi: 10.1007/s00198-018-4547-0. Epub 2018 Jun 2.
67. Li J, Jin D, Fu S, Mei G, Zhou J, Lei L, Yu B, Wang G. Insulin-like growth factor binding protein-3 modulates osteoblast differentiation via interaction with vitamin D receptor. *Biochem Biophys Res Commun.* 2013 Jul 12;436(4):632-7. doi: 10.1016/j.bbrc.2013.04.111. Epub 2013 Jun 11. PMID: 23770368.

68. Cui J., Ma C., Qiu J., Ma X., Wang X., Chen H., Huang B. A novel interaction between insulin-like growth factor binding protein-6 and the vitamin D receptor inhibits the role of vitamin D3 in osteoblast differentiation. *Mol. Cell. Endocrinol.* 2011;338(1-2):84-92. doi: 10.1016/j.mce.2011.03.011
69. Morales O, Faulds MH, Lindgren UJ, Haldosén LA. 1 α ,25-dihydroxy-vitamin D3 inhibits GH-induced expression of SOCS-3 and CIS and prolongs growth hormone signaling via the Janus kinase (JAK2)/signal transducers and activators of transcription (STAT5) system in osteoblast-like cells. *J Biol Chem.* 2002 Sep 20;277(38):34879-84. doi: 10.1074/jbc.M204819200. Epub 2002 Jul 9. PMID: 12107179.
70. Nambi P, Wu HL, Lipshutz D, Prabhakar U. Identification and characterization of endothelin receptors on rat osteoblastic osteosarcoma cells: down-regulation by 1,25-dihydroxy-vitamin D3. *Mol Pharmacol.* 1995 Feb;47(2):266-71. PMID: 7870034.
71. Jo S, Yoon S, Lee SY, Kim SY, Park H, Han J, Choi SH, Han JS, Yang JH, Kim TH. DKK1 Induced by 1,25D3 Is Required for the Mineralization of Osteoblasts. *Cells.* 2020 Jan 17;9(1):236. doi: 10.3390/cells9010236. PMID: 31963554; PMCID: PMC7017072.
72. Mori T, Horibe K, Koide M, Uehara S, Yamamoto Y, Kato S, Yasuda H, Takahashi N, Udagawa N, Nakamichi Y. The Vitamin D Receptor in Osteoblast-Lineage Cells Is Essential for the Proresorptive Activity of 1 α ,25(O-H)2D3 In Vivo. *Endocrinology.* 2020 Nov 1;161(11):bqaa178. doi: 10.1210/endo/bqaa178. PMID: 32987399; PMCID: PMC7575053.
73. Schaffler MB, Cheung WY, Majeska R, Kennedy O. Osteocytes: master orchestrators of bone. *Calcif Tissue Int.* 2014 Jan;94(1):5-24. doi: 10.1007/s00223-013-9790-y. Epub 2013 Sep 17. PMID: 24042263; PMCID: PMC3947191.
74. Klein Nulend J, van der Plas A, Se-meins CM, Ajubi NE, Frangos JA, Nijweide PJ, Burger EH. Sensitivity of osteocytes to biomechanical stress in vitro. *FASEB J.* 1995 Mar;9(5):441-5. doi: 10.1096/fasebj.9.5.7896017. PMID: 7896017.
75. Delgado Calle J, Bellido T. The osteocyte as a signaling cell. *Physiol Rev.* 2022 Jan 1;102(1):379-410. doi: 10.1152/physrev.00043.2020. Epub 2021 Aug 2. PMID: 34337974; PMCID: PMC8858675.
76. Lanske B, Densmore MJ, Erben RG. Vitamin D endocrine system and osteocytes. *Bonekey Rep.* 2014;3:494. doi: 10.1038/bonekey.2013.228.
77. Woo SM, Rosser J, Dusevich V, Kalajzic I, Bonewald LF. Cell line IDG-SW3 replicates osteoblast-to-late-osteocyte differentiation in vitro and accelerates bone formation in vivo. *J Bone Miner Res.* 2011;26(11):2634-2646 doi: 10.1002/jbmr.465.
78. Williams JN, Irwin M, Li Y, Kambra-th AV, Mattingly BT, Patel S, Kittaka M, Collins RN, Clough NA, Doud EH, Mosley AL, Bellido T, Bruzzaniti A, Plotkin LI, Trinidad JC, Thompson WR, Bonewald LF, Sankar U. Osteocyte-Derived CaMKK2 Regulates Osteoclasts and Bone Mass in a Sex-Dependent Manner through Secreted Calpastatin. *Int J Mol Sci.* 2023 Mar 1;24(5):4718. doi: 10.3390/ijms24054718. PMID: 36902150; PMCID: PMC10003151.
79. Maciel GBM, Maciel RM, Danesi CC. Bone cells and their role in physiological remodeling. *Mol Biol Rep.* 2023 Mar;50(3):2857-2863. doi: 10.1007/s11033-022-08190-7. Epub 2023 Jan 6. PMID: 36609750.

80. Portales Castillo I, Simic P. PTH, FGF-23, Klotho and Vitamin D as regulators of calcium and phosphorus: Genetics, epigenetics and beyond. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022 Sep 29;13:992666. doi: 10.3389/fendo.2022.992666. PMID: 36246903; PMCID: PMC9558279.
81. Michigami T. Paracrine and endocrine functions of osteocytes. *Clin Pediatr Endocrinol*. 2023;32(1):1-10. doi: 10.1297/cpe.2022-0053. Epub 2022 Sep 19. PMID: 36761497; PMCID: PMC9887291.
82. Shimada T, Kakitani M, Yamazaki Y, Hasegawa H, Takeuchi Y, Fujita T, Fukumoto S, Tomizuka K, Yamashita T. Targeted ablation of Fgf23 demonstrates an essential physiological role of FGF23 in phosphate and vitamin D metabolism. *J Clin Invest*. 2004;113(4):561-568. doi: 10.1172/JCI19081.
83. Saito H, Maeda A, Ohtomo S, Hirata M, Kusano K, Kato S, Ogata E, Segawa H, Miyamoto K, Fukushima N. Circulating FGF-23 is regulated by 1alpha,25-dihydroxyvitamin D3 and phosphorus in vivo. *J Biol Chem*. 2005;280:2543-2549. doi: 10.1074/jbc.M408903200
84. Agoro R, Ni P, Noonan ML, White KE. Osteocytic FGF23 and Its Kidney Function. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2020 Aug 28;11:592. doi: 10.3389/fendo.2020.00592. PMID: 32982979; PMCID: PMC7485387.
85. Blau JE, Collins MT. The PTH-Vitamin D-FGF23 axis. *Rev Endocr Metab Disord*. 2015 Jun;16(2):165-74. doi: 10.1007/s11154-015-9318-z. PMID: 26296372.
86. Rolvien T, Krause M, Jeschke A, Yorgan T, Püschel K, Schinke T, Busse B, Demay MB, Amling M. Vitamin D regulates osteocyte survival and perilacunar remodeling in human and murine bone. *Bone*. 2017 Oct;103:78-87. doi: 10.1016/j.bone.2017.06.022. Epub 2017 Jun 27. PMID: 28666969.
87. Busse B, Bale HA, Zimmermann EA, Panganiban B, Barth HD, Carriero A, Vettorazzi E, Zustin J, Hahn M, Ager JW 3rd, Püschel K, Amling M, Ritchie RO. Vitamin D deficiency induces early signs of aging in human bone, increasing the risk of fracture. *Sci Transl Med*. 2013 Jul 10;5(193):193ra88. doi: 10.1126/scitranslmed.3006286. PMID: 23843449.
- 88- Tsourdi E, Jähn K, Rauner M, Busse B, Bonewald LF. Physiological and pathological osteocytic osteolysis. *J Musculoskelet Neuronal Interact*. 2018 Sep 1;18(3):292-303. PMID: 30179206; PMCID: PMC6146198.
89. Udagawa N, Koide M, Nakamura M, Nakamichi Y, Yamashita T, Uehara S, Kobayashi Y, Furuya Y, Yasuda H, Fukuda C, Tsuda E. Osteoclast differentiation by RANKL and OPG signaling pathways. *J Bone Miner Metab*. 2021 Jan;39(1):19-26. doi: 10.1007/s00774-020-01162-6. Epub 2020 Oct 20. PMID: 33079279.
90. Verlinden L, Janssens I, Doms S, Vanhevel J, Carmeliet G, Verstuyf A. Vdr expression in osteoclast precursors is not critical in bone homeostasis. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2019 Dec;195:105478. doi: 10.1016/j.jsbmb.2019.105478. Epub 2019 Sep 24. PMID: 31561003.
91. Starczak Y, Reinke DC, Barratt KR, Russell PK, Clarke MV, Davey RA, Atkins GJ, Anderson PH. Vitamin D receptor expression in mature osteoclasts reduces bone loss due to low dietary calcium intake in male mice. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2021 Jun;210:105857. doi: 10.1016/j.jsbmb.2021.105857. Epub 2021 Feb 26. PMID: 33647520.

92. Raisz LG, Trummel CL, Holick MF, 1,25-dihydroxycholecalciferol: a potent stimulator of bone resorption in tissue culture. *Science*. 1972;175:768-9. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33647520/>
93. Kim JM, Lin C, Stavre Z, Greenblatt MB, Shim JH. Osteoblast-Osteoclast Communication and Bone Homeostasis. *Cells*. 2020 Sep 10;9(9):2073. doi: 10.3390/cells9092073. PMID: 32927921; PMCID: PMC7564526.
94. Alonso N, Zelzer S, Eibinger G, Herrmann M. Vitamin D Metabolites: Analytical Challenges and Clinical Relevance. *Calcif Tissue Int*. 2023 Feb;112(2):158-177. doi: 10.1007/s00223-022-00961-5. Epub 2022 Mar 3. PMID: 35238975; PMCID: PMC8892115.
95. Doroudi M, Plaisance MC, Boyan BD, Schwartz Z. Membrane actions of 1 α , 25(OH) $_2$ D $_3$ are mediated by Ca(2+)/calmodulin-dependent protein kinase II in bone and cartilage cells. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2015;145:65-74
96. Cong L, Zhang C, Tu G. Osteoblastic NF- κ B pathway is involved in 1 α , 25(OH) $_2$ D $_3$ -induced osteoclast-like cells formation in vitro. *Int J Clin Exp Pathol*. 2015 May 1;8(5):5988-96. PMID: 26191332; PMCID: PMC4503203
97. Zhang C, Farré-Guasch E, Jin J, van Essen HW, Klein-Nulend J, Bravenboer N. A Three-Dimensional Mechanical Loading Model of Human Osteocytes in Their Native Matrix. *Calcif Tissue Int*. 2022 Mar;110(3):367-379. doi: 10.1007/s00223-021-00919-z. Epub 2021 Oct 13. PMID: 34647170; PMCID: PMC8860829.
98. Khalaf RM, Almudhi AA. The effect of vitamin D deficiency on the RANKL/OPG ratio in rats. *J Oral Biol Craniofac Res*. 2022 Mar-Apr;12(2):228-232. doi: 10.1016/j.jobcr.2022.02.004. Epub 2022 Feb 22. PMID: 35242513; PMCID: PMC8886034.
99. Jo S, Lee YY, Han J, Lee YL, Yoon S, Lee J, Oh Y, Han JS, Sung IH, Park YS, Kim TH. CCAAT/enhancer-binding protein beta (C/EBP β) is an important mediator of 1,25 dihydroxyvitamin D $_3$ (1,25D $_3$)-induced receptor activator of nuclear factor kappa-B ligand (RANKL) expression in osteoblasts. *BMB Rep*. 2019 Jun;52(6):391-396. doi: 10.5483/BMBRep.2019.52.6.166. PMID: 30355436; PMCID: PMC6605518.
100. Maupin KA, Diegel CR, Stevens PD, Dick D; VAI Vivarium and Transgenic Core; Williams BO. Mutation of the galectin-3 glycan-binding domain (Lgals3-R200S) enhances cortical bone expansion in male mice and trabecular bone mass in female mice. *FEBS Open Bio*. 2022 Oct;12(10):1717-1728. doi: 10.1002/2211-5463.13483. Epub 2022 Sep 14. PMID: 36062328; PMCID: PMC9527582.
101. Gu J, Zhang X, Zhang C, Li Y, Bian J, Liu X, Yuan Y, Zou H, Tong X, Liu Z. Galectin-3 Contributes to the Inhibitory Effect of 1 α ,25-(OH) $_2$ D $_3$ on Osteoclastogenesis. *Int J Mol Sci*. 2021 Dec 11;22(24):13334. doi: 10.3390/ijms222413334. PMID: 34948130; PMCID: PMC8708238.
102. Song C, Yang X, Lei Y, Zhang Z, Smith W, Yan J, Kong L. Evaluation of efficacy on RANKL induced osteoclast from RAW264.7 cells. *J Cell Physiol*. 2019 Jul;234(7):11969-11975. doi: 10.1002/jcp.27852. Epub 2018 Dec 4. PMID: 30515780.
103. Kogawa M, Anderson PH, Findlay DM, Morris HA, Atkins GJ. The metabolism of 25-(OH)vitamin D $_3$ by osteoclasts and their precursors regulates the differentiation of osteoclasts.

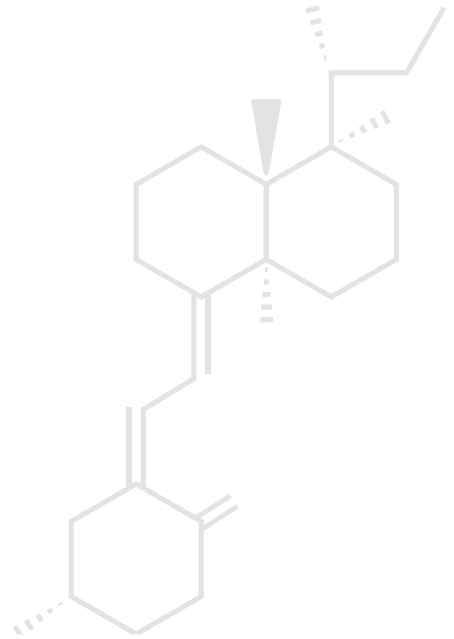
- J Steroid Biochem Mol Biol. 2010 Jul;121(1-2):277-80. doi: 10.1016/j.jsbmb.2010.03.048. Epub 2010 Mar 19. PMID: 20304055.
104. Boyan BD, Asmussen NC, Lin Z, Schwartz Z. The Role of Matrix-Bound Extracellular Vesicles in the Regulation of Endochondral Bone Formation. *Cells*. 2022 May 12;11(10):1619. doi: 10.3390/cells11101619. PMID: 35626656; PMCID: PMC9139584.
 105. Hallett SA, Ono W, Ono N. Growth Plate Chondrocytes: Skeletal Development, Growth and Beyond. *Int J Mol Sci*. 2019 Nov 29;20(23):6009. doi: 10.3390/ijms20236009. PMID: 31795305; PMCID: PMC6929081.
 106. Chu TL, Chen P, Yu AX, Kong M, Tan Z, Tsang KY, Zhou Z, Cheah KSE. MMP14 cleaves PTH1R in the chondrocyte-derived osteoblast lineage, curbing signaling intensity for proper bone anabolism. *Elife*. 2023 Mar 9;12:e82142. doi: 10.7554/eLife.82142. PMID: 36892459; PMCID: PMC10036123.
 107. Verlinden L, Carmeliet G. Integrated View on the Role of Vitamin D Actions on Bone and Growth Plate Homeostasis. *JBMR Plus*. 2021 Nov 18;5(12):e10577. doi: 10.1002/jbm4.10577. PMID: 34950832; PMCID: PMC8674772.
 108. Li YC, Pirro AE, Amling M, Delling G, Baron R, Bronson R, Demay MB. Targeted ablation of the vitamin D receptor: an animal model of vitamin D-dependent rickets type II with alopecia. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1997 Sep 2;94(18):9831-5. doi: 10.1073/pnas.94.18.9831. PMID: 9275211; PMCID: PMC23277.
 109. Masuyama R, Stockmans I, Torrekens S, Van Looveren R, Maes C, Carmeliet P, Bouillon R, Carmeliet G. Vitamin D receptor in chondrocytes promotes osteoclastogenesis and regulates FGF23 production in osteoblasts. *J Clin Invest*. 2006 Dec;116(12):3150-9. doi: 10.1172/JCI29463. Epub 2006 Nov 9. PMID: 17099775; PMCID: PMC1635166.
 110. Ruggiero B, Padwa BL, Christoph KM, Zhou S, Glowacki J. Vitamin D metabolism and regulation in pediatric MSCs. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2016 Nov;164:287-291. doi: 10.1016/j.jsbmb.2015.09.025. Epub 2015 Sep 15. PMID: 26385609.
 111. Anderson PH, O'Loughlin PD, May BK, Morris HA. Modulation of CYP27B1 and CYP24 mRNA expression in bone is independent of circulating 1,25(OH)2D3 levels. *Bone*. 2005 Apr;36(4):654-62. doi: 10.1016/j.bone.2005.01.012. PMID: 15781002.
 112. Lin Z, McClure MJ, Zhao J, Ramey AN, Asmussen N, Hyzy SL, Schwartz Z, Boyan BD. MicroRNA Contents in Matrix Vesicles Produced by Growth Plate Chondrocytes are Cell Maturation Dependent. *Sci Rep*. 2018 Feb 26;8(1):3609. doi: 10.1038/s41598-018-21517-4. PMID: 29483516; PMCID: PMC5826934.
 113. Asmussen NC, Alam S, Lin Z, Cohen DJ, Schwartz Z, Boyan BD. 1 α ,25-Dihydroxyvitamin D3 Regulates microRNA Packaging in Extracellular Matrix Vesicles and Their Release in the Matrix. *Calcif Tissue Int*. 2023 Apr;112(4):493-511. doi: 10.1007/s00223-023-01067-2. Epub 2023 Feb 25. PMID: 36840756.
 114. Han X, Zhu N, Wang Y, Cheng G. 1,25(OH)2D3 inhibits osteogenic differentiation through activating β catenin signaling via downregulating bone morphogenetic protein 2. *Mol Med Rep*. 2020 Dec;22(6):5023-5032. doi: 10.3892/mmr.2020.11619. Epub 2020 Oct 20. PMID: 33173996; PMCID: PMC7646955.

115. Owen TA, Aronow MS, Barone LM, Bettencourt B, Stein GS, Lian JB. Pleiotropic effects of vitamin D on osteoblast gene expression are related to the proliferative and differentiated state of the bone cell phenotype: dependency upon basal levels of gene expression, duration of exposure, and bone matrix competency in normal rat osteoblast cultures. *Endocrinology*. 1991 Mar;128(3):1496-504. doi: 10.1210/endo-128-3-1496. PMID: 1999168.
116. Xu D, Gao HJ, Lu CY, Tian HM, Yu XJ. Vitamin D inhibits bone loss in mice with thyrotoxicosis by activating the OPG/RANKL and Wnt/ β -catenin signaling pathways. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022 Nov 30;13:1066089. doi: 10.3389/fendo.2022.1066089. PMID: 36531471; PMCID: PMC9748851.
117. Johnson JA, Grande JP, Roche PC, Kumar R. Ontogeny of the 1,25-dihydroxyvitamin D₃ receptor in fetal rat bone. *J Bone Miner Res*. 1996 Jan;11(1):56-61. doi: 10.1002/jbmr.5650110109. PMID: 8770697.
118. Ansari S, de Wildt BWM, Vis MAM, de Korte CE, Ito K, Hofmann S, Yuana Y. Matrix Vesicles: Role in Bone Mineralization and Potential Use as Therapeutics. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2021 Mar 24;14(4):289. doi: 10.3390/ph14040289. PMID: 33805145; PMCID: PMC8064082.
119. Van de Peppel J, Van Leeuwen JPTM. Vitamin D and gene networks in human osteoblasts. *Front Physiol*. 2014 Apr. 9;5:137 doi: 10.3389/fphys.2014.00137
120. Yang D., Turner A.G., Wijenayaka A.R., Anderson P.H., Morris H.A., Atkins G.J. 1,25-Dihydroxyvitamin D₃ and extracellular calcium promote mineral deposition via NPP1 activity in a mature osteoblast cell line MLO-A5. *Mol. Cell. Endocrinol*. 2015;412:140-147. doi: 10.1016/j.mce.2015.06.005
121. Kenkre JS, Bassett J. The bone remodelling cycle. *Ann Clin Biochem*. 2018 May;55(3):308-327. doi: 10.1177/0004563218759371. Epub 2018 Mar 4. PMID: 29368538.
122. Kogawa M, Findlay DM, Anderson PH, Atkins GJ. Modulation of osteoclastic migration by metabolism of 25OH-vitamin D₃. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2013 Jul;136:59-61. doi: 10.1016/j.jsbmb.2012.09.008. Epub 2012 Sep 16. PMID: 22989483.
123. Lam NN, Triliana R, Sawyer RK, Atkins GJ, Morris HA, O'Loughlin PD, Anderson PH. Vitamin D receptor overexpression in osteoblasts and osteocytes prevents bone loss during vitamin D-deficiency. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2014 Oct;144 Pt A:128-31. doi: 10.1016/j.jsbmb.2014.01.002. Epub 2014 Jan 13. PMID: 24434283.
124. Goltzman D. Functions of vitamin D in bone. *Histochem Cell Biol*. 2018;149(4):305-312.
125. Karalazou P, Ntelios D, Chatzopoulou F, Fragou A, Taousani M, Mouzaki K, Galli-Tsinopoulou A, Kouidou S, Tzi-magiorgis G. OPG/RANK/RANKL signaling axis in patients with type I diabetes: Associations with parathormone and vitamin D. *Ital J Pediatr*. 2019 Dec 10;45(1):161. doi: 10.1186/s13052-019-0748-1. PMID: 31823791; PMCID: PMC6902340.
126. Han X, Zhu N, Wang Y, Cheng G. 1,25(OH)₂D₃ inhibits osteogenic differentiation through activating β catenin signaling via downregulating bone morphogenetic protein 2. *Mol Med Rep*. 2020 Dec;22(6):5023-5032. doi: 10.3892/mmr.2020.11619. Epub 2020 Oct 20. PMID: 33173996; PMCID: PMC7646955.

127. Liang L, Tong T, Qin L, Xie J, Xu Y, Qin Y, Zhang L, Liu D, Niu X, Tong X. Effects of vitamin D with or without calcium on pathological ossification: A retrospective clinical study. *Exp Ther Med*. 2022 Apr;23(4):285. doi: 10.3892/etm.2022.11214. Epub 2022 Feb 15. PMID: 35340878; PMCID: PMC8931622.
128. Gardiner EM, Baldock PA, Thomas GP, Sims NA, Henderson NK, Hollis B, White CP, Sunn KL, Morrison NA, Walsh WR, Eisman JA. Increased formation and decreased resorption of bone in mice with elevated vitamin D receptor in mature cells of the osteoblastic lineage. *FASEB J*. 2000 Oct;14(13):1908-16. doi: 10.1096/fj.99-1075com. PMID: 11023975.
129. Sooy K, Sabbagh Y, Demay MB. Osteoblasts lacking the vitamin D receptor display enhanced osteogenic potential in vitro. *J Cell Biochem*. 2005 Jan 1;94(1):81-7. doi: 10.1002/jcb.20313. PMID: 15517598.
130. Demir K, Zou M, Al-Rijjal RA, Bin-Essa H, Acar S, Durmaz E, Çatlı G, Al-Enezi AF, Alzahrani AS, Meyer BF, Shi Y. Novel VDR Mutations in patients with vitamin D-dependent rickets Type 2A: a mild disease phenotype caused by a novel canonical splice-site mutation. *Endocr Pract*. 2020 Jan;26(1):72-81. doi: 10.4158/EP-2019-0295. Epub 2019 Sep 26. PMID: 31557081.
131. Fernández Araque A, Giaquinta-Aranda A, Moreno-Sainz C, Martínez-Martínez MC, Velasco-González V, Sainz-Gil M, Martín-Arias LH, Carretero-Molinero S, García-Hidalgo M, Verde Z. Haplotypes in the GC, CYP2R1 and CYP24A1 Genes and Biomarkers of Bone Mineral Metabolism in Older Adults. *Nutrients*. 2022 Jan 8;14(2):259. doi: 10.3390/nu14020259. PMID: 35057442; PMCID: PMC8778395.
132. Martínez Aguilar M.M., Aparicio-Bautista D.I., Ramírez-Salazar E.G., Reyes-Grajeda J.P., De La Cruz-Montoya A.H., Antuna-Puente B., Hidalgo-Bravo A., Rivera-Paredes B., Ramírez-Palacios P., Quiterio M., et al. Serum Proteomic Analysis Reveals Vitamin D-Binding Protein (VDBP) as a Potential Biomarker for Low Bone Mineral Density in Mexican Postmenopausal Women. *Nutrients*. 2019;11:2853. doi: 10.3390/nu11122853
133. Kim SK. Identification of 613 new loci associated with heel bone mineral density and a polygenic risk score for bone mineral density, osteoporosis and fracture. *PLoS One*. 2018;14(3):e0200785 doi: 10.1371/journal.pone.0200785
134. Wang Y, Wactawski-Wende J, Sucheston-Campbell LE, Preus L, Hovey KM, Nie J, et al. The influence of genetic susceptibility and calcium plus Vitamin D supplementation on fracture risk. *Am J Clin Nutr*. 2017; 105(4):970-979 doi: 10.3945/ajcn.116.144550.
135. Rozmus D, Płomiński J, Augustyn K, Cieślińska A. rs7041 and rs4588 Polymorphisms in Vitamin D Binding Protein Gene (VDBP) and the Risk of Diseases. *Int J Mol Sci*. 2022 Jan 15;23(2):933. doi: 10.3390/ijms23020933. PMID: 35055118; PMCID: PMC8779119.
136. Zhang Y, Yang S, Liu Y, Ren L. Relationship between polymorphisms in vitamin D metabolism-related genes and the risk of rickets in Han Chinese children. *BMC Med Genet*. 2013 Sep 30;14:101. doi: 10.1186/1471-2350-14-101. PMID: 24073854; PMCID: PMC3850708.

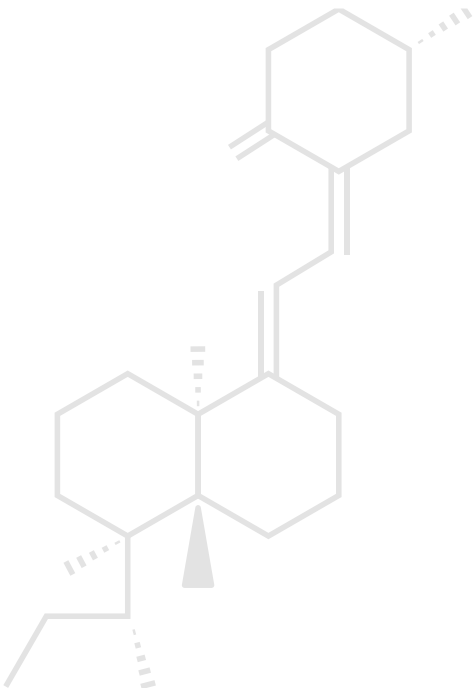
137. Ogunmwonyi I, Adebajo A, Wilkinson JM. The genetic and epigenetic contributions to the development of nutritional rickets. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022 Dec 22;13:1059034. doi: 10.3389/fendo.2022.1059034. PMID: 36619587; PMCID: PMC9815715.
138. Ho-Le TP, Center JR, Eisman JA, Nguyen HT, Nguyen TV. Prediction of bone mineral density and fragility fracture by genetic profiling. *J Bone Miner Res*. 2016.
139. Wang Y, Wactawski-Wende J, Sucheston-Campbell LE, Preus L, Hovey KM, Nie J, Jackson RD, Handelsman SK, Nassir R, Crandall CJ, Ochs-Balcom HM. The influence of genetic susceptibility and calcium plus vitamin D supplementation on fracture risk. *Am J Clin Nutr*. 2017 Apr;105(4):970-979. doi: 10.3945/ajcn.116.144550. Epub 2017 Feb 1. PMID: 28148500; PMCID: PMC5366049.
140. Wu Q, Jung J. Genome-wide polygenic risk score for major osteoporotic fractures in postmenopausal women using associated single nucleotide polymorphisms. *J Transl Med*. 2023 Feb 16;21(1):127. doi: 10.1186/s12967-023-03974-2. PMID: 36797788; PMCID: PMC9933300.
141. Anagnostis P, Bosdou JK, Kenanidis E, Potoupnis M, Tsiridis E, Goulis DG. Vitamin D supplementation and fracture risk: Evidence for a U-shaped effect. *Maturitas*. 2020 Nov;141:63-70. doi: 10.1016/j.maturitas.2020.06.016. Epub 2020 Jun 22. PMID: 33036705.
142. Zhu K, Hunter M, Hui J, Murray K, James A, Lim EM, Cooke BR, Walsh JP. Longitudinal Stability of Vitamin D Status and Its Association with Bone Mineral Density in Middle-aged Australians. *J Endocr Soc*. 2022 Dec 6;7(2):bvac187. doi: 10.1210/jendso/bvac187. PMID: 36578880; PMCID: PMC9780649.
143. Al Nozha OM, El Tarhouny S, Taha I, Sultan I, Abdu Allah AM, Hammada MA, Elmehallawy G, Elmehallawy Y, Eysawi EA, Desouky MK. Association Between Vitamin D Level and Z-Score Changes of Bone Density in College-Age Saudi Girls: A Cross-Sectional Study. *Int J Gen Med*. 2023 Mar 5;16:865-874. doi: 10.2147/IJGM.S396536. PMID: 36910567; PMCID: PMC9997091.
144. Lips P. Vitamin D deficiency and secondary hyperparathyroidism in the elderly: consequences for bone loss and fractures and therapeutic implications. *Endocr Rev*. 2001;22(4):477-501 doi: 10.1210/edrv.22.4.0437.
145. Cauley JA, Greendale GA, Ruppert K, Lian Y, Randolph JF Jr, Lo JC, Burnett-Bowie SA, Finkelstein JS. Serum 25 hydroxyvitamin D, bone mineral density and fracture risk across the menopause. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015 May;100(5):2046-54. doi: 10.1210/jc.2014-4367. Epub 2015 Feb 26. PMID: 25719933; PMCID: PMC4422899.
146. Ferri E, Casati M, Cesari M, Vitale G, Arosio B. Vitamin D in physiological and pathological aging: Lesson from centenarians. *Rev Endocr Metab Disord*. 2019 Sep;20(3):273-282. doi: 10.1007/s11154-019-09522-y. PMID: 31654261
147. Stamp TC, Round JM. Seasonal changes in human plasma levels of 25-hydroxyvitamin D. *Nature*. 1974 Feb 22;247(5442):563-5. doi: 10.1038/247563a0. PMID: 4818557.
148. Cashman KD. Global differences in vitamin D status and dietary intake: a review of the data. *Endocr Connect*. 2022 Jan 11;11(1):e210282. doi: 10.1530/EC-21-0282. PMID: 34860171; PMCID: PMC8789021.
149. Meier C, Woitge HW, Witte K, Lemmer B, Seibel MJ. Supplementation with oral vitamin D3 and calcium

- during winter prevents seasonal bone loss: a randomized controlled open-label prospective trial. *J Bone Miner Res.* 2004 Aug;19(8):1221-30. doi: 10.1359/JBMR.040511. Epub 2004 May 24. PMID: 15231008.
150. Mazzucchelli R, Crespi-Villarías N, Pérez-Fernández E, Durbán Reguera ML, Guzón Illescas O, Quirós J, García-Vadillo A, Carmona L, Rodríguez-Caravaca G, Gil de Miguel A. Weather conditions and their effect on seasonality of incident osteoporotic hip fracture. *Arch Osteoporos.* 2018 Mar 15;13(1):28. doi: 10.1007/s11657-018-0438-4. PMID: 29546463.
 151. Román Ortiz C, Tenías JM, Estarlich M, Ballester F. Systematic review of the association between climate and hip fractures. *Int J Biometeorol.* 2015 Oct;59(10):1511-22. doi: 10.1007/s00484-014-0945-y. Epub 2014 Dec 13. PMID: 25504270.
 152. Kim MH, Park SY. Population-based study and a scoping review for the epidemiology and seasonality in and effect of weather on Bell's palsy. *Sci Rep.* 2021 Aug 20;11(1):16941. doi: 10.1038/s41598-021-96422-4. PMID: 34417505; PMCID: PMC8379238.,
 153. Dahl C, Madsen C, Omsland TK, Sogaard AJ, Tunheim K, Stigum H, Holvik K, Meyer HE. The Association of Cold Ambient Temperature with Fracture Risk and Mortality: National Data from Norway-A Norwegian Epidemiologic Osteoporosis Studies (NO-REPOS) Study. *J Bone Miner Res.* 2022 Aug;37(8):1527-1536. doi: 10.1002/jbmr.4628. Epub 2022 Jun 25. PMID: 35689442; PMCID: PMC9545665.
 154. Jedynasty K, Zięba M, Adamski J, Czech M, Głuszko P, Gozdowski D, Szypowska A, Śliwczyński A, Walicka M, Franek E. Seasonally Dependent Change of the Number of Fractures after 50 Years of Age in Poland-Analysis of Combined Health Care and Climate Datasets. *Int J Environ Res Public Health.* 2022 Aug 2;19(15):9467. doi: 10.3390/ijerph19159467. PMID: 35954822; PMCID: PMC9368217.
 155. LeBoff MS, Chou SH, Ratliff KA, Cook NR, Khurana B, Kim E, Cawthon PM, Bauer DC, Black D, Gallagher JC, Lee IM, Buring JE, Manson JE. Supplemental Vitamin D and Incident Fractures in Midlife and Older Adults. *N Engl J Med.* 2022 Jul 28;387(4):299-309. doi: 10.1056/NEJMoa2202106. PMID: 35939577; PMCID: PMC9716639.
 156. Erdmann J, Wiciński M, Szyperski P, Gajewska S, Ohla J, Słupski M. Vitamin D Supplementation and Its Impact on Different Types of Bone Fractures. *Nutrients.* 2022 Dec 25;15(1):103. doi: 10.3390/nu15010103. PMID: 36615761; PMCID: PMC9824692.
 157. Malaeb H, El-Khoury JM. Vitamin D and Bone Fractures Revisited. *Clin Chem.* 2023 Feb 1;69(2):209. doi: 10.1093/clinchem/hvac196. PMID: 36724482.
 158. Kong SH, Jang HN, Kim JH, Kim SW, Shin CS. Effect of Vitamin D Supplementation on Risk of Fractures and Falls According to Dosage and Interval: A Meta-Analysis. *Endocrinol Metab (Seoul).* 2022 Apr;37(2):344-358. doi: 10.3803/EnM.2021.1374. Epub 2022 Apr 25. PMID: 35504603; PMCID: PMC9081312.
 159. Bouillon R, Marcocci C, Carmeliet G, Bikle D, White JH, Dawson-Hughes B, Lips P, Munns CF, Lazaretti-Castro M, Giustina A, Bilezikian J. Skeletal and Extraskelatal Actions of Vitamin D: Current Evidence and Outstanding Questions. *Endocr Rev.* 2019 Aug 1;40(4):1109-1151. doi: 10.1210/er.2018-00126. PMID: 30321335; PMCID: PMC6626501.



9. VITAMINA D Y ENFERMEDADES REUMATOLÓGICAS

Oswaldo Daniel Messina

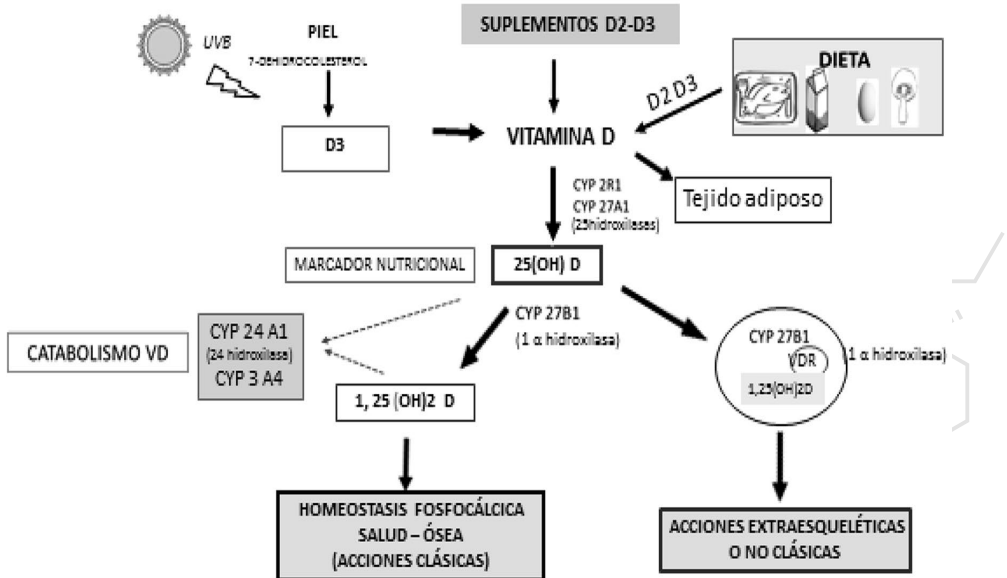


Oswaldo Daniel Messina

La vitamina D es una hormona esteroidea fundamental para el desarrollo, crecimiento y mantenimiento del esqueleto a lo largo de la vida, así como para el cumplimiento de diversos procesos fisiológicos en el organismo. Existen dos moléculas principales de

la vitamina D, estas se diferencian en estructura y origen: la vitamina D2 o ergocalciferol, formada por la acción de la radiación ultravioleta sobre el esteroide ergosterol de las plantas, y se obtiene a través de la dieta; y la vitamina D3 o colecalciferol, formada en la piel a partir de la radiación ultravioleta. Ambas comparten la misma vía metabólica (1,2). Ver Figura 1.

Figura 1.
Se muestran las 3 fuentes de vitamina D.



En la figura 1 se muestran las 3 fuentes de vitamina D, síntesis en piel de vitamina D3 (D3): a partir de la acción de la radiación ultravioleta B (UVB), por dieta: D3 de origen animal y D2 de origen vegetal y por suplementos farmacológicos (D2 o D3). Esquema de la metabolización de vitamina D: 25-hidroxilación hepática y posterior α -1-hidroxilación renal altamente regulada (principalmente por hormona paratiroidea y FGF23) para las acciones clásicas de homeostasis fosfocálcica y α -1-hidroxilación en múltiples células del organismo, regulado de forma autocrina y paracrina específica en cada tejido. Se muestra el catabolismo de 25(OH)D y 1,25(OH)2D, por los citocromos CYP24A1 y CYP3A4.

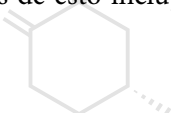
El colesteciferol es transportado al hígado, en donde ocurre una primera hidroxilación originando la 25-hidroxivitamina D (25OHD). También denominado calcidiol, el cual es transportado a nivel renal, allí atraviesa una segunda hidroxilación por acción de la α -1-hidroxilasa (α -1-OH), originando la 1,25-dihidroxivitamina D (1,25(OH)2D) denominado calcitriol, que constituye la forma metabólicamente activa de la vitamina D (1).

La hidroxilación de la vitamina D se produce principalmente a nivel hepático y renal, sin embargo; también puede ocurrir en otros tejidos, en los cuales la 1,25(OH)2D producida tiene funciones paracrinas y autocrinas. Ejemplos de esto incluyen: la piel; cé-

lulas del sistema inmune; glándula paratiroides; epitelio intestinal; próstata; tejido mamario; músculo; miocardio; adipocito; pituitaria; hígado; pulmón; algunos tipos de cáncer; espermatogénesis y sobre algunos aspectos del embarazo y reproducción. La hormona paratiroidea (PTH), el factor de crecimiento fibroblástico 23 (FGF-23), el calcio y los fosfatos son los mayores reguladores de la enzima α -1-hidroxilasa, encargada de la producción de 1,25(OH)2D. Finalmente, el catabolismo de la 25-hidroxivitamina D, que como el de la 1,25(OH)2D está a cargo de la enzima 24-hidroxilasa, la cual es regulada a nivel renal (3).

Además de las reconocidas acciones de la vitamina D en el metabolismo óseo, la vitamina D tiene acciones en otros tejidos, las cuales realiza mediante su unión al receptor de vitamina D (VDR). El cual fue descubierto por Brumbaugh en 1974 y Kream en 1975 en las células intestinales, renales y osteoblastos. Esta molécula forma parte de la superfamilia de receptores esteroideos e interactúa con secuencias de ADN, induciendo la represión o la transcripción a ese nivel (4). Los receptores nucleares son los responsables de los efectos genómicos y los receptores de membrana de los efectos no genómicos (5).

Se reconocen como acciones “no clásicas” a aquellas relacionadas a la proliferación y diferenciación celular, regulación hormonal y acciones me-



diadoras del sistema inmune (4). Estas acciones se relacionan con los niveles de vitamina D y ciertas enfermedades como la diabetes tipo I, el cáncer de colon y la esclerosis múltiple. Desde hace mucho tiempo se vincula a la suficiencia de niveles de vitamina D con menor riesgo de padecer algunos tipos de neoplasias, como el cáncer de mama, colon y próstata entre los más estudiados (5-12).

Las acciones no clásicas se vehiculizan por expresión de α -1-hidroxilasa en la piel, folículos pilosos, ganglios linfáticos, colon, mama, médula adrenal, páncreas, cerebro, placenta, paratiroides y osteoblastos. Mientras que el receptor de vitamina D (VDR) se expresa básicamente en intestino y hueso, pero también en los linfocitos T activos: próstata; páncreas; intestino; mama; testículo; ovario; monocitos; colon; músculo cardíaco y músculo estriado; cerebro; gónadas, entre otros.

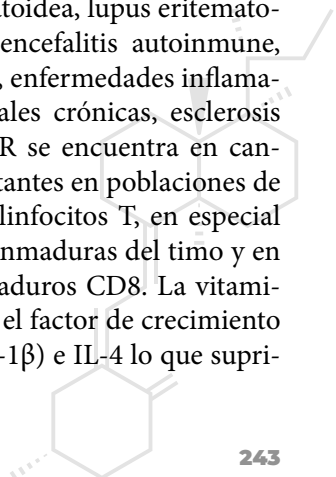
Recientemente, los niveles de vitamina D se han relacionado con la infección y evolución de la pandemia de coronavirus (COVID-19) SARS-CoV2 (13-25). Las posibles consecuencias del déficit crónico de vitamina D incluyen: riesgo aumentado de desarrollar enfermedades autoinmunes; diabetes; esclerosis múltiple; hipertensión arterial y algunos tipos de cáncer (mama, próstata, colon). El nivel adecuado de 25OHD para conservar todos sus beneficios es alrededor de 30 ng/mL (75 nmol/L), excepto en el caso de infección por vi-

rus SARS -CoV2, donde se recomiendan valores superiores a 40-50 ng/mL. Es importante considerar que los niveles de PTH comienzan a elevarse con niveles de 25OHD por debajo de 27 ng/mL, que la deficiencia de la función muscular ocurre con valores por debajo de 15 ng/mL y la toxicidad se manifiesta con valores superiores a 100 ng/mL (26-30).

Vitamina D y sistema inmunológico

La primera evidencia de que los linfocitos activados contenían receptores VDR fue establecida por Manolagas y su grupo (31). En los últimos tiempos, se han realizado muchos avances en la comprensión del rol de la vitamina D en el sistema inmune y en la evolución clínica de los pacientes con artritis crónicas y enfermedades del tejido conectivo y particularmente, en la inmunidad mediada por linfocitos.

Diversas enfermedades han demostrado disminuir su actividad de acuerdo a los niveles de vitamina D del paciente (artritis reumatoidea, lupus eritematoso sistémico, encefalitis autoinmune, diabetes tipo I, enfermedades inflamatorias intestinales crónicas, esclerosis múltiple). VDR se encuentra en cantidades importantes en poblaciones de macrófagos y linfocitos T, en especial en las células inmaduras del timo y en linfocitos inmaduros CD8. La vitamina D estimula el factor de crecimiento tumoral (TGF- 1β) e IL-4 lo que supri-



miría la actividad inflamatoria de las células T. En los últimos tiempos se han realizado muchos avances en la comprensión del rol de la vitamina D en el sistema inmune y en la evolución clínica de los pacientes con artritis crónicas, enfermedades del tejido conectivo y particularmente, en la inmunidad mediada por linfocitos (21, 32-42).

Mecanismos

La vitamina D estimula la inmunidad innata mediante diversos mecanismos, por ejemplo; induce la diferenciación de monocitos a macrófagos, incrementando su capacidad fagocítica y quimiotáctica.

Los receptores de reconocimiento de las células monocito-macrófagos (ej. Toll-like receptors) interactúan con secuencias de moléculas asociadas a diferentes agentes patógenos generando una respuesta que incluye aumento de la síntesis del VDR y α -1-hidroxilasa, con el consecuente incremento de los niveles intracelulares de 1,25(OH)₂D a partir de niveles adecuados de 25(OH)D.

Posteriormente, el 1,25(OH)₂D estimula la síntesis de diversas proteínas con acción antimicrobiana como catelicidina (CAMP), β -defensina 4 (DEFB4) y proteína antimicrobiana de hepcidina (HAMP) (43,44). Estas moléculas participan en la destrucción de los agentes infecciosos alterando las cápsides virales, desesta-

bilizando las membranas de hongos y bacterias, bloqueando la invasión celular y neutralizando la actividad de las endotoxinas.

Otra acción fundamental es el mantenimiento de las uniones estrechas gap; y de adherencia que favorece la integridad de los epitelios. Además, promueve el proceso de autofagia, el cual está implicado en la defensa contra las infecciones virales (45).

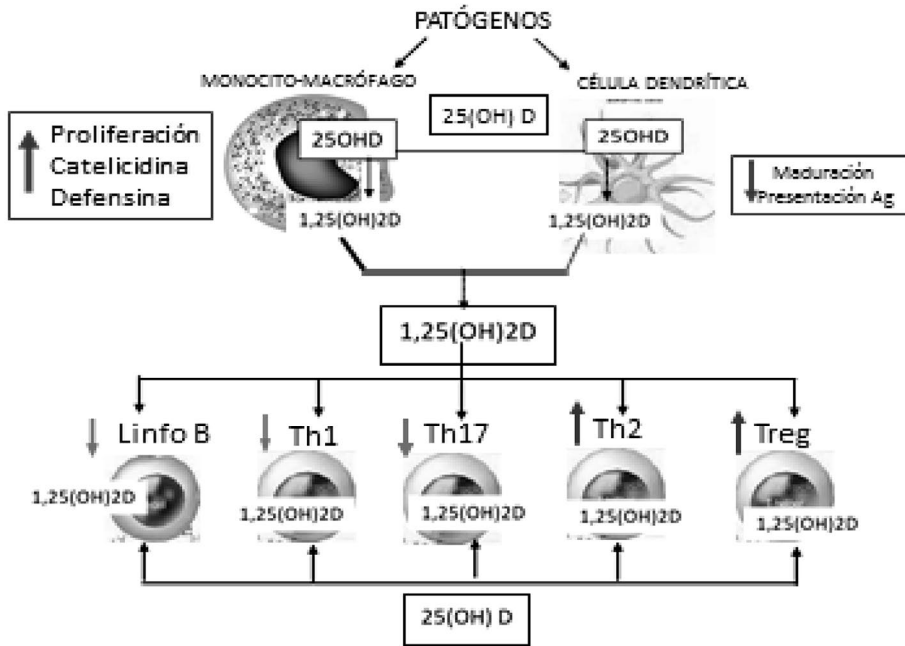
La vitamina D puede modificar el perfil de las células dendríticas o presentadoras de antígeno, promoviendo un fenotipo inmaduro, disminuyendo la presentación de antígenos y cambiando el perfil proinflamatorio hacia uno tolerogénico (46).

Con respecto a la inmunidad adaptativa, la 1,25 (OH)₂D posee un efecto directo o indirecto sobre diferentes poblaciones de linfocitos, favoreciendo la proliferación de células T regulatorias (T-Reg) y T helper 2 (Th2), promoviendo una mayor expresión de citoquinas antiinflamatorias como IL-4, IL-5, IL-9 e IL-13.

En contrapartida, actúa inhibiendo la proliferación de los linfocitos T helper 1 (Th1) y T helper 17 (Th17); reduciendo la producción de sus citoquinas y quimioquinas proinflamatorias como IL-2, IL-17 e IL-21, así como IFN- γ , TNF α . Estas acciones explicarían parcialmente la acción protectora de la vitamina D contra las enfermedades autoinmunes (47). Ver Figura 2.

Figura 2.

Esquema de los roles paracrino y autocrino de la vitamina D en el sistema inmune. Th1: T helper 1; Th 17: T helper 17; Th2: T helper 2; Treg: linfocitos T regulatorios. Ag: antígeno.



La acción sobre los linfocitos B es más compleja. Los linfocitos B inactivos no poseen VDR, dado que estos son inducidos recién al ser activados. 1,25(OH)2D actuaría sobre los linfocitos B activados o hiperactivados, moderando la respuesta inmune por varios mecanismos, por ejemplo; disminuyendo la producción de anticuerpos, reduciendo la síntesis de linfocitos B, así como su diferenciación a células plasmáticas e induciendo su apoptosis. Se ha sugerido que controlando la actividad de los linfocitos B y su transformación a células plasmáticas y células B de

memoria, se podría reducir el riesgo de las enfermedades mediadas por autoanticuerpos (48, 33).

Enfermedades autoinmunes y vitamina D

Psoriasis

La psoriasis es una enfermedad hiperproliferativa inflamatoria crónica de la piel que afecta aproximadamente un 2-3% de la población global. Esta hiperproliferación está asociada con una respuesta inflamatoria de los linfocitos Th1, Th17 y Th22 hacia antígenos

propios. 1,25(OH)₂D₃ ejerce efectos inhibitorios contra la actividad e inflamación asociada a la psoriasis, suprimiendo los procesos de diferenciación celular, quimiotaxis y presentación de antígenos, e inhibiendo citoquinas proinflamatorias como IL-1 β , IL-6, IL-8 y TNF α (49, 50). Los niveles insuficientes de vitamina D han sido reportados como un factor independiente para el desarrollo de la psoriasis. Se ha documentado una alta prevalencia de deficiencia de vitamina D en estos pacientes, por ello se han estudiado diversos esquemas de suplementación con vitamina D, vía oral o tópica con resultados positivos en parámetros como el área comprometida e índice de severidad de la enfermedad en algunos estudios (51, 56).

Artritis reumatoidea (AR)

La AR es una enfermedad inflamatoria crónica en la cual se han descrito diferentes alteraciones del sistema inmunológico. Clásicamente, se considera que está mediada por los linfocitos Th1, mientras que estudios posteriores han descrito también un aumento en la actividad de los linfocitos Th17 y Th22 y la presencia de linfocitos T regulatorios disfuncionales (T-reg), los cuales participarían en la génesis de la inflamación crónica sinovial y poliartritis. (57)

La vitamina D podría ser beneficiosa a través de la promoción de un perfil tolerogénico y antiinflamatorio debido

a su capacidad de suprimir la proliferación y la actividad de los Th1 y Th17 y mejorar la función de los linfocitos T-reg.

Se ha descrito que las mujeres con ingesta de vitamina D en el tercio superior, comparado con el menor, seguidas por un período de 11 años tenían un riesgo 33% menor de presentar AR (58). Un metaanálisis de Lee y colaboradores evidenció que los pacientes con AR presentaban niveles de 25OHD significativamente menores y con un mayor porcentaje de deficiencia que la población control; que estos niveles se correlacionaban inversamente con marcadores de actividad como el DAS28 (59).

En cuanto al efecto de la suplementación con vitamina D, un metaanálisis que incluyó 6 estudios en pacientes con AR, se observó mejoría en el DAS28 y de la eritrosedimentación. En la escala de dolor, sólo se observó mejoría si recibían más de 50.000UI semanales por más de 12 semanas (60). Otros trabajos investigaron añadir 1,25(OH)₂D₃ al tratamiento con drogas antirreumáticas modificadoras de la enfermedad (DMARDs) en pacientes con artritis temprana, evidenciado mejoría en el dolor (61).

La administración de calcitriol u otro análogo de la vitamina D (22-oxa-1,25(OH)₂D₃) produjo una reducción importante de la inflamación articular y disminución en el sco-

re de actividad de la AR comparado con placebo (62). En conclusión, diversos estudios sugieren una correlación positiva entre niveles adecuados de vitamina D y un menor riesgo de sufrir AR, así como una menor actividad de la enfermedad, sin embargo; aún no existe un protocolo randomizado controlado que demuestre que la suplementación con vitamina D o análogos logren dichos efectos.

Lupus Eritematoso Sistémico (LES)

LES es una enfermedad sistémica autoinmune, cuya patogenia incluye tener una predisposición genética a la enfermedad, factores ambientales y un perfil inmunológico caracterizado por el aumento de la actividad de los linfocitos Th17; la disminución de los linfocitos T-reg; y la presencia de autoanticuerpos, así como perfiles variables de actividad de los linfocitos Th1 y Th2. Se han observado niveles disminuidos de 25OHD en los pacientes con LES, asociados a un mayor nivel de actividad de la enfermedad (63).

La elevada prevalencia de deficiencia de vitamina D puede deberse a múltiples factores como la recomendación de no exponerse a los rayos ultravioletas, el uso de bloqueantes solares y fotoprotección debido a la fotosensibilidad cutánea, la alteración del metabolismo de la vitamina D en pacientes con compromiso renal y la presencia de polimorfismos de vitamina D. La deficiencia de vitamina D se asocia

a un mayor índice de actividad de la enfermedad, mayor positividad anti-ADN y menor tasa de remisión; junto con las acciones beneficiosas sobre el sistema inmunológico, las cuales se verían afectadas con niveles insuficientes de vitamina D (64, 65). Los pacientes con LES reciben glucocorticoides, esto constituyen otro factor asociado a la deficiencia de vitamina D por lo cual, sería fundamental el dosaje de niveles de 25OHD en los pacientes, así como considerar una suplementación adecuada para alcanzar niveles óptimos (66).

Esclerosis múltiple y vitamina D

La esclerosis múltiple (EM) es el trastorno neurológico permanente más común que afecta a los jóvenes adultos. Los estudios epidemiológicos han indicado que la prevalencia de la EM es mayor en las regiones de mayor latitud y menor radiación ultravioleta, en donde las personas son más susceptibles a la deficiencia de vitamina D. Aquellos individuos que viven los primeros 10 años de vida en latitudes inferiores a 35° Celsius presentan un riesgo 50% menor de desarrollar EM (70). Se observó una disminución de riesgo de EM aproximadamente del 40% por cada aumento de 20ng/mL de los niveles de 25OHD a partir de 24 ng/mL (OR: 0.59; IC 95% 0.36-0.97) (71). Los niveles más bajos de 25OHD se asocian con una mayor tasa de recaída de EM, mayor actividad y discapacidad de la EM (72, 73).

Se hipotetiza que la deficiencia de VD tendría un rol en el desarrollo de EM, por disminución de su acción inmunoreguladora, lo que genera linfocitos T citotóxicos, células natural killer, células B que causan autoinflamación del sistema nervioso central que daña las neuronas y los oligodendrocitos observados en EM (74, 75). Es concebible que muchas acciones de la 1,25(OH)2D sobre el sistema inmunitario sean similares a los mecanismos descritos para el interferón-beta, un agente inmunomodulador utilizado para el tratamiento de la EM, implica la posible función terapéutica de la vitamina D en la EM.

Actualmente, existe una fuerte evidencia que respalda una asociación causal entre los niveles séricos de 25OHD genéticamente bajos y un mayor riesgo de EM. El estudio de Mokry y col analizó la relación de 4 polimorfismos de nucleótido único SNP asociados con niveles bajos de 25OHD (DHCR7; Cyp2R1, GC y Cyp 24 A) de un grupo de 14,498 pacientes de EM y 38,589 controles. Concluyó que por cada disminución de un desvío standard de los niveles de 25OHD, transformado logarítmicamente, el riesgo de EM se duplicaba (OR: 2,02, IC 95% 1,65-2,46) (76).

Otro estudio mendeliano, más reciente del 2020, evaluó datos de la fase de descubrimiento GWAS del Consorcio Internacional de Genética de Esclerosis Múltiple. Analizó los datos de seis SNP asociados con niveles séricos de

25OHD de 14,802 pacientes con EM y 26,703 controles. Concluyeron que por cada aumento en una unidad determinada genéticamente en la 25OHD transformada logarítmicamente, se asoció con una disminución del 43% de susceptibilidad para EM (OR: 0,57, IC 95 % 0,41-0,81; P = 0,001) (77). Este efecto se aplica a la EM que inicia en la edad adulta y en la niñez.

Las personas que portan ciertos alelos del antígeno leucocitario humano (HLA), como HLA-DRB1*1501, tienen un riesgo significativamente mayor de desarrollar EM (78). Curiosamente, se han identificado elementos de respuesta a la vitamina D en la región promotora del gen HLA-DRB1, y su expresión puede alterarse mediante la activación de VDR por 1,25(OH)2D, fortaleciendo el vínculo entre la vitamina D y la EM.

Los resultados de los ensayos aleatorizados controlados de suplementación de VD sobre diferentes aspectos de la EM arrojaron resultados conflictivos. La mayoría de los ensayos clínicos existentes incluyeron un número relativamente pequeño de pacientes, y las dosis de vitamina D administradas para el tratamiento que varían significativamente entre los estudios (79).

La suplementación de vitamina D, con dosis diarias de hasta 14,000 UI/día, parece tener algunos beneficios en el control de la actividad de la enfermedad, aunque la evidencia es limitada.

Mantener niveles de 25OHD óptimos puede reducir el riesgo de EM y proporciona un fundamento para seguir investigando, si la suplementación con vitamina D puede reducir la susceptibilidad a la EM en las personas con mayor riesgo.

Acciones Intestinales de la Vitamina D

La absorción intestinal de calcio, especialmente componente activo de la absorción transcelular de calcio, es una de las acciones más antiguas y mejor conocidas de la vitamina D, descrita por Schachter y Rosen en 1959 y en vivo por Wasserman en 1961. La absorción de calcio desde la luz intestinal involucra tanto vías trans como intracelulares. La vía transcelular predomina en el duodeno y ciego, y está principalmente, regulada por 1,25(OH)2D. Asimismo, otros elementos de vías paracelulares como las claudinas 2 y 12 también participan. El calcio ingresa a través del borde de membrana de ribete en cepillo a través un abrupto gradiente electroquímico, que no requiere de la incorporación de energía extra.

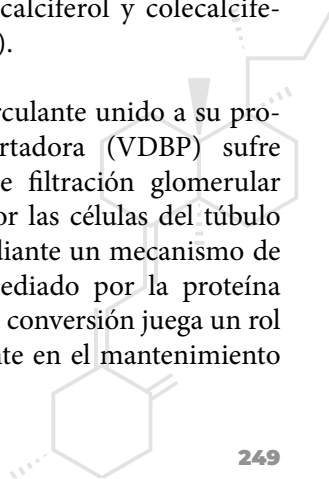
El calcio entra al citoplasma, abandona las microvellosidades y puede ser hallado a nivel mitocondrial. (80-83) La calmodulina es la proteína más importante que se une al calcio en las microvellosidades y su concentración aumenta por acción de 1,25(OH)2D (84, 85).

Los receptores nucleares tienen efectos genómicos y los de membrana efectos no genómicos. El receptor de vitamina D (VDR) descubierto por Brumbaugh en 1974 y Kream en 1975 en células de intestino, osteoblastos y células renales también se encuentra en otros tejidos como monocitos y linfocitos B y T: próstata; páncreas; mama; gónadas femeninas y masculinas, cerebro, colon, músculo cardíaco y queratinocitos (5, 86-91).

Acciones renales de la Vitamina D

La función renal normal asegura adecuados niveles de calcitriol, la forma metabólicamente activa de la vitamina D (1,25(OH)2D), se obtiene a través de la α -1-hidroxilación renal de calcidiol (25OHD), molécula proveniente del primer pasaje de hidroxilación hepática. Esta hidroxilación en posición C25 está controlada por la enzima microsomal CYP2R1 citocromo p-450 dependiente y al no estar hormonalmente regulada, depende exclusivamente de la disponibilidad del sustrato (ergocalciferol y colecalciferol) (89,92-95).

El calcidiol circulante unido a su proteína transportadora (VDBP) sufre un proceso de filtración glomerular y captación por las células del túbulo proximal, mediante un mecanismo de endocitosis mediado por la proteína megalina. Esta conversión juega un rol muy importante en el mantenimiento



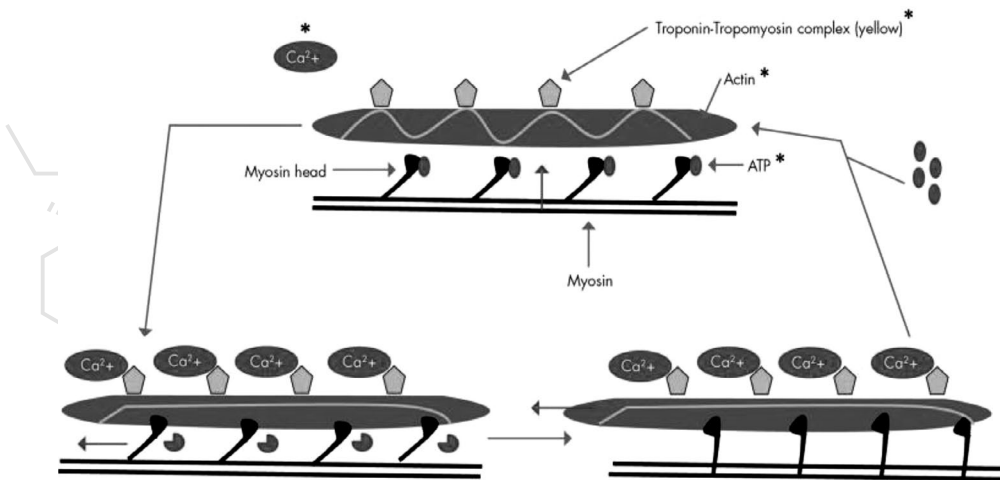
de la homeostasis del calcio y fosforo y la salud esquelética. La acción endocrina de 1,25(OH)₂ D incluye la regulación coordinada de la síntesis de PTH y niveles de FGF23 (una fosfatonina que actúa a nivel renal en interacción con klotho, una proteína de origen renal). Por otra parte, el propio calcitriol a través del VDR ejerce un efecto de retroalimentación negativa sobre la α -1-hidroxilasa regulando de esta manera su propia producción (96-103).

Acciones musculares de la Vitamina D
 En la Antigua Grecia se recomendaba a los atletas olímpicos que entrenaran a la luz del sol, porque ello aumentaba su rendimiento muscular. “Tomar sol es bueno para fortalecer músculos flácidos y débiles” (Herodoto) (123). En 1952 Spellberg informo al Comité Olímpico alemán que la irradiación

de rayos UV tenía un efecto positivo sobre el rendimiento físico deportivo. En 1986, R. Boland en Argentina revisó los mecanismos de señalización de la vitamina D en el tejido muscular (123-127).

La vitamina D mejora la función muscular y la coordinación motora, disminuye la propensión a las caídas y el riesgo de fracturas. Por vía genómica induce la síntesis de proteínas de novo, regula la proliferación celular y la diferenciación de las fibras musculares y por vía no genómica activa la proteinquinasa C e incrementa el pool de calcio intracelular. La figura 2 grafica los efectos directos e indirectos de la vitamina D sobre el musculo y su rol en el modelo de contracción muscular por deslizamiento de las miofibrillas (128). Ver Figura 3.

Figura 3.
 Roles potenciales de la vitamina D en el modelo de contracción muscular por deslizamiento de miofibrillas.



La miopatía secundaria a la deficiencia de vitamina D produce dolor musculoesquelético difuso que simule una fibromialgia, debilidad muscular proximal e hipotonía muscular más acentuada en miembros inferiores que suponga clínicamente una verdadera miositis, aunque las enzimas musculares raramente se hallan elevadas (129). El electromiograma muestra reducción de la velocidad de conducción y la biopsia de musculo atrofía de las fibras musculares tipo II, espacio interfibrilar ensanchado, infiltración grasa, fibrosis y gránulos de glucógeno (130-132). Existe también una miopatía asociada al hiperparatiroidismo primario, caracterizada por debilidad muscular proximal. Por otra parte, el hiperparatiroidismo secundario que produce la deficiencia de vitamina D, también puede causar miopatía (133,134).

Mastaglia S y col han demostrado una clara asociación entre la hipovitaminosis D y las pruebas de función muscular, velocidad de marcha, balanceo y pruebas de pararse y sentarse fijando un valor de corte de $25(\text{OH})\text{D} > 20 \text{ ng/mL}$ (135,136).

$25(\text{OH})\text{D}$ son muy importantes para el sistema inmune. La vitamina D regula el sistema de inmunidad innata mejorando la capacidad de las células para eliminar gérmenes patógenos. Los niveles de $25(\text{OH})\text{D}$ están inversamente relacionados con el riesgo de infecciones. En pacientes pediátricos, las neumonías son más frecuentes en aquellos

infantes con déficit de vitamina D y con valores menores a 20 ng/mL . En adultos con niveles entre 30 y 50 ng/mL . el riesgo de presentar infecciones severas que requieran hospitalización se reduce (43- 46).

Un metaanálisis reciente, que incluyó 73,398 pacientes demostró que el aporte de 400 a 1000UI diarias de vitamina D produjo un efecto protector para el desarrollo de infecciones respiratorias, independientemente de los valores basales de vitamina D. (137-142)

Hay una relación ente los niveles de vitamina D y la infección por SARS CoV2, el agente etiológico del COVID-19, debido a las acciones inmunomoduladoras de la vitamina D. Niveles menores a 20 ng/mL se asociaron a mayor riesgo de contraer COVID-19. Además, la deficiencia de vitamina D se correlacionó con una evolución desfavorable, particularmente en pacientes de edad avanzada y aquellos con comorbilidades como obesidad y diabetes. Un grupo de pacientes hospitalizados por COVID-19 fueron tratados con calcifediol y tuvieron un riesgo menor de admisión a unidades de cuidados intensivos. Por lo expuesto, parece razonable y aconsejable mantener niveles mayores a 40 ng/mL en todos los casos (26, 143, 144).

Finalmente la figura 4 resume muy gráficamente todas las acciones de la Vitamina D en el sistema inmune innato y adaptativo (145).

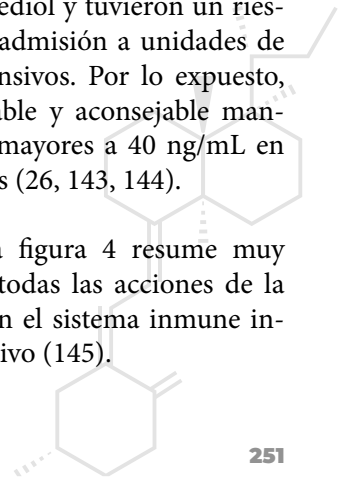
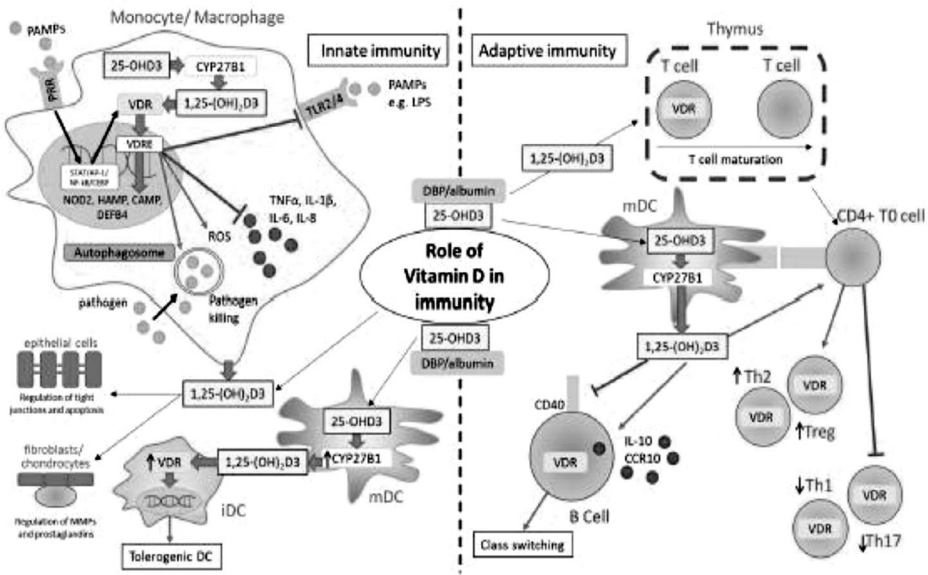


Figura 4.

El rol de la Vitamina D en el sistema inmune. Representación esquemática de células del sistema inmune innato y adaptativo.

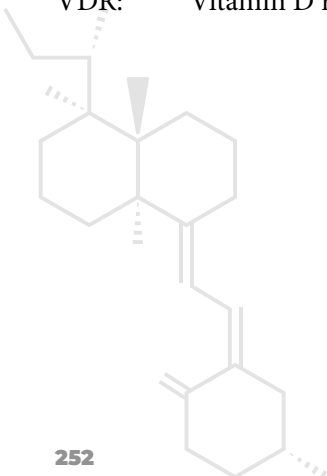


Representación esquemática de células del sistema inmune innato y adaptativo.

- PRR: pattern recognition receptor.
- TIR: toll-like receptors.
- PAMPs: pathogen associated molecular pattern.
- VDR: Vitamin D receptor.

CYP27B1: Vitamin D activating 1 hydroxylase via STAT 1.

- NOD2: Nucleotide – binding oligomerization domain containing protein 2
- HAMP: Hepcidin antimicrobial protein.
- CAMP : cathelicidin.
- DEFB4 : beta defensina.



Referencias

1. Vidal M, Lane NE. The importance of vitamin D. *Rheumatol Orthop Med.* 2020;(5): 1-9.
2. Borel P, Caillaud D, Cano NJ. Vitamin D bioavailability: state of the art. *Crit Rev Food Sci Nutr.* 2015, 55(9): 1193-1205.
3. Hanel A, Carlberg C. Vitamin D and evolution: Pharmacologic implications. *Biochem Pharmacol.* 2020 Mar; 173: 113595.
4. Calle Pascual AL, Torrejón MJ. La vitamina D y sus efectos “no clásicos”. *Rev. Esp. Salud Publica.* 2012 Oct; 86 (5): 453-459.
5. Christakos S, Dhawan P, Verstuyf A, Verlinden L, Carmeliet G. Vitamin D: metabolism, molecular mechanism of action, and pleiotropic effects. *Physiol Rev.* 2016; 96 (1): 365-408.
6. Jeon SM, Eun S. Exploring vitamin D metabolism and function in cancer. *Exp Mol Med.* 2018; 50 (4): 1-14.
7. Gnagnarella P, Raimondi S, Aristarco V, Johansson HA, Bellerba F, Corso F, Gandini S. Vitamin D Receptor Polymorphisms and Cancer. In: Reichrath, J. (eds) *Sunlight, Vitamin D and Skin Cancer.* *Adv Exp Med Biol.* 2020; 1268: 53-114. https://doi.org/10.1007/978-3-030-46227-7_4.
8. El-Sharkawy A, Ahmed M. Vitamin D signaling in inflammation and cancer: Molecular mechanisms and therapeutic implications. 2020; 25 (14): 3219.
9. Keum N, Lee DH, Greenwood DC et al: Vitamin D supplementation and total incidence and mortality: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Annals of oncology.* 2019; 30: 733-743.
10. Muñoz A, Grant WB. Vitamin D and Cancer: An Historical Overview of the Epidemiology and Mechanisms. *Nutrients.* 2020; 14 (7): 1448.
11. Griffin N, Dowling M. Vitamin D supplementation and clinical outcomes in cancer survivorship. *British Journal of Nursing.* 2018; 27 (19): 1121-1128.
12. Holick MF. Sunlight, UV Radiation, Vitamin D, and Skin Cancer: How Much Sunlight Do We Need?. In: Reichrath, J. (eds) *Sunlight, Vitamin D and Skin Cancer.* *Advances in Experimental Medicine and Biology.* 2020; 1268: 19-36. Springer, Cham. https://doi.org/10.1007/978-3-030-46227-7_2.
13. Mercola J, Grant WB, Wagner CL. Evidence regarding vitamin D and risk of COVID-19 and its severity. *Nutrients.* 2020; 12(11):3361
14. Mohan M, Jerin JC, Amit S. Exploring links between vitamin D deficiency and COVID-19. *PLoS pathogens.* 2020; 16(9): e1008874.
15. Ali N. Role of vitamin D in preventing of COVID-19 infection, progression and severity. *J Infect Public Health.* 2020; 13 (10): 1373-1380.
16. Zemb P, Bergman P, Camargo CA, Cavalier E, Cormier C, Courbebaisse M et al. Vitamin D deficiency and the COVID-19 pandemic. *J Glob Antimicrob Resist.* 2020; 22: 133-134.
17. Radujkovic A, Hippchen T, Tiwari-Heckler S, Dreher S, Boxberger M, Merle U. Vitamin D deficiency and outcome of COVID-19 patients. *Nutrients.* 2020; 12 (9): 2757.
18. Bae JH, Choe HJ, Holick MF, Lim S. Association of vitamin D status with COVID-19 and its severity. *Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders.* 2020; 23 :1-21
19. Gröber U, Holick MF. Diabetes prevention: Vitamin D supplementation may not provide any protection if there is no evidence of deficiency!. *Nutrients.* 2019; 11 (11): 2651.

20. Maghbooli Z, Ebrahimi M, Shirvani A, Nasiri M, Pazoki M, Kafan S et al. Vitamin D sufficiency reduced risk for morbidity and mortality in COVID-19 patients. *Plos One*. 2020; 15 (10): e0240965.
21. Charoenngam N, Shirvani A, Holick MF. Vitamin D and its potential benefit for the COVID-19 pandemic. *Endocrine Practice* 2021; 27 (5): 484-493.
22. Kaufman H W, Niles JK, Kroll MH, Bi C, Holick MF. SARS-CoV-2 positivity rates associated with circulating 25-hydroxyvitamin D levels. *PloS one*. 2020; 15(9): e0239252.
23. Holick MF, Smith E, Pincus S. Skin as the site of vitamin D synthesis and target tissue for 1, 25-dihydroxyvitamin D3: use of calcitriol (1,25-dihydroxyvitamin D3) for treatment of psoriasis. *Arch Dermatol*.1987; 123 (12): 1677-1683a.
24. Dhawan M, Choudhary PP, Choudhary OP. Immunomodulatory and therapeutic implications of vitamin D in the management of COVID-19. *Hum Vaccin Immunother*. 2022; 18(1): 2025734.
25. Ramirez-Sandoval JC, Castillos-Ávalos VJ, Paz-Cortés A, Santillan-Ceron A, Hernandez-Jimenez S, Mehta R, Correa-Rotter R. Very low vitamin D levels are a strong independent predictor of mortality in hospitalized patients with severe covid-19. *Arch Med Res*. 2022; 53 (2): 215-222.
26. Bilezikian JP, Formenti AM, Adler RA, Binkley N, Bouillon R, Lazaretti-Castro M et al Vitamin D: Dosing, levels, form, and route of administration: Does one approach fit all? *Rev Endocr Metab Disord*. 2021; 22: 1201-1218.
27. Wang M, Chen Z, Hu Y, Wang Y, Wu Y, Lian F et al. The effects of vitamin D supplementation on glycaemic control and maternal-neonatal outcomes in women with established gestational diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *Clin Nutr*. 2021; 40 (5): 3148-3157.
28. Bleizgys A. Vitamin D dosing: Basic principles and a brief algorithm (2021 Update). *Nutrients*. 2021; 13 (12): 4415.
29. Kanis JA, McCloskey EV, Harvey NC, Cooper C, Rizzoli R, Dawson-Hughes B et al. The need to distinguish intervention thresholds and diagnostic thresholds in the management of osteoporosis. *Osteoporos Int*. 2022; 1-9.
30. Giustina A, Bouillon R, Dawson-Hughes B, Ebeling PR, Lazaretti-Castro M, Lips P et al. Vitamin D in the older population: a consensus statement. *Endocrine*. 2022:1-14.
31. Manolagas SC, Taylor CM, Anderson DC. Highly specific binding of 1, 25-dihydroxycholecalciferol in bone cytosol. *J Endocrinol*. 1979; 80 (1): 35-39.
32. Ao T, Kikuta J, Ishii M. The effects of vitamin D on immune system and inflammatory diseases. *Biomolecules*. 2021; 11 (11): 1624.
33. Charoenngam N, Holick MF. Immunologic effects of vitamin D on human health and disease. *Nutrients*. 2020; 12 (7): 2097.
34. Illescas-Montes R, Melguizo-Rodríguez L, Ruiz C, Costela-Ruiz VJ. Vitamin D and autoimmune diseases. *Life sciences*. 2019; 233: 116744.
35. Mitri J, Pittas AG. Vitamin D and diabetes. *Endocrinol Metab Clin* 2014; 43 (1): 205-232.
36. Sassi F, Tamone C, D'Amelio P. Vitamin D: nutrient, hormone, and immunomodulator. *Nutrients*.2018; 10 (11): 1656.
37. Harrison SR, Li D, Jeffery LE, Raza K, Hewison M. Vitamin D, autoimmune disease and rheumatoid arthritis. *Calcif Tissue Int*. 2020; 106 (1), 58-75.

38. Murdaca G, Tonacci A, Negrini S, Greco M, Borro M, Puppo F, Gange mi S. Emerging role of vitamin D in autoimmune diseases: An update on evidence and therapeutic implications. *Autoimmunity reviews*. 2019; 18 (9): 102350.
39. Martens PJ, Gysemans C, Verstuyf A, Mathieu C. Vitamin D's effect on immune function. *Nutrients*. 2020; 12(5): 1248.
40. Yamamoto EA, Jørgensen TN. Relationships between vitamin D, gut microbiome, and systemic autoimmunity. *Front Immunol*. 2020: 3141.
41. Maddaloni E, Cavallari I, Napoli N, Conte C. Vitamin D and diabetes mellitus. *Vitamin D in Clinical Medicine*. 2018; 50: 161-176.
42. Berardi S, Giardullo L, Corrado A, Cantatore FP. Vitamin D and connective tissue diseases. *Inflamm Res*. 2020; 69 (5): 453-462.
43. Liu PT, Stenger S, Li H, Wenzel L, Tan BH, Krutzik SR et al. Toll-like receptor triggering of a vitamin D-mediated human antimicrobial response. *Science*. 2006; 311 (5768): 1770-1773.
44. Barlow PG, Svoboda P, Mackellar A, Nash AA, York IA, Pohl J et al. Antiviral activity and increased host defense against influenza infection elicited by the human cathelicidin LL-37. *PLoS one*. 2011; 6 (10): e25333.
45. Chen H, Lu R, Zhang YG, Sun J. Vitamin D receptor deletion leads to the destruction of tight and adherens junctions in lungs. *Tissue barriers*. 2018; 6(4): 1-13
46. Ferreira GB, Vanherwegen AS, Eelen G, Gutiérrez ACF, Van Lommel L, Marchal K et al. Vitamin D3 induces tolerance in human dendritic cells by activation of intracellular metabolic pathways. *Cell reports*. 2015; 10 (5): 711-725.
47. Cantorna MT, Snyder L, Lin YD, Yang L. Vitamin D and 1,25(OH)₂D regulation of T cells. *Nutrients*. 2015; 7 (4): 3011-3021.
48. Chen S, Sims GP, Chen XX, Gu YY, Chen S, Lipsky PE. Modulatory effects of 1,25-dihydroxyvitamin D3 on human B cell differentiation. *J Immunol*. 2007; 179 (3): 1634-1647.
49. Barrea L, Savanelli MC, Di Somma C et al. Vitamin D and its role in psoriasis: An overview of the dermatologist and nutritionist. *Rev Endocr Metab Disord*. 2018; 18: 195-205.
50. Gisondi P, Rossini M, Di Cesare A, Idolazzi L, Farina S, Beltrami G et al. Vitamin D status in patients with chronic plaque psoriasis. *Br. J. Dermatol*. 2012; 166 (3): 505-510.
51. Soleymani T, Hung T, Soung J. The role of vitamin D in psoriasis: a review. *Int J Dermatol*. 2015; 54 (4): 383-392.
52. Hambly R, Kirby B. The relevance of serum vitamin D in psoriasis: a review. *Arch Dermatol Res*. 2017; 309: 499-517.
53. Orgaz-Molina J, Buendia-Eisman A, Arrabal-Polo MA, Ruiz JC, Arias-Santiago S. Deficiency of serum concentration of 25-hydroxyvitamin D in psoriatic patients: A case-control study. *J. Am. Acad. Dermatol*. 2012, 67 (5): 931-938.
54. Disphanurat W, Viarasilpa W, Chakkavittumrong P, Pongcharoen P. The Clinical Effect of Oral Vitamin D2 Supplementation on Psoriasis: A Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Study. *Dermatol. Res. Pract*. 2019; 5237642.
55. Kircik L. Efficacy and safety of topical calcitriol 3 microg/g ointment, a new topical therapy for chronic plaque psoriasis. *J Drugs Dermatol*. 2009; 8 (8 Suppl): s9-16.
56. Finamor DC, Sinigaglia-Coimbra R, Neves LCM, Gutierrez M, Silva JJ,

- Torres LD et al. A pilot study assessing the effect of prolonged administration of high daily doses of vitamin D on the clinical course of vitiligo and psoriasis. *Dermatol. Endocrinol.* 2013; 5 (1): 222-234.
57. Paradowska-Gorycka A, Wajda A, Romanowska-Próchnicka K, Walczuk E, Kuca-Warnawin E, Kmiolek T et al. Th17/Treg-related transcriptional factor expression and cytokine profile in patients with rheumatoid arthritis. *Front Immunol.* 2020; 11: 572858.
 58. Merlino LA, Curtis J, Mikuls TR, Cerhan JR, Criswell LA, Saag KG. Vitamin D intake is inversely associated with rheumatoid arthritis: results from the Iowa Women's Health Study. *Arthritis Rheum.* 2004; 50 (1): 72-77.
 59. Lee YH, Bae SC. Vitamin D level in rheumatoid arthritis and its correlation with the disease activity: a meta-analysis. *Clin Exp Rheumatol.* 2016; 34 (5): 827-833.
 60. Guan Y, Hao Y, Guan Y, Bu H, Wang H. The effect of vitamin D supplementation on rheumatoid arthritis patients: a systematic review and meta-analysis. *Front Med.* Oct-2020; 7: 596007.
 61. Gopinath K, Danda D. Supplementation of 1,25 dihydroxyvitamin D3 in patients with treatment naive early rheumatoid arthritis: a randomised controlled trial. *Int J Rheum Dis.* 2011; 14 (4): 332-339.
 62. Li C, Yin S, Yin H, Cao L, Zhang T, Wang Y. Efficacy and safety of 22-oxa-calcitriol in patients with rheumatoid arthritis: a phase II trial. *Med Sci Monit.* 2018 (24): 9127-9135.
 63. Schoindre Y, Jallouli M, Tanguy ML, Ghillani P, Galicier L, Aumaitre O et al. Lower vitamin D levels are associated with higher systemic lupus erythematosus activity, but not predictive of disease flare-up. *Lupus Sci. Med.* 2014; 1(1): e000027.
 64. Mok C, Birmingham D, Ho L, Herbert L, Song H, Rovin B. Vitamin D deficiency as marker for disease activity and damage in systemic lupus erythematosus: a comparison with anti-dsDNA and anti-C1q. *Lupus.* 2012; 21(1): 36-42.
 65. Attar SM, Siddiqui AM. Vitamin d deficiency in patients with systemic lupus erythematosus. *Oman Med J.* 2013; 28(1): 42.
 66. Salman-Monte TC, Torrente-Segarra V, Almirall M, Corzo P, Mojal S, Carbonell-Abelló J. Prevalence and predictors of vitamin D insufficiency in supplemented and non-supplemented women with systemic lupus erythematosus in the Mediterranean region. *Rheumatol Int.* 2016; 36 (7): 975-985.
 67. Ramagopalan SV, Sadovnick AD. Epidemiology of multiple sclerosis. *Neurol Clin.* 2011; 29: 207-217.
 68. Simpson S, Blizzard L, Otahal P, Van der Mei I, Taylor B. Latitude is significantly associated with the prevalence of multiple sclerosis: a meta-analysis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2011; 82(10): 1132-1141.
 69. Hernán MA, Olek MJ, Ascherio A. Geographic variation of MS incidence in two prospective studies of US women. *Neurology.* 1999; 53 (8): 1711-17184.
 70. Van Amerongen BM, Dijkstra CD, Lips P, Polman CH. Multiple sclerosis and vitamin D: An update. *Eur. J. Clin. Nutr.* 2004, 58 (8): 1095-1109.
 71. Munger KL, Levin LI, Hollis BW, Howard NS, Ascherio A. Serum 25-Hydroxyvitamin D Levels and Risk of Multiple Sclerosis. *JAMA* 2006; 296 (23): 2832-2838.
 72. Mowry EM, Krupp LB, Milazzo M, Chabas D, Strober JB, Belman AL et al. Vitamin D status is associated

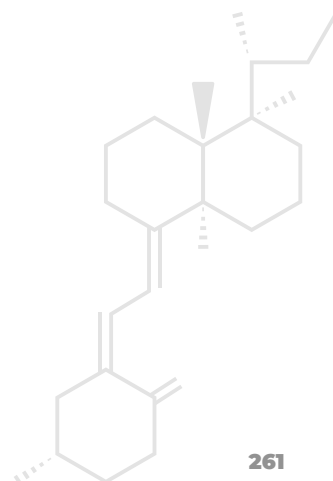
- with relapse rate in pediatric-onset multiple sclerosis. *Ann Neurol.* 2010; 67 (5): 618-624.
73. Mowry EM, Waubant E, McCulloch CE, Okuda DT, Evangelista AA, Lincoln RR, et al. Vitamin D status predicts new brain magnetic resonance imaging activity in multiple sclerosis. *Ann Neurol.* 2012; 72 (2): 234–240.
 74. Haines JD, Inglese M, Casaccia P. Axonal damage in multiple sclerosis. *Mt. Sinai J. Med.* 2011; 78 (2): 231-243.
 75. Ghasemi N, Razavi S, Nikzad E. Multiple Sclerosis: Pathogenesis, Symptoms, Diagnoses and Cell-Based Therapy. *Cell J.* 2017; 19 (1): 1-10.
 76. Mokry LE, Ross S, Ahmad OS, Forgetta V, Smith GD, Goltzman D et al. Vitamin D and risk of multiple sclerosis: a mendelian randomization study. *PloS Med.* 2015; 12 (8): e1001866.
 77. Jacobs BM, Noyce AJ, Giovannoni G, Dobson R. BMI and low vitamin D are causal factors for multiple sclerosis: a Mendelian randomization study. *Neurol. Neuroimmunol. Neuroinflamm* 2020; 7(2): e662.
 78. Mosca L, Mantero V, Penco S, La Mantia L, De Benedetti S, Marazzi MR et al. HLA-DRB1*15 association with multiple sclerosis is confirmed in a multigenerational Italian family. *Funct. Neurol.* 2017; 32 (2): 83-88.
 79. McLaughlin L, Clarke L, Khalilidehkordi EL, Khalilidehkordi E, Butzkueven H, Taylor B et al. Vitamin D for the treatment of multiple sclerosis: A meta-analysis. *J. Neurol.* 2018; 265 (12): 2893–2905.
 80. Christakos S, Dhawan P, Ajibade D, Benn BS, Feng J, Joshi SS. Mechanisms involved in vitamin D mediated intestinal calcium absorption and in non-classical actions of vitamin D. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* 2010; 121 (1-2): 183-187.
 81. Bouillon R, Marcocci C, Carmeliet G, Bikle D, White JH, Dawson-Hughes B et al. Skeletal and extraskeletal actions of vitamin D: current evidence and outstanding questions. *Endocr Rev.* 2019; 40 (4): 1109-1151.
 82. Bikle DD. Vitamin D: Production, Metabolism and Mechanisms of Action. [Updated 2021 Dec 31]. In: Feingold KR, Anawalt B, Boyce A et al., editors. *Endotext* [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000.
 83. Christakos S. Vitamin D: A Critical Regulator of Intestinal Physiology. *JBMR plus.* 2021; 5 (12): e10554.
 84. Wilkens MR, Marholt L, Eigendorf N, Muscher-Banse AS, Feige K, Schröder B et al. Trans-and paracellular calcium transport along the small and large intestine in horses. *Comp Biochem Physiol A Mol Integr Physiol.* 2017; 204: 157-163.
 85. Nwachukwu ID, Alashi AM, Zahradka PC, Aluko RE. Transport, bioavailability, safety, and calmodulin-dependent-phosphodiesterase-inhibitory properties of flaxseed-derived bioactive peptides. *J. Agric. Food Chem.* 2019; 67(5): 1429-1436.
 86. Lin L, Zhang L, Li C, Gai Z, Li Y. Vitamin D and vitamin D receptor: New insights in the treatment of hypertension. *Curr. Protein Pept. Sci.* 2019; 20 (10): 984-995.
 87. Bikle D, Christakos S. (2020). New aspects of vitamin D metabolism and action-Addressing the skin as source and target. *Nat. Rev. Endocrinol.* 2021; 16 (4): 234-252.
 88. Noh K, Chow EC, Quach HP, Groothuis GM, Tirona RG, Pang KS. Significance of the Vitamin D Receptor on Crosstalk with Nuclear Receptors and Regulation of Enzymes and Transporters. *The AAPS Journal.* 2022; 24 (4): 1-24.

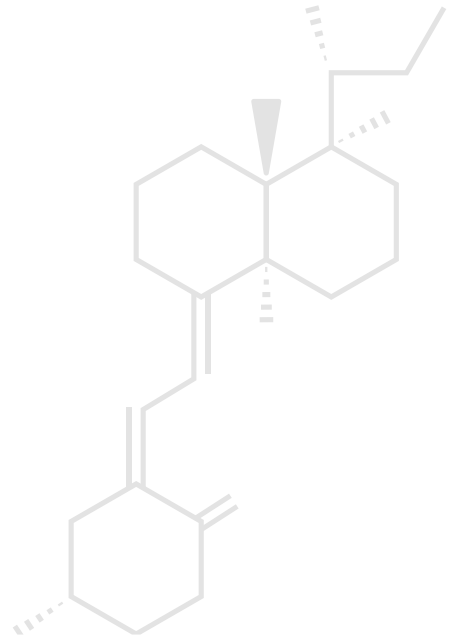
89. Bover J, Egido J, Fernández-Giráldez E, Fernández-Giráldez E, Praga M, Solozábal-Campos et al. Vitamin D, vitamin D receptor and the importance of its activation in patients with chronic kidney disease. *Nefrología (English Edition)*. 2015;35(1):28-41
90. Gembillo G, Siligato R, Amatruda M, Conti G, Santoro D. Vitamin D and glomerulonephritis. *Medicina*. 2021; 57(2): 186.
91. Zmijewski MA. Vitamin D and human health. *Int. J. Mol. Sci*. 2019;20(1):145
92. Dusso AS, Bauerle KT, Bernal-Mizrachi C. Non-classical Vitamin D Actions for Renal Protection. *Front. Med*. 2021; 8: 790513.
93. Gangula P, Dong YL, Al-Hendy A, Richard-Davis G, Valerie MR, Haddad G et al. Protective cardiovascular and renal actions of vitamin D and estrogen. *Front Biosci (Schol Ed)*. 2013; 5: 134-148.
94. Zand L, Kumar R. The use of vitamin D metabolites and analogues in the treatment of chronic kidney disease. *Endocrinol. Metab. Clin*. 2017; 46(4): 983-1007.
95. Zappulo F, Cappuccilli M, Cingolani A, Scrivo A, Chiocchini ALC, Nunzio MD et al. Vitamin D and the Kidney: Two players, one console. *Int J Molec Sci*. 2022; 23 (16): 9135.
96. Kukida M, Sawada H, Daugherty A, Lu HS. Megalin: a bridge connecting kidney, the renin-angiotensin system, and atherosclerosis. *Pharmacol Res*. 2020; 151: 104537.
97. Khan SS, Petkovich M, Holden RM, Adams MA. Megalin and Vitamin D Metabolism-Implications in Non-Renal Tissues and Kidney Disease. *Nutrients*. 2022; 14 (18): 3690.
98. Lu X, Hu MC. Klotho/FGF23 axis in chronic kidney disease and cardiovascular disease. *Kidney Dis*. 2017; 3(1): 15-23.
99. Yamada S, Giachelli CM. Vascular calcification in CKD-MBD: Roles for phosphate, FGF23, and Klotho. *Bone*. 2017; 100: 87-93.
100. Muñoz-Castañeda JR, Rodelo-Haad C, Pendon-Ruiz de Mier MV, Martín-Malo A, Santamaria R, Rodríguez M. Klotho/FGF23 and Wnt signaling as important players in the comorbidities associated with chronic kidney disease. *Toxins*. 2020; 12 (3): 185.
101. Buchanan, S, Combet E, Stenvinkel P, Shiels PG. Klotho, aging, and the failing kidney. *Front Endocrinol*. 2020; 11: 560.
102. Tsuchiya K, Nagano N, Nitta K. Klotho/FGF23 axis in CKD. *Chronic Kidney Diseases-Recent Advances in Clinical and Basic Research*. 2015; 185: 56-65.
103. Richter B, Faul C. FGF23 actions on target tissues with and without Klotho. *Front Endocrinol*. 2018; 9: 189.
104. de la Guía-Galipienso F, Martínez-Ferran M, Vallecillo N, Lavie CJ, Sanchis-Gomar F, Pareja-Galeano H. Vitamin D and cardiovascular health. *Clin Nutr*. 2021; 40 (5): 2946-2957.
105. Latic N, Erben RG. Vitamin D and cardiovascular disease, with emphasis on hypertension, atherosclerosis, and heart failure. *Int. J. Mol. Sci*. 2020; 21 (18): 6483.
106. Cosentino N, Campodonico J, Milazzo V, De Metro M, Brambilla M, Camera M et al. Vitamin D and cardiovascular disease: current evidence and future perspectives. *Nutrients*. 2021; 13(10): 3603.
107. Zittermann A, Pilz S. Vitamin D and cardiovascular disease: an update. *Anticancer Res*. 2019; 39(9): 4627-4635.
108. Barbarawi M, Kheiri B, Zayed Y, Barbarawi O, Dhillon H, Swaid B et al. Vitamin D supplementation and

- cardiovascular disease risks in more than 83 000 individuals in 21 randomized clinical trials: a meta-analysis. *JAMA cardiology*. 2019; 4 (8): 765-776.
109. Li X, Liu Y, Zheng Y, Wang P, Zhang Y. The effect of vitamin D supplementation on glycemic control in type 2 diabetes patients: a systematic review and meta-analysis. *Nutrients*. 2018; 10 (3): 375.
 110. Sacerdote A, Dave P, Lokshin V, Bahthiyar G. Type 2 diabetes mellitus, insulin resistance, and vitamin D. *Curr. Diabetes Rep.* 2019; 19(10): 1-12.
 111. Issa CM. Vitamin D and Type 2 Diabetes Mellitus. In: Ahmad, S. (eds) *Ultraviolet Light in Human Health, Diseases and Environment. Advances in Experimental Medicine and Biology*. 2017(996): 193-205. Springer, Cham. https://doi.org/10.1007/978-3-319-56017-5_16.
 112. Vondra K, Hampl R. Vitamin D and new insights into pathophysiology of type 2 diabetes. *Horm. Mol. Biol. Clin. Investig.* 2021; 42(2): 203-208.
 113. Darraj H, Badedi M, Poore KR, Hummadi A, Khawaji A, Solan Y et al. Vitamin D deficiency and glycemic control among patients with type 2 diabetes mellitus in Jazan City, Saudi Arabia. *Diabetes, metabolic syndrome and obesity: targets and therapy*. 2019; 12: 853-862.
 114. Lips P, Eekhoff M, van Schoor N, Oosterwerff M, de Jongh R, Krul-Poel Y et al. Vitamin D and type 2 diabetes. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* 2017; 173: 280-285.
 115. Lee CJ, Iyer G, Liu Y, Kalyani RR, Ligon CB, Varma S, Mathioudakis N. The effect of vitamin D supplementation on glucose metabolism in type 2 diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis of intervention studies. *J. Diabetes Complicat.* 2017; 31(7): 1115-112.
 116. Song Y, Wang L, Pittas AG, Del Gobbo LC, Zhang C, Manson JE et al. Blood 25-hydroxy vitamin D levels and incident type 2 diabetes: a meta-analysis of prospective studies. *Diabetes care*. 2013; 36 (5): 1422-1428.
 117. Maroufi NF, Pezeshgi P, Mortezaian Z, Pourmohammad P, Eftekhari R, Moradzadeh M et al. Association between vitamin D deficiency and prevalence of metabolic syndrome in female population: a systematic review. *Horm. Mol. Biol. Clin. Inv.* 2020; 41 (4).
 118. Bellou V, Belbasis L, Tzoulaki I, Evangelou E. Risk factors for type 2 diabetes mellitus: an exposure-wide umbrella review of meta-analyses. *PloS one*. 2018; 13 (3): e0194127.
 119. Mokhtari Z, Hosseini E, Zaroudi M, Gibson DL, Hekmatdoost A, Mansourian M et al. The Effect of Vitamin D Supplementation on Serum 25-Hydroxy Vitamin D in the Patients Undergoing Bariatric Surgery: a Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Clinical Trials. *Obes Surg*. 2022; 32: 3088-3106.
 120. Li Z, Zhou X, Fu W. Vitamin D supplementation for the prevention of vitamin D deficiency after bariatric surgery: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Clin Nutr.* 2018; 72(8): 1061-1070.
 121. Chakhtoura MT, Nakhoul N, Akl EA, Mantzoros CS, Fuleihan GAEH. Guidelines on vitamin D replacement in bariatric surgery: Identification and systematic appraisal. *Metabolism*. 2016; 65(4): 586-597.
 122. Liu C, Wu D, Zhang JF, Xu D, Xu WF, Chen Y et al. Changes in bone metabolism in morbidly obese patients after bariatric surgery: a meta-analysis. *Obes Surg*. 2016; 26(1): 91-97.

123. Walrand S. Effect of vitamin D on skeletal muscle. *Geriatr Psychol Neuropsychiatr Vieil*. 2016 Jun 1;14(2):127-134. English. doi: 10.1684/pnv.2016.0599. PMID: 27100224.
124. Bello HJ, Caballero-García A, Pérez-Valdecantos D, Roche E, Noriega DC, Córdova-Martínez A. Effects of Vitamin D in Post-Exercise Muscle Recovery. A Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutrients*. 2021; 13(11): 4013.
125. Bass JJ, Kazi AA, Deane CS, Nakhuda A, Ashcroft SP, Brook MS et al. The mechanisms of skeletal muscle atrophy in response to transient knockdown of the vitamin D receptor in vivo. *The Journal of physiology*. 2021; 599(3): 963-979.
126. Christakos S, Hewison M, Gardner DG, Wagner CL, Sergeev IN, Rutten E et al. Vitamin D: beyond bone. *Ann NY Acad Sci*. 2013; 1287(1): 45-58.
127. Buitrago C, Pardo VG, Boland R. Role of VDR in 1 α , 25-dihydroxyvitamin D3-dependent non-genomic activation of MAPKs, Src and Akt in skeletal muscle cells. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* 2013; 136: 125-130.
128. Girgis CM, Clifton-Bligh RJ, Hamrick MW, Holick MF, Gunton JE. The roles of vitamin D in skeletal muscle: form, function, and metabolism. *Endocr Rev*. 2013; 34(1): 33-83.
129. Vidal LF, Messina O, Rodríguez T, Vidal M, Pineda C, Morales R, Collado A. Refractory fibromyalgia. *Clin Rheumatol*. 2021; 40(9): 3853-3858.
130. Chawla J. Stepwise approach to myopathy in systemic disease. *Frontiers in neurology*. 2011; 2: 49.
131. Whitaker CH, Malchoff CD, Felice KJ. Treatable lower motor neuron disease due to vitamin D deficiency and secondary hyperparathyroidism. *Amyotrophic Lateral Sclerosis and Other Motor Neuron Disorders*. 2000; 1(4): 283-286.
132. Al-Said Y, Al-Rached H, Al-Qah-tani H, Jan M. Severe Proximal Myopathy with Remarkable Recovery after Vitamin D Treatment. *Can. J Neurol. Sci.* 2009; 36(3): 336-339.
133. Prabhala A, Garg R, Dandona P. Severe Myopathy Associated with Vitamin D Deficiency in Western New York. *Arch Intern Med*. 2000; 160(8): 1199-1203.
134. Adeniyi O, Agaba EI, King M, Servilla KS, Massie L, Tzamaloukas AHL. Severe proximal myopathy in advanced renal failure. Diagnosis and management. *African Journal of Medicine and Medical Sciences*. 2004 Dec; 33(4): 385-388.
135. Mastaglia SR, Seijo M, Muzio D, Somoza J, Nuñez M, Oliveri B. Effect of vitamin D nutritional status on muscle function and strength in healthy women aged over sixty-five years. *J Nutr Health Aging*. 2010; 15: 349-354.
136. Brito GM, Mastaglia SR, Goedelmann C, Seijo M, Somoza J, Oliveri B. Exploratory study of dietary intake and prevalence of vitamin D deficiency in women \geq 65 years old living in their family home or in public homes of Buenos Aires city, Argentina. *Nutricion Hospitalaria*. 2013; 28(3): 816-822.
137. Pereira M, Dantas Damascena A, Galvão Azevedo LM, de Almeida Oliveira T, da Mota Santana J. Vitamin D deficiency aggravates COVID-19: systematic review and meta-analysis. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2022; 62(5): 1308-1316.
138. Chiodini I, Gatti D, Soranna D, Merlotti D, Mingiano C, Fassio A et al. Vitamin D status and SARS-CoV-2 infection and COVID-19 clinical outcomes. *Front. Public Health*. 2021; 1968.

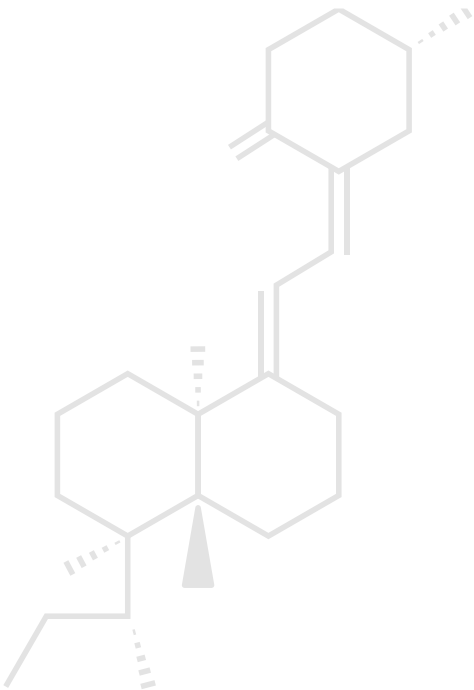
139. Varikasuvu SR, Thangappazham B, Vykunta A, Duggina P, Manne M, Raj H et al. COVID-19 and vitamin D (Co-VIVID study): a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Expert Review of Anti-infective Therapy*. 2022; 1-7.
140. Hosseini B, El Abd A, Ducharme FM. Effects of Vitamin D Supplementation on COVID-19 Related Outcomes: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutrients*. 2022; 14(10): 2134.
141. Pal R, Joshi A, Bhadada SK, Banerjee M, Vaikkakara S, Mukhopadhyay S. Endocrine follow-up during post-acute COVID-19: practical recommendations based on available clinical evidence. *Endocr Pract*. 2022; 28(4): 425-432.
142. Dissanayake HA, de Silva NL, Sumanatilleke M, de Silva SDN, Gamage KKK, Dematapitiya C et al. Prognostic and therapeutic role of vitamin D in COVID-19: Systematic review and meta-analysis. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2022; 107(5): 1484-1502.
143. Vanegas-Cedillo PE, Bello-Chavolla OY, Ramírez-Pedraza N, Rodríguez Encinas B, Pérez Carrión CI, Jasso-Ávila MI et al. Serum vitamin D levels are associated with increased COVID-19 severity and mortality independent of whole-body and visceral adiposity. *Front Nutr*. 2022; 9: 813485.
144. Seven B, Gunduz O, Ozgu-Erdinc AS, Sahin D, Moraloglu Tekin O, Keskin HL. Correlation between 25-hydroxy vitamin D levels and COVID-19 severity in pregnant women: a cross-sectional study. *J. Matern. -Fetal Neonatal Med*. 2021: 1-6.





10. VITAMINA D Y MÚSCULO ESQUELÉTICO

Jorge Castillo



Jorge Alejandro Castillo Barcias

Introducción

El Músculo Esquelético (ME), es un órgano olvidado: de hecho, no tiene un claro, un doliente: no existen “musculólogos”; cuando se inflaman acudimos al Reumatólogo, cuando se atrofian al Fisiatra, cuando se atrofia al Geriatra, y cuando creemos que es el órgano blanco más importante de la insulina, al Endocrinólogo.

El ME ha vivido a la sombra del sistema esquelético, con el cual comparte una vida de simbiosis, ninguno es funcional sin el otro, y de igual manera, el uno sin el otro no tendría mayor sentido. De hecho, se ha planteado el término de disfunción músculo-esquelética, como síndrome de “Dismovilidad”, y que puede involucrar también a la “Osteoartrosis”, tres patologías que causan una limitación funcional importante: Osteoporosis, sarcopenia y artrosis.

Estos tres tejidos componen un mismo origen mesenquimal. Como todo tejido, requieren de una constante renovación, es decir un estado

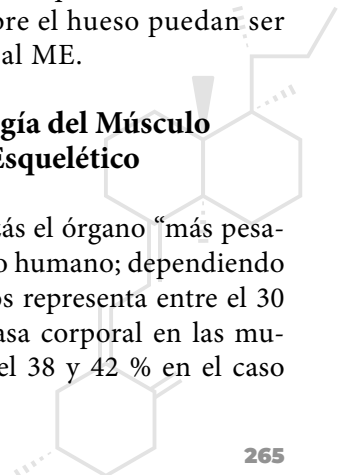
de síntesis permanente, para compensar el desgaste normal de cualquier tejido; sin embargo, y sobre todo relacionado a la edad, se presenta la Resistencia Anabólica, que impide que tengamos una síntesis proteica adecuada, manifiesta de manera muy visible en ellos.

También se ven afectados por los estados de inflamación crónica, y por el desuso propio del sedentarismo.

Es claro la relación entre Vitamina D (VD) y hueso y sus implicaciones sobre la osteoporosis y el riesgo de fractura; sin embargo, es menos conocida la importancia de la VD con el ME, no obstante, para nadie resultaría extraño que muchas de las bondades sobre el hueso puedan ser extrapoladas al ME.

Fisiología del Músculo Esquelético

El ME es quizás el órgano “más pesado” del cuerpo humano; dependiendo de los estudios representa entre el 30 y 35 % de masa corporal en las mujeres y entre el 38 y 42 % en el caso



de los hombres; esta diferencia es favorecida sobre todo por la presencia de testosterona y puede ser un determinante de la cantidad de masa grasa, por el aumento de la Tasa Metabólica Basal aportada por la Masa Muscular (MM).

La principal función del ME es proveer la locomoción; el ME está compuesto de fibras musculares, y cada uno de estas a su vez por miofibrillas, estas últimas clasificadas según la actividad de ATPasa: las tipo I de baja actividad o lenta contracción, las tipo II de gran actividad o rápida contracción y también clasificadas en Tipo IIA, Tipo IIX y Tipo IIB; las tipo I son muy dependientes de oxígeno es decir de los procesos aeróbicos, son altamente densas en mitocondrias; las tipo II tienden a ser fibras más anaeróbicas, sobre todo las tipo IIB, que son principalmente glucolíticas o anaeróbicas, propias de las fibras del equilibrio; su contracción debe ser rápida para evitar las caídas, ya que no hay tiempo de generar ATP por un proceso oxidativo; las fibras tipo IIB, son las que más rápido se atrofian, y explicaría muchas de las fracturas (1) por caídas de los ancianos.

Además de la generación de fuerza, el ME es altamente metabólico, no solo respondiendo a factores hormonales, sino convirtiéndose como un verdadero órgano endocrino, secretando entre otros Interleukina 6 (Il-6) y produciendo de manera autocrina el BDNF (Factor neurotrófico Derivado

del Cerebro, por sus cifras en inglés) los cuales estimulan la captación de glucosa y la oxidación de grasa dentro del ME (1).

Son varias las hormonas que tienen como órgano blanco al ME: insulina, Somatomedina C, glucocorticoides, hormonas tiroideas y por supuesto la 1,25 di hidroxil Vitamina D (1,25D).

Calcio y Músculo

Como es de esperarse 1,25D regula la homeostasis del calcio en todo el cuerpo, y el ME no es ajeno de esto: el calcio se une al complejo Troponina-tropomiosina, lo que expone los filamentos de actina, que interactúan con las cabezas de miosina, lo cual en presencia de ATP permite el movimiento de la miosina sobre la actina; la llegada de un nuevo ATP produce el movimiento opuesto.

El ME es responsable de la captación del 85 % de la glucosa, mediada por la insulina, gracias a que esta induce la translocación de los GLUT4 a la membrana celular, mecanismo dependiente de Ca, VD y ATP; el bloqueo del influjo de calcio en el ME, reduce la captación de glucosa inducida por la insulina (2).

Vitamina D y músculo

El impacto de la Vitamina D sobre ME, se hace a través de dos mecanismos básicos:

- a) Efecto genómico al unirse 1,25D a su receptor (VDR) el cual forma un heterodímero con RXR (Receptor X Retinoide) (1,25D-VDR-RXR).
- b) Un efecto no genómico no transcripcional, luego de la unión de 1,25D a un receptor no nuclear, regulado por *protein Kinase A*, proteína Kinasa, entre otros.

En 1985 se comprobó la presencia de VDR en células del músculo estriado de pollos por Boland et al.; pero fue hasta 2001 que estos VDR se encontraron en tejido muscular esquelético humano (3): se tomaron biopsias musculares periarticulares intraoperatorias de 20 pacientes ortopédicas femeninas, ubicándose la distribución inmunohistológica del VDR con anticuerpo monoclonal de rata.

Además de su presencia se pudo comprobar que había una franca disminución de VDR con la edad. Sin embargo otros estudios no fueron concluyentes en el mismo sentido; un estudio sueco evidenció, que realmente los VDR se encuentran en las células satelitales, precursoras de las células musculares, y que la densidad de VDR es muy baja o nula en la fibra muscular, incluso que la activación de la 1 alfa VD no se puede llevar a cabo en las células musculares; quizás uno de los hallazgos más importantes de este estudio, es que 1,25D inhibe la proliferación y diferenciación del mioblasto humano, una forma intermedia entre la célula

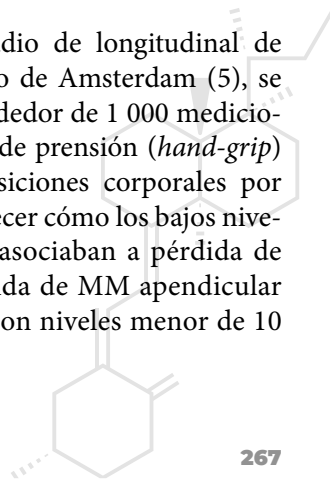
satelital y el miocito o fibra muscular (4), dicho de otro modo, es el calciferol y no la 1,25D la que cumple una función trófica sobre el ME.

1,25D induce cambios en el calcio intracelular via Fosfoinositol 3 kinasa (PI3-K), por el cual el calcio del Retículo Sarcoplásmico pasa al citosol, seguido de un proceso de entrada de Ca a la célula a través de canales de calcio voltaje dependiente.

En condiciones extremas, como sucede en el raquitismo y en la osteomalacia, por años se ha evidenciado un estado de hipotonía y debilidad, que afecta a la musculatura proximal, y que responde a dosis altas de VD. Sin embargo, la relación entre deficiencia de VD y mialgia y fibromialgia es menos evidente.

Lo más relevante sería evaluar la acción, no solo de la VD en la MM sino en las funciones del músculo: fuerza y desempeño físico y específicamente unas de las condiciones más importantes como es el equilibrio.

Desde el estudio de longitudinal de envejecimiento de Amsterdam (5), se logró con alrededor de 1 000 mediciones de fuerza de prensión (*hand-grip*) y 331 composiciones corporales por DEXA, establecer cómo los bajos niveles de VD se asociaban a pérdida de fuerza y pérdida de MM apendicular en pacientes con niveles menor de 10 ng/ml.



Vitamina D y caídas

Dado el efecto trófico de la VD sobre el músculo, resulta plausible una relación inversa entre ingesta de VD y caídas; de hecho, la Dra. Bischoff, sugirió un efecto potencial de VD sobre las fibras musculares tipo II, o fibras del equilibrio (6); se demostró que la suplementación de colecalciferol en dosis de 4 000 UI/día en solo 4 meses logró mejorar de manera significativa el área de la sección transversal de la fibra muscular Tipo II (7).

Lo anterior contrasta con el estudio con dosis altas mensuales de VD en pacientes mayores de 70 años con antecedentes de fracturas, que comparó en 200 pacientes dosis de 24 000 UI/mes de colecalciferol (referencia) con dosis de 60 000 UI/mes y 24 000 UI/mes más calcifediol; se evidenció un aumento marginal de las caídas en los dos grupos de dosis altas vs el grupo referencia (8); sin embargo este estudio ha sido ampliamente criticado ya que el número de pacientes incluidos no tenía poder para tal afirmación.

Las discusiones académicas, apoyan el concepto de que concentraciones altas de 25OHVD sobre todo aquellas >45 ng/ml, tendría un efecto antihipertensivo, explorando una posibilidad de hipotensión postural como explicación de las caídas.

El término “dosis altas” de VD, no se ha estandarizado de manera adecua-

da; una revisión reciente (9), postuló como “megadosis” a 100 000 UI de colecalciferol en una sola administración y relacionó las megadosis a un riesgo incrementado de caídas, aduciendo un probable efecto sobre toxicidad nerviosa central, en especial sobre las neuronas del cerebelo, el cual contiene una gran densidad de receptores de vitamina D (10).

Aun cuando no es el fin del debate un metaanálisis reciente, asoció la suplementación de VD con una reducción de la tasa de caídas entre el 23 y 37 % (11), por lo que queda abierta la discusión, si los reportes de caídas, tienen algún valor epidemiológico, y de ser así, si se debe tener precaución con dosis altas, o más bien con megadosis, y cómo quisiera yo pensar con las concentraciones altas de 25OHVD.

Vitamina D y sarcopenia

La sarcopenia es una entidad recientemente reconocida. El consenso europeo redefinió la sarcopenia como “probable” cuando hay compromiso de la fuerza muscular (dinapenia), si adicionalmente hay baja masa muscular o un bajo desempeño se confirmaría sarcopenia, y ante la presencia de los tres criterios hablamos de sarcopenia severa (12).

La VD, ha jugado tradicionalmente un papel fundamental en la prevención y tratamiento de la osteoporosis.

sis, pero poco se sabe sobre su papel en la sarcopenia. De la misma manera la Osteosarcopenia (OS) una sumatoria de “Sarcopenia+Osteoporosis” se erige como un factor de riesgo diferencial respecto a cada una de la entidades; en un estudio australiano de corte transversal con participación del Col del Dr. Gustavo Duque colombiano (13), se evaluó 680 sujetos el riesgo de caída siendo mayor en el grupo de OS comparado con solo sarcopenia o solo osteoporosis, por ende la mayor tasa de fracturas también se encontró en el grupo de OS; el estado nutricional fue uno de los factores más importantes.

En este mismo sentido resulta importante entender la relación de VD con la sarcopenia; un estudio longitudinal holandés (14) con 1 008 sujetos, encontró una prevalencia del 30 % de pérdida de fuerza de agarre niveles en rango de osteomalacia ($25\text{OHVD} < 10 \text{ ng/ml}$), 20 % de prevalencia de fuerza apendicular en pacientes con niveles $< 20 \text{ ng/ml}$. En otro estudio longitudinal de ajuste multivariado (13), en 709 sujetos, se observó una relación lineal entre incidencia de sarcopenia y bajos niveles de vitamina D siendo estadísticamente significativa con niveles $< 16 \text{ ng/ml}$; los autores concluyen “Las concentraciones séricas bajas de $1,25\text{D}$ y 25OHD al inicio, están asociadas de forma independiente con la incidencia de sarcopenia

durante los 5 años siguientes”. Sin embargo, otros estudios no han confirmado la relación entre VD y dinapenia (16), considerándose como un factor confusor los niveles de VD.

Por lo anterior, resulta aún más relevante un estudio reciente, con datos tomados de *English Longitudinal Study of Ageing* (ELSA) (17), con 3 250 individuos sin dinapenia de más de 50 años; los pacientes se consideraron con suficiencia con $25\text{OHD} > 20 \text{ ng/ml}$, insuficiencia $25\text{OHD} [20 - 12 \text{ ng/ml}]$ y deficiencia con $25\text{OHD} < 12 \text{ ng/ml}$; la dinapenia se definió con una fuerza de agarre $< 26 \text{ Kg}$ en los hombres y $< 16\text{Kg}$ para las mujeres; la incidencia de dinapenia a 4 años, fue de 13.1/1000 individuos/año en pacientes con suficiencia, 20.2/1000 individuos/año con insuficiencia, y 27.4/1000 individuos/año con deficiencia.; en el análisis ajustado reveló que niveles $< 12 \text{ ng/ml}$ incrementa el riesgo en un 70 % ($\text{IRR}=1.70 \text{ CI } 1.04\text{-}2.79$) de dinapenia en el periodo analizado. Al excluir los pacientes con osteoporosis y en aquellos con suplencia de VD el umbral de incidencia de dinapenia fue $< 20 \text{ ng/ml}$.

Conclusiones

El ME es un órgano endocrino, productor de varias hormonas, que antagonizan los efectos de las proinflamatorias

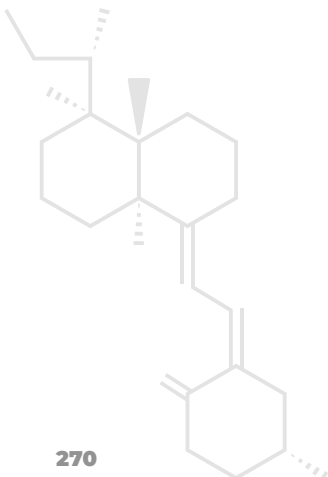
torias hormonas derivadas del tejido grado o adipokinas.

Es el órgano blanco más importante de la insulina, jugando un papel importante en la génesis de la Diabetes Mellitus tipo 2.

Históricamente se le ha reconocido funciones como permitir el desempe-

ño físico y mantener la fuerza muscular; el aporte adecuado de VD genera un trofismo positivo sobre el ME, influyendo en todas las funciones descritas.

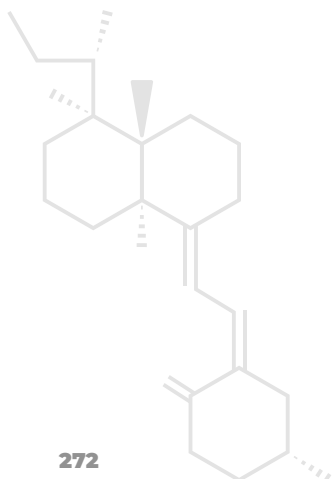
Hay que entender entonces, que la VD potencia el efecto del ejercicio de fuerza y una adecuada nutrición proteica, pero no los puede reemplazar.

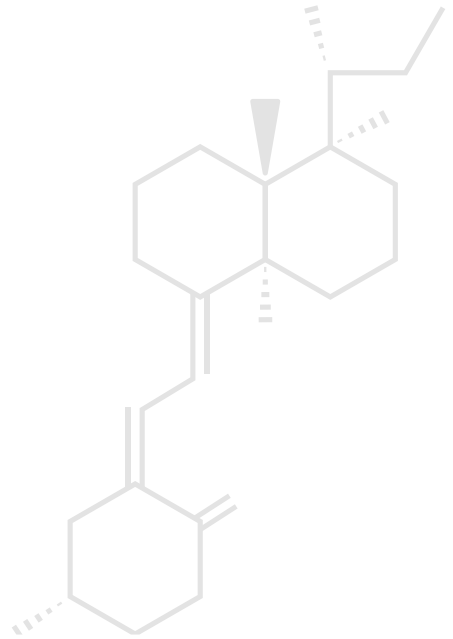


Referencias

1. Girgis C., Clifton-Bligh R.J., Hamrick M., Holick M., and Gunton J. The Roles of Vitamin D in Skeletal Muscle: Form, Function, and Metabolism. *Endocr Rev.* 2013;34(1);33–83 doi: 10.1210/er.2012-1012.
2. Lanner JT, Katz A, Tavi P, Sandström ME, Zhang S-J, Wretman C, James S, Fauconnier J, Lännergren J, Bruton JD, Westerblad H 2006 The role of Ca²⁺ influx for insulin-mediated glucose uptake in skeletal muscle. *Diabetes.* 55(7):2077–2083 doi: 10.2337/db05-1613.
3. Bischoff HA, Borchers M, Gudat F, Duermueller U, Theiler R, Stähelin HB, Dick W. In situ detection of 1,25-dihydroxyvitamin D₃ receptor in human skeletal muscle tissue. *Histochem J.* 2001;33(1):19–24. doi: 10.1023/a:1017535728844.
4. Karl Olsson, Amarjit Saini, Anna Strömberg, Seher Alam, Mats Lilja, Eric Rullman, and Thomas Gustafsson. Evidence for vitamin D receptor expression and direct effects of 1,25(OH)₂D₃ in human skeletal muscle precursor cells. *Endocrinology.* 2016;157(1):98–111. doi: 10.1210/en.2015-1685.
5. Visser, M., Deeg, D.J. and Lips, P. Low vitamin D and high parathyroid hormone levels as determinants of loss of muscle strength and muscle mass (sarcopenia): The Longitudinal Aging Study Amsterdam. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003 88(12):5766–5772. doi: 10.1210/jc.2003-030604.
6. Bischoff-Ferrari, H.A. Relevance of vitamin D in muscle health. *Rev Endocr Metab Disord.* 2011;13(1):71–77. doi: 10.1007/s11154-011-9200-6
7. Ceglia, L. Da Silva M, Niramitmahapanya S., Rivas D., Harris S., Bischoff H., Fielding R., Dawson B.A randomized study on the effect of vitamin D₃ supplementation on skeletal muscle morphology and vitamin D receptor concentration in older women. 2013;98(12):E1927-35. doi.org/10.1210/jc.2013-2820.
8. Bischoff-Ferrari, H.A. et al. Monthly high-dose vitamin D treatment for the prevention of functional decline. *JAMA Intern Med.* 2016;176(2):175–83. doi.org/10.1001/jamainternmed.2015.7148.
9. Narváez J., Intriago M., Maldonado G., Guerrero R., Rios C., Megadosis de vitamina d: definición y eficacia en el metabolismo óseo, riesgo de fractura y caídas. *Reumatología al día.* 2019, octubre:15(1)
10. Smith LM, Gallagher JC, Suiter C. Medium doses of daily vitamin D decrease falls and higher doses of daily vitamin D₃ increase falls: A randomized clinical trial. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2017;173:317–22. doi: 10.1016/j.jsbmb.2017.03.015.
11. Robinson, S.M. et al. Does nutrition play a role in the Prevention and Management of Sarcopenia? *Clin Nutr.* 2018;37(4):1121–1132. doi.org/10.1016/j.clnu.2017.08.016.
12. Sayer, A.A. and Cruz-Jentoft, A. Sarcopenia definition, diagnosis and treatment: Consensus is growing. *Age and Ageing.* 2022;51(10):afac220. doi.org/10.1093/ageing/afac220.
13. Huo, Y.R., Suriyaarachchi P., Gómez F., Curcio L., Boersma D., Gunawardene P, Demontiero O., Dugue G. Comprehensive nutritional status in Sarcopenic osteoporotic older Fallers. *J Nutr Health Aging.* 2014;19(4):474–480. doi.org/10.1007/s12603-014-0543-z.
14. Visser, M., Deeg, D.J. and Lips, P. Low vitamin D and high parathyroid hormone levels as determinants of loss of muscle strength and muscle mass

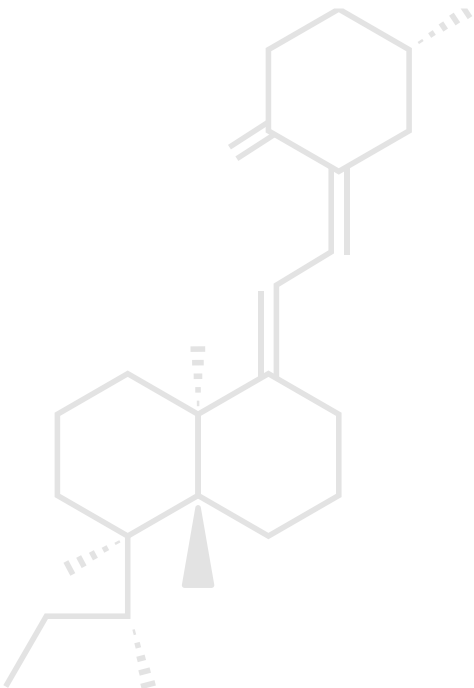
- (sarcopenia): The Longitudinal Aging Study Amsterdam2 J Clin Endocrinol Metab. 2003;88(12):5766–5772.doi.org/10.1210/jc.2003-030604.
15. Hirani, V. et al. Longitudinal associations between Vitamin D metabolites and sarcopenia in older Australian men: The Concord Health and Ageing in Men Project. Clinical Nutrition Gerontol A Biol Sci Med Sci. 2017;73(1):131-138. doi.org/10.1016/s0261-5614(17)30714-8.
 16. Conzade R, Grill E, Bischoff-Ferrari HA, Ferrari U, Horsch A, Koenig W, Peters A., Thorand B. Vitamin D in relation to incident sarcopenia and changes in muscle parameters among older adults: the KO-RA-Age study. Calcif Tissue Int. 2019;105(2):173–182 doi: 10.1007/s00223-019-00558-5.
 17. Delinocente, M.L. et al. Are serum 25-hydroxyvitamin D deficiency and insufficiency risk factors for the incidence of dynapenia? Calcif Tissue Int. (2022) 111(6):571–579. doi.org/10.1007/s00223-022-01021-8.





11. VITAMINA D Y SISTEMA CARDIOVASCULAR

Armando Gómez Ortiz



Armando Gómez Ortiz

Introducción

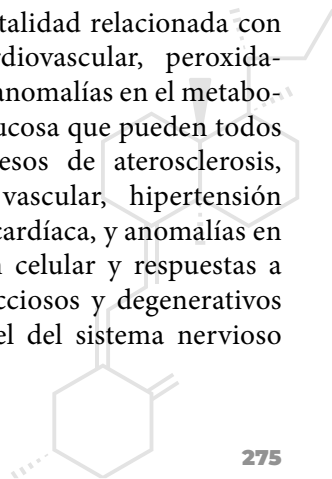
La principal fuente de vitamina D en los humanos está relacionada con la biosíntesis en la piel a través de una reacción que involucra la exposición a los rayos solares. En menos cantidad se puede obtener de la dieta, especialmente de ciertos peces, aceite de pescado y champiñones.

Varios factores de riesgo pueden predisponer a presentar deficiencia en los niveles de vitamina D, como la baja exposición al sol, hiperpigmentación de la piel, baja ingesta dietética, tabaquismo, la polución, el envejecimiento, la malabsorción intestinal, la enfermedad hepática, la enfermedad renal, la obesidad y la secundaria a ingesta de ciertos medicamentos y factores genéticos.

Se define la deficiencia de vitamina D con niveles sanguíneos de 25-Hidroxivitamina D total menores de 20 ng/ml (1 unidad de ng/ml es equivalente a 2.5 unidades en nmol/L) y se ha identificado como un problema

global prevalente, incluso en países ubicados en áreas del trópico como Colombia (1).

El papel principal de esta vitamina es el mantenimiento de la homeostasis del calcio y el fósforo, pero se han encontrado **receptores** de la vitamina D en muchos tejidos especialmente en el sistema inmunológico, en células endoteliales y musculares lisas vasculares, células beta pancreáticas, y cardiomiocitos. Además, tiene relación con activación del sistema Renina-angiotensina-aldosterona y modulación del crecimiento de células tumorales y regulación anormal del estrés oxidativo y de vías de inflamación crónica, que conducen a asociar el déficit de vitamina D con alteración en la morbilidad y mortalidad relacionada con patología cardiovascular, peroxidación lipídica, anomalías en el metabolismo de la glucosa que pueden todos acelerar procesos de aterosclerosis, calcificación vascular, hipertensión arterial, falla cardíaca, y anomalías en diferenciación celular y respuestas a procesos infecciosos y degenerativos incluso a nivel del sistema nervioso central (2,3).



Explicaremos los aspectos fisiopatológicos y las alteraciones en las respuestas genómicas y no-genómicas en los sistemas metabólico y cardiovascular. Y dado que estudios observacionales han asociado los niveles bajos de vitamina D con mayor riesgo de mortalidad, revisaremos la evidencia de estudios de intervención, al azar, controlados en diversas poblaciones, los cuales NO han podido confirmar la disminución en eventos duros cardiovasculares relacionados con la adecuada suplementación de esta hormona en poblaciones con insuficiencia o déficit establecido y comorbilidades (4).

Finalmente plantearemos posibilidades que expliquen esta diferencia entre lo observado y lo estudiado con intervención, relacionado con los polimorfismos del receptor de la vitamina D o de enzimas metabólicas, que pueden tener la clave en esta variabilidad de expresión genética.

Fisiopatogenia

Como se ha descrito en capítulos anteriores, una vez conocido el metabolismo de la vitamina D, la forma hormonal de la vitamina D siendo una molécula soluble en lípidos, es transportada unida a una proteína sérica de unión y se une a un Receptor de Membrana y Citoplasmático llamado RVD formando un “complejo” que se une al receptor de ácido Retinoico (RXR o Receptor X Retinoide) e ini-

cia una cascada de interacciones moleculares que regulan la supresión y expresión de genes específicos; esta es su “acción genómica”, relacionada con dosis-respuesta, como se observó en estudio realizado en 2020 (5) (efectos a largo plazo).

En forma “no-genómica” se ha identificado su acción a través de moléculas intracelulares que generan un segundo mensajero y activación de protein-quinasas específicas (6) (efectos a corto plazo).

En general, los efectos de la vitamina D en la salud cardiovascular pueden ser mediados ya sea sobre los factores de riesgo clásicos y emergentes o por efectos directos sobre el sistema cardiovascular mismo.

A. Efecto sobre el perfil de lípidos

En estudios observacionales y de intervención (7), se han encontrado correlación entre niveles deficientes de vitamina D y un perfil aterogénico de lípidos. En metaanálisis evaluando el efecto de suplementación de vitamina D existe una relación inversa entre niveles de vitamina D y Triglicéridos, Colesterol total y Colesterol LDL (De baja densidad) y aumento en los niveles de Colesterol HDL (De alta densidad) (8,9), pero es difícil discernir si estos cambios modestos tienen un impacto significativo clínicamente o en desenlaces cardiovasculares, pues no hay evidencia de

ello en estudios específicos, como se apreció en el estudio DAYLIGHT, controlado y al azar con suplementación de dosis altas de vitamina D en el cual NO mejoraron los biomarcadores de Glicemia (Índice HOMA de resistencia a Insulina), Inflamación (proteína C reactiva de alta sensibilidad), activación neurohormonal (Nt-proBNP, renina, aldosterona) o Lípidos (Colesterol, triglicéridos y fracciones lipídicas), en forma significativa comparados con el grupo control (10).

B. Acción de la Vitamina D en el proceso aterosclerótico

Los niveles bajos de vitamina D en niños se han asociado con aumento de las cifras de presión arterial y dislipidemia y existe evidencia del efecto antiinflamatorio de la vitamina D que puede disminuir estos factores de riesgo que se han visto relacionados con la progresión del proceso aterosclerótico desde edades tempranas (11).

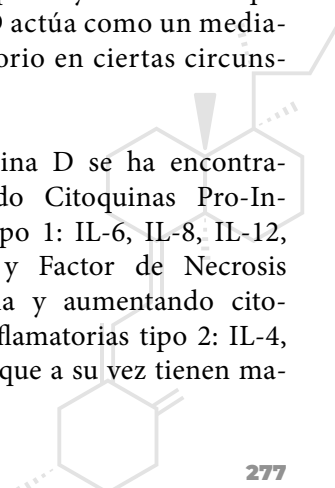
Se ha planteado el efecto antiaterogénico de la vitamina D relacionado con la reducción de los “niveles de Citoquina Interleukina 6” (IL-6) y de las “moléculas de adhesión” (VCAM-1 y E-selectina) que están comprometidas en los procesos de adhesión de las células endoteliales como iniciadores de la inflamación aterosclerótica (12) y se ha encontrado relación con la producción de Angiotensina II y activación del sistema Renina-angiotensina que perpetúa el concepto

de inflamación vascular adicional a la alteración del tono vascular y la permeabilidad endotelial mediada por la disminución de los niveles de Óxido nítrico dependientes de niveles de vitamina D (13).

Sin embargo, metaanálisis de estudios al azar, controlados NO encontraron una conexión definitiva entre la suplementación de vitamina D y la función endotelial medida principalmente por la Vasodilatación Mediada por Flujo (DMF), Velocidad de la Onda de Pulso (VOP) o el Índice de Aumentación (IA), especialmente en pacientes con Síndrome Metabólico y en pacientes de raza negra, donde se apreció sólo aumento en la vasodilatación mediada por flujo, pero no en los otros parámetros y pareciera que estos efectos benéficos solo se observan en pacientes deficientes de vitamina D (14).

El modular la respuesta inmune e inflamatoria en la aterogénesis podría proveer beneficios clínicos potenciales, además del enfoque clásico del manejo de lípidos y se ha visto que la vitamina D actúa como un mediador inflamatorio en ciertas circunstancias.

Así, la vitamina D se ha encontrado reduciendo Citoquinas Pro-Inflamatorias tipo 1: IL-6, IL-8, IL-12, IFN-gamma y Factor de Necrosis Tumoral-alpha y aumentando citoquinas Antiinflamatorias tipo 2: IL-4, IL-5 e IL-10, que a su vez tienen ma-



nifestaciones en la actividad proliferativa de células de músculo liso vascular y en la regulación a la baja de enzimas desestabilizantes de la placa como la Metaloproteinasa 9 de la Matriz (MMP-9) intrincadas en el proceso de formación de la placa ateromatosa más o menos “vulnerable” (15).

En la “pared vascular” la vitamina D tiene varios beneficios genómicos, que incluyen reducción en la trombogenicidad, disminución en los efectos vasoconstrictores, inhibición en los efectos oxidativos, mejoría en los efectos reparativos endoteliales, reducción en la formación de células espumosas y en la relajación vascular. Sin embargo, la vitamina D puede también inducir transdiferenciación de las células de músculo liso vascular en células similares a osteoblastos que pueden llevar a calcificación vascular, todo esto mediado por modificaciones de una vía compleja relacionada con la Paratohormona (PTH) y el “metabolismo de fosfatos” (16).

Es interesante que en pacientes en diálisis se ha visto una curva en forma de U en la cual los niveles bajos de vitamina D, así como los niveles muy altos, se han asociado con calcificación vascular (17).

C. Relación Vitamina D y falla cardíaca

En los “cardiomiocitos” la vitamina D puede inducir varios efectos genómi-

cos y no-genómicos, que regulan el metabolismo intracelular del calcio. La síntesis de vitamina D en el corazón y la vasculatura se ha evidenciado que está regulada por la Hormona Paratiroidea (PTH) y el Factor de Crecimiento de Fibroblastos-23 (FGF-23) (18).

En estudios realizados en modelos murinos suprimidos para el receptor de vitamina D, se comprobó una marcada hipertrofia cardíaca y acúmulo de colágeno en el estudio histológico y todas estas alteraciones fueron revertidas mediante la administración de vitamina D durante 13 semanas. Estos datos permiten sugerir que las acciones de la vitamina D sobre la Falla Cardíaca van más allá de la implicación de los factores de riesgo como diabetes e hipertensión arterial, al intervenir como regulador del proceso inflamatorio que acompaña y condiciona el cuadro de falla cardíaca; sin embargo, las intervenciones terapéuticas con suplementos de vitamina D no han tenido los resultados clínicos esperados por ahora, a pesar que se asocia con incremento en los niveles de citoquina antiinflamatoria IL-10 y a un descenso en los niveles del factor de necrosis tumoral alfa (FNT) y de la Hormona Paratiroidea (PTH) sin correlación con evolución clínica significativa (19).

Esto podría ser explicado por el efecto inhibitorio que la vitamina D tiene sobre el sistema Renina Angiotensi-

na-Aldosterona (RAAS) y un posible efecto regulador del sistema simpático.

Además, en estudios de población más grande, se sugirió que el suplemento de vitamina D podría proteger contra la “falla cardíaca en población anciana” y se ha postulado que los niveles de vitamina D pueden ser un marcador y un modulador de la capacidad funcional en la falla cardíaca en el anciano.

En el metaanálisis de Zhao y colaboradores (20) el análisis de subgrupos reveló que la suplementación de vitamina D fue más efectiva en reducir el diámetro de fin de diástole del ventrículo izquierdo y mejorar la Fracción de Eyección (FEVI) en pacientes con **función ventricular reducida** comparado con los pacientes en falla cardíaca con función preservada, o sea, con fracción de eyección mayor de 50 %.

En un estudio retrospectivo de 10 974 pacientes ingresados al hospital con diagnóstico de falla cardíaca en el registro japonés durante 5 años, de todas las muertes cardíacas y vasculares, realizando un score de propensión, se encontró una menor mortalidad hospitalaria en el grupo de suplementación de vitamina D comparado con los pacientes que no la tenían. Pero en pacientes menores de 75 años, con diabetes, dislipidemia, arritmia auricular y cáncer la mortalidad no se vio afectada por la suplementación de vitamina D; en cambio en el análisis multivaria-

do los pacientes con Osteoporosis se beneficiaron con suplementación de Vitamina D cuando fueron admitidos por falla cardíaca (21).

D. Hipertensión arterial y Vitamina D

Varios metaanálisis han postulado que la vitamina D está relacionada con esta entidad al mostrar que los pacientes con niveles bajos de vitamina D tienen más riesgo de desarrollar hipertensión comparados con los niveles normales (OR 1.37;95 % IC: 1.19-1.59).

Se cree que existen diferentes mecanismos, pero el más importante es el efecto sobre el sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona (RAAS). En modelos animales se demuestra que existe unión al Gen REN-1C suprimiendo la expresión de la Renina. Además, las arterias renales en individuos deficientes en vitamina D tienen menor expresión de receptores de angiotensina-1 cuando se suplementan con vitamina D.

Un segundo mecanismo a través del cual los niveles bajos de vitamina D pueden ejercer efecto sobre la presión arterial es por “interacción directa con el endotelio y la vasculatura mejorando la contracción vascular” dependiente de endotelio y disminuyendo la producción de especies reactivas de oxígeno.

El tercer aspecto está relacionado con la Hormona Paratiroidea (PTH) y el metabolismo del Calcio. La hipovita-

minosis D produce un incremento en la secreción de PTH que se relaciona inicialmente con relajación de la vasculatura y posteriormente con vasoconstricción causando hipertensión, debido a un aumento en los niveles intracelulares de Calcio resultando en crecimiento y disfunción vascular endotelial (22).

Estudios de suplementación con vitamina D han encontrado a corto plazo reducciones en la presión arterial en pacientes diabéticos y reducción de presión arterial sistólica central, pero esto no se ha probado en todas las etnias y grupos de edad, y no se ha encontrado benéfica en pacientes con hipertensión sistólica aislada.

También existe un estudio que estima una diferencia significativa en la **presión sistólica de la arteria pulmonar** en pacientes con bajos niveles de vitamina D comparados con niveles normales, como una hipótesis de trabajo para estudios posteriores (23).

Evidencia en estudios de observación y de intervención

A. Eventos cardiovasculares en población general según los niveles de Vitamina D

Recopilando datos de 10 Metaanálisis, que se basaron en aproximadamente 180 000 individuos y miles de eventos se apreció que los niveles

bajos de vitamina D se asocian con un significativo aumento en el riesgo de hipertensión arterial, eventos cardiovasculares y mortalidad cardiovascular (24).

Algunos de estos metaanálisis no solo compararon categoría de niveles bajos versus altos de 25 Hidroxivitamina D, sino que se observó un aumento no lineal en el riesgo de eventos cardiovasculares en concentraciones <25 ng/dl, comparadas con los niveles >30 ng/ml, con el mayor riesgo de resultados cardiovasculares adversos en concentraciones < de 10 ng/ml, pero la asociación causal no puede ser respondida por estos datos observacionales que pueden llevar a confusión y causalidad reversa, es decir, por ejemplo que las enfermedades de base contribuyeran a la deficiencia de la vitamina D.

B. Enfermedad Cardiovascular con relación a los Análisis Genéticos del Metabolismo de la Vitamina D.

Los análisis genéticos tienen la ventaja de no ser afectados completamente por los factores de hábitos de vida. Estos estudios se dividen en dos: Los estudios aleatorios Mendelianos que reflejan diferencias a lo largo de la vida en el estatus de la vitamina D y son menos susceptibles de producir confusión y causalidad reversa que los estudios observacionales. Por lo tanto, estos estudios estarían entre los estudios tradicionales de observación

epidemiológica y los ensayos de intervención.

El otro grupo de estudios genéticos, se refiere a los estudios de asociación que analizan variantes de los factores de riesgo no-modificables tales como los polimorfismos del Receptor de la Vitamina D (RVD), que pueden afectar el riesgo cardiovascular influenciando las vías de señalización de la vitamina D.

Sin embargo, hasta ahora, estos estudios han encontrado una relación débil y en el mejor de los casos modesta (no significativa para una asociación confiable) como un efecto genético que determine el estatus de la vitamina D y el riesgo cardiovascular.

Existe un estudio reciente Mendeliano aleatorizado no lineal relacionando niveles de deficiencia severa de vitamina D con el aumento en Mortalidad por Cáncer, Enfermedad Cardiovascular y Enfermedades respiratorias con un OR (Probabilidad de Ocurrencia) de 1.25 (95 % CI, 1.16-1.35) de 25 % más de mortalidad por todas las causas en pacientes con niveles muy bajos de Vitamina D de 10 ng/ml comparado con 20 ng/ml. Estos análisis fueron realizados en una cohorte prospectiva de 307.601 participantes (37-73 años al ingreso) de población de raza blanca en Inglaterra, Escocia y Gales (Reino Unido) durante 14 años de seguimiento, pero con este

enfoque genético se puede proveer en forma más adecuada una prueba de principio de causalidad mientras que la fortaleza de la asociación es aproximada (25).

C. Eventos cardiovasculares en estudios grandes de suplementación de Vitamina D

Se han publicado 4 grandes estudios controlados, al azar de suplementación de la vitamina D: (26, 27, 28,29)

- * El Estudio **ViDA** (*Vit D Assessment*) realizado en Nueva Zelanda con 5110 individuos en edades de 50 a 84 años. Quienes recibieron dosis de bolo de 100 000 UI mensual por 3.3 años vs placebo.
- * Estudio **VITAL** (*Vit D And Omega-3 Trial*): 25.871 individuos de Estados Unidos >de 50 años hombres y >55 años mujeres, tomando 2000 UI de Vit D y 1 gramo de Omega al día, con seguimiento de 5.3 años.
- * Estudio **DO-Health** (*Vit D3-Omega3-Home Exercise-Healthy Ageing and Longevity Trial*): 2157 Adultos en Europa de 70 años y mayores durante 3 años con intervención de 2000 UI de Vit D al día, 1 gramo de Omega 3 o un programa de entrenamiento y fortalecimiento físico.
- * El *Finnish Vitamin D Trial* (**FIND**) es un estudio Finlandés a 5 años

en 2495 hombres >60 y mujeres postmenopáusicas > de 65 que no habían tenido previamente enfermedad cardiovascular ni cáncer. El estudio se realizó en 3 brazos: Placebo, 1600 UI/día de vitamina D y 3200 UI/día.

En los primeros 3 estudios se inició con niveles de 25 Hidroxivitamina D de 20 ng/ml y se aumentó en promedio a 38 ng/ml.

En ninguno de los 4 estudios los parámetros Cardiovasculares (Eventos fatales o no-fatales compuestos: Infarto del miocardio, Accidente cerebro vascular y Mortalidad Cardiovascular), que fueron el punto Final Primario se vieron diferentes del control en forma significativa, es decir NO se observó beneficio de la suplementación de vitamina D, pero por lo menos soportó la seguridad cardiovascular de emplear incluso dosis relativamente altas, para mejorar los niveles de insuficiencia y con distintos esquemas de administración y en diferentes grupos etarios.

Discusión y conclusiones de la evidencia disponible

Aunque los datos preclínicos indican varios efectos benéficos de la vitamina D en el sistema cardíaco y vascular, los resultados de los estudios genéticos y de los estudios controlados y al azar demostraron un efecto

modesto sobre parámetros subrogados del sistema cardiovascular, pero no en eventos de enfermedad cardiovascular.

Algunos resultados benéficos sobre los parámetros subrogados, se obtuvieron con dosis más altas que las recomendadas para prevenir la deficiencia de vitamina D.

Existen muchas razones que pueden ser responsables por estos resultados inconsistentes:

- Primero, los modelos animales pueden ser solamente parcialmente capaces de reflejar lo que ocurre en humanos. En los humanos la enfermedad cardiovascular es frecuentemente de origen multifactorial y no causada por un defecto único en un gen.
- Segundo, la mayoría de los estudios controlados y al azar incluyeron un alto porcentaje de pacientes que inicialmente no eran deficientes en vitamina D. Sin embargo, aún en pacientes con Raquitismo u Osteomalacia, los eventos cardiovasculares han sido descritos muy raramente en estas enfermedades establecidas.
- Finalmente, un tercer aspecto es que la 1,25 dihidroxivitamina D es la hormona activa que está muy estrictamente regulada; y se podría pensar, que las variantes genéticas

que influyen la 25 hidroxivitamina circulante o los suplementos de vitamina D y sus metabolitos pueden afectar la disposición de la 1,25 dihidroxivitamina D en un amplio rango de niveles circulantes de vitamina 25Hidroxi.

Sin embargo, este argumento puede no funcionar bien, por ejemplo, aún en pacientes con niveles muy bajos de 1,25 dihidroxi vitamina D y alto riesgo cardiovascular como los pacientes que tienen enfermedad renal crónica, en quienes la administración de vitamina D activada no reduce los eventos cardiovasculares.

El papel que juega la vitamina D en la función cardiovascular está recibiendo cada vez más atención y en particular el efecto de los polimorfismos en el gen del receptor de la vitamina D (Polimorfismos del gen RVD: Apa 1, Fok 1, Taq 1, Bsm 1, Cdx2) o los polimorfismos del gen CYP24A1 en el riesgo cardiovascular y aspectos como la hipertensión arterial, falla cardíaca y enfermedad micro y macrovascular.

Los estudios del GEN RVD y sus polimorfismos de nucleótidos únicos se han asociado con un perfil de riesgo cardiometabólico. La mayoría de los estudios describen 5 polimorfismos en el gen RVD y el **polimorfismo VDR Fok1** es uno de los más investigados, pues parece que es el único con un impacto funcional ya que compro-

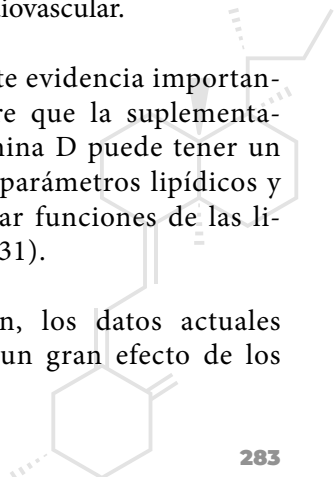
mete la pérdida del sitio de comienzo de transcripción.

Estas alteraciones juegan un papel fundamental en la modificación de la **recepción** de la vitamina D, así como en su **transporte** (ciertas variantes alélicas de la proteína transportadora de la vitamina D), o en su **metabolismo** (enzimas y metabolitos) y en este sentido son capaces de modificar su función y aumentar la susceptibilidad a la patología cardiovascular en ciertas poblaciones y en grupos étnicos específicos (30).

Adicionalmente, es importante recordar que la evidencia insuficiente de los efectos benéficos de la vitamina D en los resultados cardiovasculares no debe ser un argumento contra las indicaciones para la prevención y tratamiento de la deficiencia de vitamina D con referencia al hueso o a la salud musculoesquelética, ni en la relación del déficit de vitamina D con factores de riesgo como la Diabetes mellitus y los procesos inflamatorios que hacen el vínculo entre la vitamina D y la enfermedad cardiovascular.

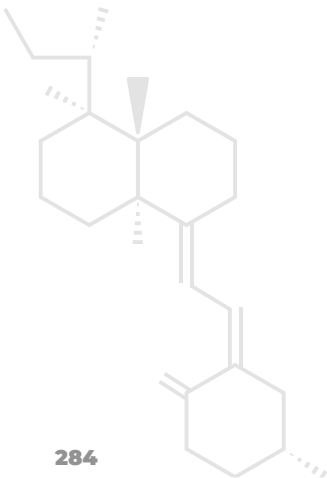
También existe evidencia importante que sugiere que la suplementación de vitamina D puede tener un efecto en los parámetros lipídicos y puede modular funciones de las lipoproteínas (31).

En conclusión, los datos actuales no soportan un gran efecto de los



suplementos de vitamina D, en **populación general** para reducir riesgo cardiovascular. Se necesita más investigación para establecer si son efectivas las estrategias **preventivas y terapéuticas** en algunos grupos individuales con una combinación de estado de insuficiencia de vitamina D con variantes genéticas específi-

cas (Polimorfismo del receptor de vitamina D) y/o ciertos estados de nutrición y de factores de estilo de vida o de aquellos con deficiencia severa de la vitamina D en quienes el riesgo de muerte prematura puede estar incrementado por cáncer, enfermedad cardiovascular o respiratoria. (25,32).

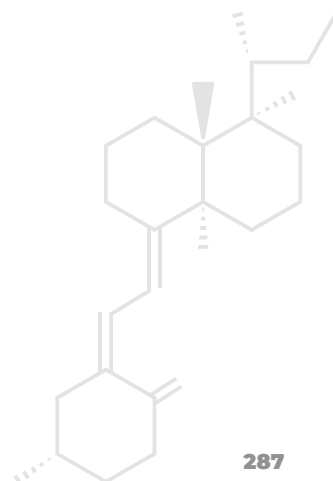


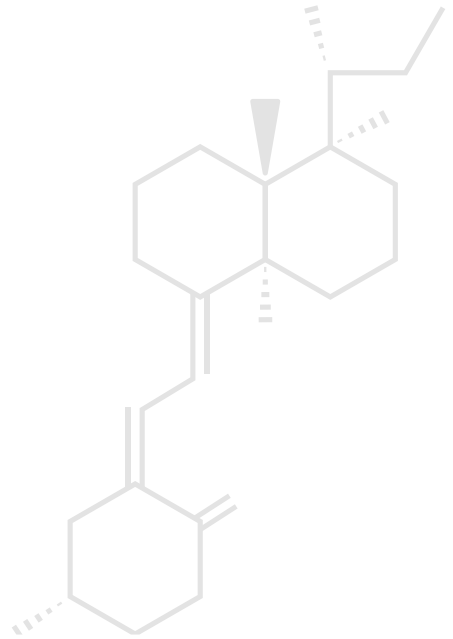
Referencias

1. Palacios S, Cerdas S, Da Silva R, Paradas A, Vargas J, Mostajo D, Tserotas K, Danckers L, Moreno M, Navas M, Muñoz-Louis R, Maida T, Rosero O, Rueda C, Vasquez D, Melo L, Córdoba S, Rasec-Morales L, de Melo NR. Vitamin D supplementation: Position Statement of the Iberoamerican Society of Osteoporosis and Mineral Metabolism (SIBOMM). *Gynecol Endocrinol.* 2021;37(1): 10-14. doi: 10.1080/09513590.2020.1858781. doi:10.1080/09513590.2020.1858781. Epub2020Dec21.
2. Gil A, Plaza-Díaz J, Mesa MD. Vitamin D: Classic and Novel Actions. *Ann. Nutr. Metab.*2018;72(2):87-95. doi:10.1159/000486536.
3. Roth DE, Abrams SA, Aloia J, Bergeron G, Bourassa MW, Brown KH, Calvo MS, Cashman KD, Combs G, De-Regil LM, et al. Global prevalence and disease burden of vitamin D deficiency: A Roadmap for action in low- and middle-income countries. *Ann N.Y. Acad. Sci.* 2018; 1430(1):44-79, doi:10-1111/nyas.13968.
4. Surdu AM, Pinzariu O, Ciobanu DM, Negru AG, Cainap SS, Lazea C, Iacob D, Saraci G, Tirinescu D, Borda IM, Cismaru G. Vitamin D and its role in the Lipid Metabolism and the development of atherosclerosis. *Biomedicines.*2021;9(2):172. doi:10.3390/biomedicines9020172.
5. Shirvani A, Kaljian TA, Song A, Allen R, Charoenngam N, Lewanczuk R, Holick MF. Variable Genomic and metabolomic responses to varying doses of vitamin D supplementation. *Anticancer Res.* 2020; 40(1):535-543. doi:10.21873/anticancer.13982.
6. Hii CS, Ferrante A. The Non-Genomic actions of Vitamin D. *Nutrients.* 2016;8(3): 135. doi:10.3390/nu8030135.
7. Challoumas D. Vitamin D supplementation and lipid profile: What does the best available evidence show? *Atherosclerosis.*2014;235(1):130-139. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2014.04.024.
8. Mirhosseini N, Rainsbury J, Kimball SM. Vitamin D supplementation, serum 25 (OH) D concentrations and cardiovascular disease Risk factors: A systematic review and Meta-analysis. *Front. Cardiovasc. Med.*2018;5:87. doi: 10.3389/fcvm.2018.00087.
9. Asbaghi O, Kashkooli S, Choghakhoori R, Hasanvand A, Abbasnezhad A. Effect of calcium and vitamin D supplementation on lipid profile of overweight/obese subjects: A systematic review and meta-analysis of the randomized clinical trials. *Clin Ther.* 2021;4(9):274-296 doi: 10.1016/j.clinthera.2021.07.018. 100124.
10. Miao J, Bachmann KN, Huang S, Su YR, Dusek J, Newton-Cheh C, Arora P, Wang TJ. Effects of Vitamina D Supplementation on Cardiovascular and Glicemic Biomarkers. *J Am Heart Assoc.* 2021 May18; 10(10): e017727. doi:10.1161/JAHA.120.017727.
11. Genovesi S, Parati G. Cardiovascular Risk in Children: Focus on Pathophysiological aspects. *Int. J. Mol. Sci.* 2020;21(18):6612. doi:10.3390/ijmc21186612.
12. Bozic M, Alvarez A, De Pablo C, Sanchez-Niño M, Ortiz A, Dolcet X, Encinas M, Fernandez E, Valdivieso JM. Impaired Vitamin D Signaling in Endothelial cell leads to an enhanced Leucocyte- Endothelium Interplay: Implications for Atherosclerosis development *PLoS ONE.*2015;10(8):e0136863. doi:10.1371/journal.pone.0136863.
13. Menezes AR, Lamb MC, Lavie CJ, DiNicolantonio JJ. Vitamin D and

- atherosclerosis. *Curr. Opin. Cardiol.* 2014;29(6):571-577. doi:10.1097/HCO.0000000000000108.
14. Hussin AM, Ashor AW, Schoenmakers I, Hill T, Mathers JC, Siervo M. Effects of Vitamin D supplementation on Endothelial Function: A systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *Eur. J. Nutr.* 2017;56(3):1095-1104. doi:10.1007/s00394016-1159-3.
 15. Mohammad S, Mishra A, Ashraf MZ. Emerging Role of Vitamin D and its Associated molecules in Pathways related to pathogenesis of Thrombosis. *Biomolecules.* 2019;9(11):649. doi:10.3390/biom9110649.
 16. Chen S, Glenn DJ, Ni W, Grigsby CL, Olsen K, Nishimoto M, Law CS, Gardner DG. Expression of the Vitamin D receptor is increased in the hypertrophic heart. *Hypertension.* 2008;52(6):1106-1112. doi:10.1161/HypertensionAHA.108.119602.
 17. Razzaque MS. The dualistic role of Vitamin D in vascular calcifications. *Kidney Int.* 2011;79(7):708-714. doi:10.1038/ki.2010.432
 18. Scialla JJ, Wolf M. Roles of phosphate and fibroblast growth factor 23 in cardiovascular disease. *Nat. Rev. Nephrol.* 2014;10(5):268-278. doi:10.1038/nrneph.2014.49
 19. Jiang W.L., Gu HB, Zhang YF, Xia QQ, Qi J, Chen JC. Vitamin D Supplementation in the treatment of Chronic Heart Failure: A Meta-analysis of randomized controlled trials. *Clin Cardiol.* 2016 Jan; 39(1):56-61. doi:10.1002/cic.22473.
 20. Zhao JD, Jia JJ, Dong PS, Zhao D, Yang XM, Li DL, Zhang HF. Effect of Vitamin D on ventricular remodeling in heart failure: A meta-analysis of randomized controlled trials. *BMJ Open.* 2018;8: e020545. doi:10.1136/bmjopen-2017-020545.
 21. Kusunose K, Okushi Y, Okayama Y, Zheng R, Abe M, Nakai M, Sumita Y, Ise T, Tobiume T, Yamaguchi K, Yagi S, Fukuda D, Yamada H, Soeki T, Wakatsuki T, Sata M. Association between Vitamin D and Heart Failure Mortality in 10,974 Hospitalized Individuals. *Nutrients.* 2021;13(2):335. doi:10.3390/nu13020335.
 22. McMullan CJ, Borgi L, Curhan GC, Fisher N, Forman JP. The Effect of Vitamin D on Renin-Angiotensin-System Activation and Blood pressure - A Randomized control Trial. *J Hypertens.* 2017 Apr;35(4):822-829. Doi:10.1097/HJH0000000000001220.
 23. Latic N, Erben RG. Vitamin D and Cardiovascular Disease, with emphasis on Hypertension, Atherosclerosis, and Heart Failure. *Int J Mol Sci.* 2020 Sep 4;21(18):6483. doi:10.390/ijms21186483.
 24. Zhang R, Li B, Gao X, Tian R, Pan Y, Jiang Y, Gu H, Wang Y, Liu G. Serum 25 hydroxyvitamin D and the Risk of Cardiovascular disease: Dose-response meta-analysis of prospective studies. *Am. J. Clin. Nutr.* 2017;105(4):810-819. doi:10.3945/ajcn.116.140392.
 25. Sutherland JP, Zhou A, Hyppönen E. Vitamin D Deficiency Increases Mortality Risk in The UK Biobank: A Nonlinear Mendelian Randomization Study. *Ann Intern Med.* 2022 Nov;175(11):1556-1559. doi:10.7326/M21-3324. Epub 2022 Oct 25.
 26. Scragg R, Stewart AW, Waayer D, Lawes CM, Toop L, Sluyter J, Murphy J, Khaw KT, Camargo CA, Jr. Effect of Monthly High-Dose Vitamin D Supplementation on Cardiovascular Disease in the Vitamin D Assessment Study: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Cardiol.* 2017;2(6):608-616. doi:10.1001/jamacardio.2017.0175.

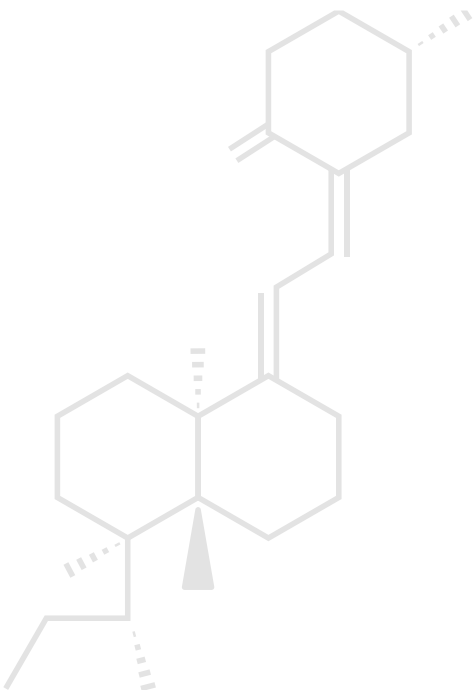
27. Manson JE, Cook NR, Lee IM, Christen W, Bassuk SS, Mora S, Gibson H, Gordon D, Copeland T, D'Agostino D, et al. Vitamin D Supplements and Prevention of Cancer and Cardiovascular Disease. *N Engl. J. Med.* 2019;380(1):33-44. doi:10.1056/NEJMoa1809944.
28. Bischoff-Ferrari HA, Vellas B, Rizzoli R, Kressig RW, da Silva J-AP, Blauth M, Felson DT, McCloskey EV, Watzl B, Hofbauer LC, et al. Effect of Vitamin D Supplementation, Omega -3 Fatty Acid Supplementation, or a Strength-Training Exercise Program on Clinical Outcomes in Older Adults: The DO-HEALTH Randomized Clinical Trial. *JAMA.*2020;324(16):1855-1868.doi:10.101/jama.2020. 16909.
29. Virtanen JK, Nurmi T, Aro A, Bertone-Johnson ER, Hyppönen E, Kröger H, Lamberg-Allardt C, Manson JE, Mursu J, Mäntyselkä P, et al. Vitamin D supplementation and prevention of Cardiovascular disease and cancer in the Finnish Vitamin D Trial: A randomized controlled trial.*Am.J.Clin. Nutr.*2022;115(5):1300-1310. doi: 10.1093/ajcn/nqab419.
30. Jenkins DJA, Spence JD, Giovannucci EL, Kim YL, Josse R, Vieth R, Blanco Mejia S,Viguiliouk E, Nishi S, Sahye-Pudaruth S, et al. Supplemental Vitamins and Minerals for CVD Prevention and Treatment. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2018;71(22):2570-2584. doi: 10.1016/j.jacc.2018.04.020
31. González P, Pérez C, Gálvez JM, Pineda LE, Rojo S, Ramírez M Jiménez A. Vitamin D-Related Single Nucleotide Polymorphisms as Risk Biomarker of Cardiovascular Disease. *Int J Mol Sci.* 2022;23(15):8686. doi:10.3390/ijms23158686.
32. Vásquez D, Cano CA, Gómez A, González MA, Guzmán R, Martínez JI, Rosero O, Rueda C, Acosta JL. Vitamina D. Consenso Colombiano de Expertos. *Medicina.* 2017 Jun;39(2):140-157.





12. VITAMINA D Y METABOLISMO

Alexandra Terront



Alexandra Terront

Introducción

Durante la primera y segunda décadas del siglo 21, se publicaron una gran cantidad de artículos científicos acerca de las acciones extra esqueléticas de la Vitamina D (1) y entre estas acciones extra esqueléticas se destaca, para el interés del presente capítulo, los artículos que analizaron la acción de la vitamina D en el tejido adiposo (2) y su relación con la obesidad (4, 5,6) y el síndrome metabólico (3).

No se hicieron esperar, durante los últimos años de la segunda década y lo corrido de la tercera década del siglo 21, la publicación de análisis más detallados de la relación entre los niveles de vitamina D y situaciones metabólicas específicas en población con Diabetes mellitus tipo 2 (DM2) (7), y de la población con otras entidades metabólicas como el síndrome de apnea obstructiva del sueño (SAHOS) (8). Así como, las publicaciones donde se analizaban los posibles alcances terapéuticos de la suplementación de vitamina D (9, 10).

Acciones extra esqueléticas de la Vitamina D

En la literatura se encuentran numerosos estudios genéticos, moleculares, celulares y animales que sugieren que las vías de señalización de la vitamina D tienen muchos efectos extra esqueléticos. Incluyendo regulación de la proliferación celular; función inmune; función muscular; diferenciación en las células de la piel; así como propiedades vasculares y metabólicas.

La distribución casi universal del receptor de la vitamina D (RVD) y de las enzimas que metabolizan la vitamina D, principalmente la CYP24A1 (25 hidroxilasa) y CYP27B1 (1 alfa hidroxilasa) son argumentos para sostener las amplias y diversas acciones de la vitamina D como sistema endocrino (1).

La vitamina D puede provenir de la dieta o ser sintetizada en la piel bajo la acción de los rayos UV-B de luz (radiación ultravioleta). El consumo de la vitamina a partir de la dieta es generalmente bajo y está constituido principalmente por D3 y mínimas cantidades de D2.

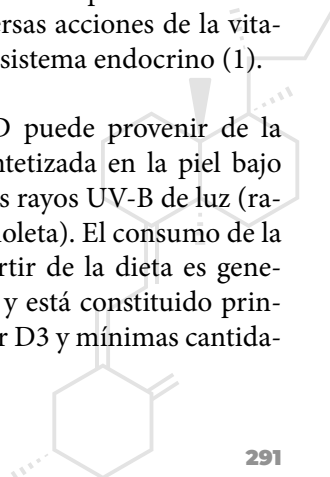
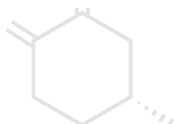
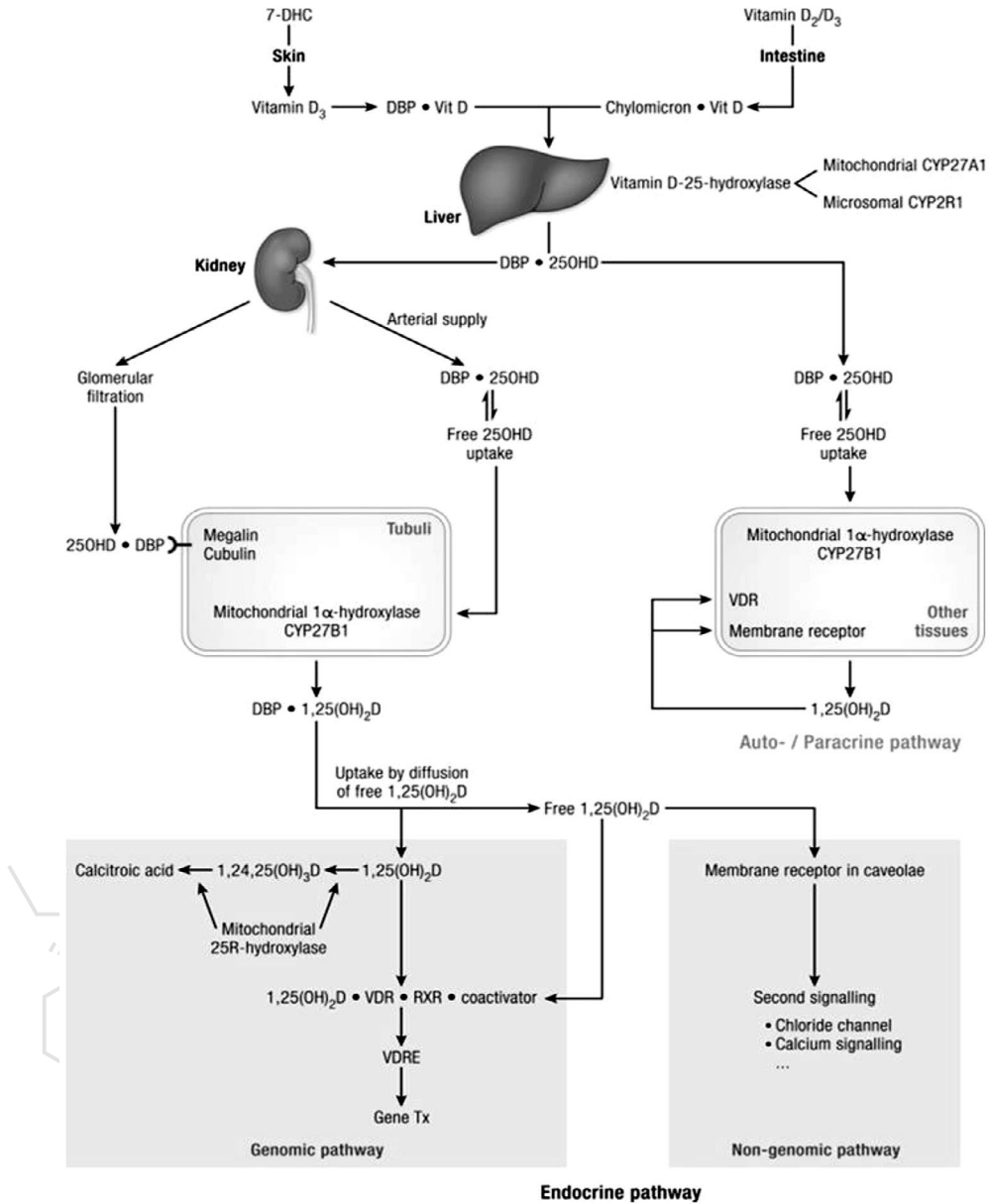


Figura 1.
Metabolismo y acción de la Vitamina D y sus metabolitos, con énfasis en la producción renal y extrarrenal de 1,25(OH)₂D y de las vías genómicas y no genómicas de acción de la vitamina D (1).



Las moléculas precursoras se almacenan a nivel tisular, seguida de la secreción de una pro-hormona al torrente sanguíneo, donde se une a proteínas de transporte específico. Posteriormente, la hormona precursora 25OHD puede ser convertida a la hormona activa (1 α ,25-dihidroxi D – 1,25 (OH)2D-) o inactivada a otros metabolitos (principalmente 24R,25(OH)2D) (1).

La hormona activa tiene una alta afinidad por su receptor nuclear, al mismo tiempo que la afinidad por las proteínas séricas transportadoras es mucho menor, de manera que se favorece el ingreso al compartimento nuclear de la hormona activa, mientras que el precursor permanece preferencialmente en sangre (1).

La figura 1 presenta los aspectos más importantes del metabolismo y de la acción de la vitamina D. La 25OHD puede entrar a los túbulos renales en su forma libre, no esta unida a la proteína transportadora de vitamina D (PTVD), a través de la sangre; o como un complejo con la PTVD mediante la interacción mediada por megalina/cubulina después de la filtración en el glomérulo.

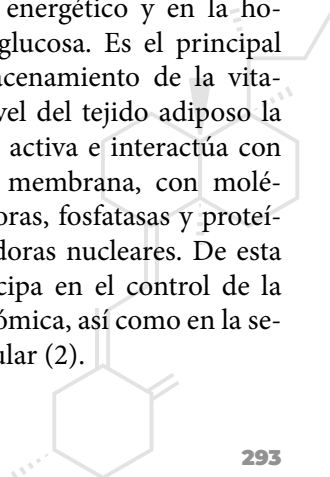
La mayoría de otras células solo tienen acceso a la forma libre de 25OHD, de forma que la 25OHD libre y la expresión extrarrenal de CYP2B1 definen la producción local de 1,25(OH)2D fuera del riñón.

Solamente la 1,25(OH)2D producida en el riñón puede ser exportada a la circulación sanguínea. La forma libre de 1,25(OH)2D podrá acceder a los tejidos diana, así como activar el RVD y de manera regular la transcripción genómica. Un importante número de genes (alrededor del 3% del genoma humano) están bajo el control directo o indirecto de la 1,25(OH)2D, dando la idea del amplio espectro de actividades.

La 1,25(OH)2D puede también activar vías no genómicas bien sea uniéndose al RVD o a otro receptor localizados en las membranas celulares (en las subestructuras lipídicas llamadas rafts/caveolae, por su denominación en inglés) y así regular la actividad de los canales de iones (principalmente los canales de cloro y calcio), de quinasas y de fosfatasa (11).

Acción de la vitamina D en el tejido adiposo

El tejido adiposo es un importante órgano metabólico, tiene un notable rol en el balance energético y en la homeostasis de glucosa. Es el principal lugar de almacenamiento de la vitamina D. A nivel del tejido adiposo la vitamina D es activa e interactúa con receptores de membrana, con moléculas adaptadoras, fosfatasa y proteínas co-reguladoras nucleares. De esta manera, participa en el control de la expresión genómica, así como en la señalización celular (2).



En el tejido adiposo se produce y se degrada a 1,25(OH)₂D. En los humanos, hay cuatro enzimas de la familia citocromo P450 (CYP2R1, CYP3A4, CYP27A1 y CYP2J2) que poseen actividad de 25-hidroxilasa, siendo la CYP2R1 la más específica. Tres de estas enzimas, la CYP2R1, CYP2J2 y CYP27A1 son expresadas tanto en tejido adiposo subcutáneo (TAS) como en el tejido adiposo visceral (TAV), según consenso de varios autores (12).

La expresión de 25-vitamina-D-1α-hidroxilasa (CYP27B1) ha sido reportada en varios tejidos incluyendo el TAV y TAS en humanos (12).

La CYP27B1 que se encuentra en el tejido adiposo no es regulada por el calcio de la dieta y la vitamina D, como sucede con la enzima CYP27B1 en el riñón. La regulación de esta enzima en el tejido adiposo parece estar mediada por el fósforo; la hormona paratiroidea; la calcitonina; el estradiol; citoquinas pro-inflamatorias; fitoestrógenos y otros factores (2, 13).

Se reconoce que la 1,25(OH)₂D estimula su propia degradación mediante la inducción de la 24-hidroxilasa (CYP24A1). Esta enzima cataboliza a la 25(OH)D y a la 1,25(OH)₂D a ácido calcitróico y otros metabolitos inactivos. CYP24A1 se expresa tanto en TAS como TAV en humanos. El estudio de la regulación de la

CYP24A1 presente en tejido adiposo es importante en los estados de salud y enfermedad. Se ha observado la sobre-expresión de CYP24A1 adipocitaria en enfermedades metabólicas (2, 12).

En cuanto a la presencia del RVD en el tejido adiposo, se ha reportado en pre-adipocitos como en cultivos celulares de adipocitos diferenciados así como en el TAS y en el TAV humano (14) y en los adipocitos mamarios humanos (2).

Acción genómica de la 1,25(OH)₂D

Algunos de los genes regulados por la 1,25(OH)₂D a través de su unión con el RVD nuclear (RVDn) son los genes que codifican para el RVD, las enzimas 24 hidroxilasas, 25 hidroxilasas, 1α hidroxilasas, y las proteínas desacopladoras tipo 2 (UCP2). Dentro de este último grupo se destacan la DUSP10 (fosfatasa dual específica 10) una proteína quinasa con actividad específica de fosfatasa y activada por mitógeno, la TRAK1 (proteína de tráfico, quinasa de unión 1) una molécula de adaptación intracelular, la NRIP1 (proteína de interacción con el receptor nuclear 1) un coactivador nuclear, y la THBD (trombomodulina) un anticoagulante transmembrana también conocido como CD141 (2,15).

El RVDn es un miembro de la superfamilia de receptores nucleares,

que regulan la expresión de genes. Los receptores nucleares funcionan como factores de transcripción inducibles por sus ligandos. El RVD ligado atrae a uno de los receptores de retinoide X (RXR), formando así un heterodímero que reconoce los elementos respondedores a vitamina D (ERVD) en la región vecina de los genes blanco. Después de la dimerización con el RXR, se reclutan complejos co-moduladores. El efecto es la inducción o la represión de genes blanco, tal como los listados en el párrafo anterior (2).

Una vez se une la 1,25(OH)₂D₃, el RVDn es fosforilado y su conformación en la superficie se cambia liberando co-represores. A su vez, hay otros

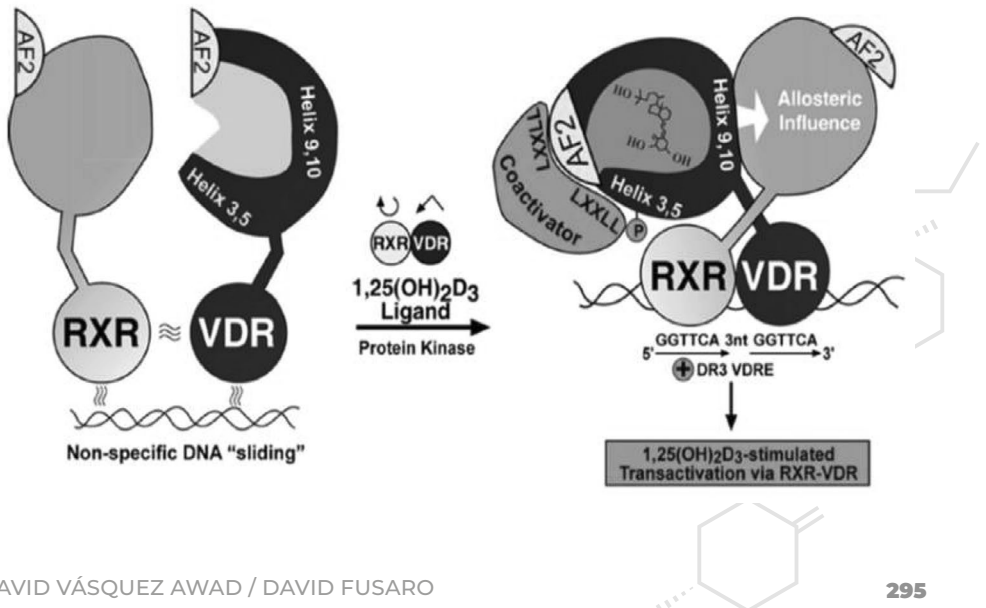
cambios conformacionales que permiten el reclutamiento de co-activadores de la familia p160 o de la familia DRIP/TRAP.

Los complejos co-reguladores reclutados cuando sucede la unión del RVD con los ERVD incluyen una subunidad que se une directamente al RVD a través de una secuencia LXXLL (figura 2) así como, un número de subunidades que tienen actividad enzimática tales como acetil transferasas de histonas, deacetilasas, metil transferasas y demetilasas. También la ATPasas con actividad remodeladora de los nucleosomas que se unen a la RNA polimerasa II. Estos complejos co-reguladores son específicos para genes y células.

Figura 2.

Modelo alostérico de la activación de RXR-RVD después de unirse a 1,25(OH)₂D₃, coactivadores y fosforilación y anclaje a un ERVD positivo de alta afinidad. (2)

B Ligand-dependent Activation



Funciones del RVDn no ligado

El RVD tiene una localización principalmente citoplasmática en la ausencia de la 1,25(OH)₂D. Sin embargo, se ha demostrado que el RVD está también localizado en el núcleo, en ausencia de 1,25(OH)₂D y se acumula más en el núcleo en el momento que se une a su ligando.

Se han reportado dos mecanismos diferentes para el transporte del RVD al núcleo: la vía dependiente y la vía independiente del ligando. Diferentes regiones del RVD están involucradas en cada una de estas vías. La importina 4 está implicada en la traslocación nuclear del RVD independiente de ligando (16).

El RVDn no ligado es capaz de formar complejos con co-represores y así mantener la cromatina condensada. El RVDn no ligado también puede formar complejos con enzimas modificadoras de la cromatina como deacetilasas de histonas, acetiltransferasas de histonas, metiltransferasas de histonas y lisina demetilinas de histonas. Al remover los grupos acetilo de las histonas, se estabiliza su atracción al DNA y mantiene la región genómica reprimida. El RVDn no ligado inhibe la expresión de proteínas desacopladoras tipo 1 (UCP1) (2).

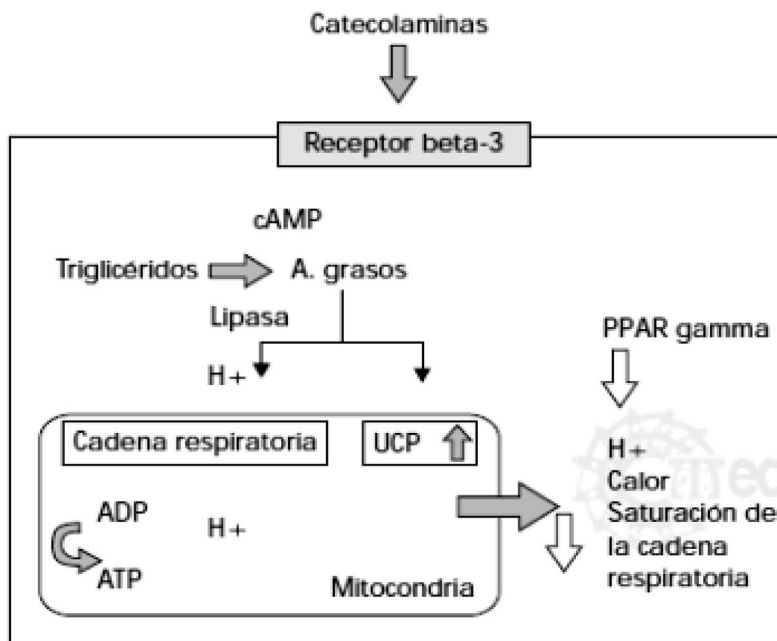
La capacidad termogénica del tejido adiposo pardo se debe a su expresión de UCP1, las cuales son pro-

teínas transmembrana presentes en la membrana interna mitocondrial que crean una pérdida del gradiente de protones (17). Las UCP1 aumentan el gasto energético, desacoplando la fosforilación oxidativa durante la síntesis de ATP, generando así calor (figura 3).

Consecuentemente, el aumentar la expresión de UCP1 en el tejido adiposo pardo incrementará el gasto energético. El tejido adiposo pardo está presente en los adultos, específicamente en las regiones supraclavicular; suprarrenal; paravertebral (interescapular) y en el cuello, disminuyendo con la edad y teniendo mayor presencia en las mujeres que en los hombres (2).

Un hecho interesante es la identificación de un tipo distinto de adipocitos, llamados adipocitos beige que tienen el potencial de adoptar un fenotipo de adipocito pardo. Se cree que se originan en pre-adipocitos multipotenciales localizados en el tejido adiposo blanco o a partir de trans-diferenciación de adipocitos blancos a adipocitos beige. Tienen una especial capacidad de expresar UCP1, de manera que, regulan el gasto energético en el organismo humano adulto. Sin embargo, todavía no hay claridad en si la vitamina D controla la expresión de UCP1 en estas células y si tiene un efecto en el proceso de diferenciación de pre-adipocitos o de adipocitos blancos a adipocitos beige.

Figura 3.
Mecanismo de acción y regulación de la UCP1 (17).



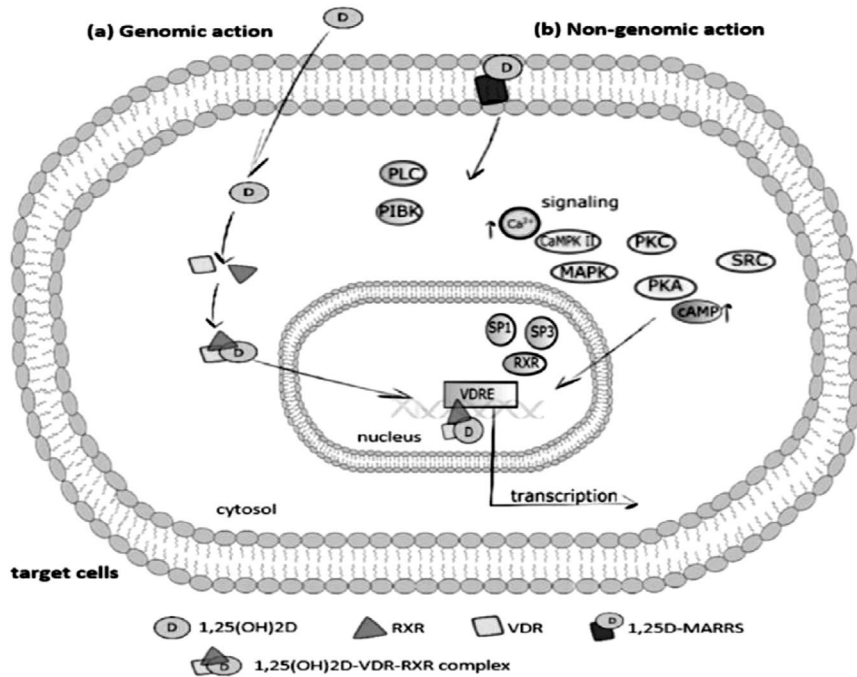
Respuestas mediadas por receptores de membrana (RVDm) (respuestas rápidas no genómicas)

La respuesta no genómica de la 1,25(OH)2D es activada a través de la unión de este ligando con el RVDm. Esta interacción afecta numerosas vías de señalización celular a través de interacciones directas proteína-proteína con varios segundos mensajeros intracelulares como AMP cíclico, Ca²⁺, 3-fosfoinositides, ácidos grasos, quinasas (por ejemplo, fosfatidil inositol 3 quinasa -PI3K-), quinasas protéicas activadas por mitógenos (MAPK), fosfolipasa C (PLC), Ca²⁺-calmodulina quinasa II (CaMPKII), proteín quinasa C (PKC),

proteín quinasa A (PKA). Luego, la señal se transduce a los factores de transcripción, incluyendo RXR, SP1 y SP3, que se unen a los ERVD en el promotor de los genes regulados por la vitamina D. Así, hay una comunicación entre la vía genómica activada por factores de transcripción y la vía no genómica activada por segundos mensajeros (3) (Figura 4).

Se ha demostrado que el RVDm, localizado dentro de las caveolas en la membrana plasmática, es el mismo RVD encontrado en el núcleo y en el citosol. La unión de 1,25(OH)D₂ al RVDm en las caveolas resulta en la activación del sistema de segundos mensajeros, que dispara las respuestas a corto plazo (2).

Figura 4.
Resumen de las respuestas celulares a la Vitamina D



Resumen de las respuestas celulares a la Vitamina D: (a) vía genómica y (b) vía no-genómica. Abreviaciones: D (1,25(OH)2D), VDR (receptor de vitamina D), RXR (receptor de Retinoide X), VDRE (elemento de respuesta de vitamina D), 1,25D-MARRS (1,25D-membrane associated rapid response steroid-binding protein, por su nombre en inglés), PI3K (fosfatidil inositol 3 quinasa), MAPK (mitogen-activated protein kinases, por su nombre en inglés), PLC (fosfolipasa C), CaMKPII (Ca²⁺-calmodulin protein kinase II, por su nombre en inglés), PKC (proteín quinasa C), Src (nonreceptor tyrosine kinase, por su nombre en inglés), PKA (proteín quinasa A), cAMP (AMP cíclico), SP1 y SP2 (factores de transcripción) (3).

La propiedad que le permite a la 1,25(OH)2D unirse tanto al RVDn como al RVDm es su conformación flexible. De hecho, puede interactuar con dos dominios de unión del ligando en el RVD clásico: el bolsillo genómico del receptor de vitamina D (RVD-GP) y el bolsillo alternativo del receptor de vitamina D (RVD-AP) (2).

La lista de genes cuyas expresiones están reguladas por la vitamina D en los adipocitos, como por ejemplo IL-1, IL-6, proteína quimioatrayente de los monocitos 1 (MCP-1), lipoproteín lipasa (LPL), receptor proliferador activado de peroxisomas gama (PPARg), proteína de unión de adipocitos 2 (AP2), conocida como proteína de unión de ácidos grasos (FABP4), oxidasa de

NADPH (NOX), factor de transcripción nuclear 2 (Nrf2), y tioredoxina (Trx), confirman la importancia de esta molécula para el tejido y sus procesos metabólicos (3).

Relación de la vitamina D con procesos metabólicos en el tejido adiposo

Hay una creciente cantidad de evidencia que indica que la vitamina D, a través de sus mecanismos de acción molecular, está involucrada en numerosos procesos en el tejido adiposo. Incluyendo la adipogénesis, la apoptosis de adipocitos, el metabolismo de los lípidos, la termogénesis y la inflamación (3).

Proceso de adipogénesis

La adipogénesis es un proceso de dos pasos en la formación de adipocitos maduros, a partir de células mesenquimales pluripotenciales (MSCs) regulada por múltiples moléculas de señalización y por la inducción de factores de transcripción adipogénica.

En la primera fase, llamada de compromiso, varias moléculas de señalización intracelular como los factores de crecimiento fibroblástico (FGFs); el factor de crecimiento similar a la insulina tipo 1 (IGF-1); las proteínas óseas morfogenéticas (BMPs); y el factor transformante de crecimiento beta (TGF-beta) inducen a las MSCs para formar pre-adipocitos. Para con-

tinuar con cambios adicionales en los pre-adipocitos, se requieren factores de diferenciación, incluyendo el factor preadipocitario 1 (pref1), miembros de la familia wingless (WNT), Necdin que es un miembro de la familia de proteínas asociadas al antígeno de melanoma, y proteínas de la familia del retinoblastoma (Rb).

En la segunda fase, la fase terminal (adipogénica), los pre-adipocitos se diferencian a adipocitos maduros que sufren una detención de su crecimiento, acumulando lípidos y convirtiéndose en células respondedoras a la insulina. El paso terminal de la adipogénesis es regulado por varios factores de transcripción, como se esquematiza en la figura 5, que resume las moléculas intracelulares y los factores de transcripción que intervienen en la adipogénesis.

Los factores de transcripción, incluyendo PPARg y C/EBP alfa, activan la expresión de numerosos genes involucrados en la sensibilidad a la insulina, la lipólisis y la lipogénesis, ej. transportadores de glucosa (GLUT-4), sintetasa de ácidos grasos (FAS), AP2 and LPL.

En cuanto a los estudios *in vitro* y en modelos animales, numerosos estudios han mostrado que la 1,25(OH)2D favorece la diferenciación hacia adipocitos de células pluripotenciales derivadas de tejido adiposo (ASCs) en humanos y ratones, así como de MSCs derivadas de la médula ósea de cerdos y ratones.

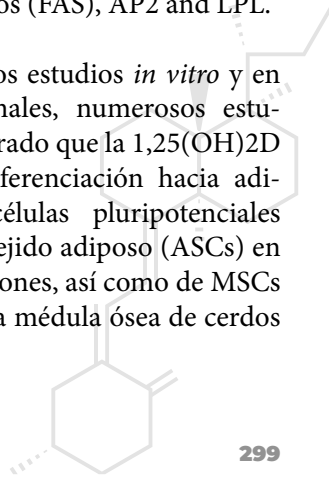
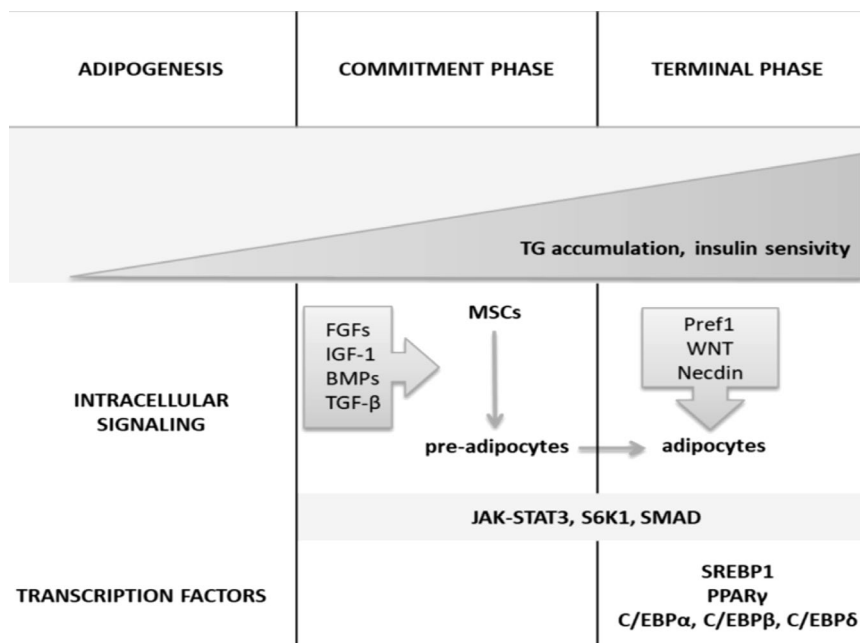


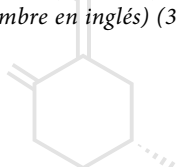
Figura 5.
Moléculas intracelulares y factores de transcripción que participan en la adipogénesis.



La figura muestra los mecanismos moleculares de la adipogénesis. Las células mesenquimales pluripotenciales (MSCs) bajo la acción de múltiples factores de crecimiento son transformadas en pre-adipocitos (fase de compromiso) los cuales en posteriores pasos son estimulados para formar adipocitos maduros con la participación de factores de transcripción (fase terminal).

El tejido adiposo se considera el principal sitio de depósito de Vitamina D. Debido a la abundante expresión de RVD en los adipocitos, la Vitamina D afecta la expresión de múltiples genes en estas células que también están relacionados con la adipogénesis.

Abreviaciones: JAK-STAT3 (Janus kinase-signal transducer and activator of transcription 3, por su nombre en inglés); S6K1 (ribosomal protein S6 kinase 1, por su nombre en inglés); SMAD (proteínas SMAD); SREBP1 (sterol regulatory-binding protein 1, por su nombre en inglés); C/EBP alfa, beta y delta (CCAAT/enhancer-binding proteins alfa, beta, delta, por su nombre en inglés); PPAR gamma (peroxisome proliferator-activated receptor gamma, por su nombre en inglés), Pref1 (preadipocyte factor 1, por su nombre en inglés); WNT (miembros de la familia Wingless); Necdin (melanoma-associated antigen family of proteins, por su nombre en inglés); Rb (retinoblastoma protein, por su nombre en inglés); FGFs (fibroblast growth factors, por su nombre en inglés); IGF-1 (insulin-like growth factor 1, por su nombre en inglés); BMPs (bone morphogenetic proteins, por su nombre en inglés); TGF beta (transforming growth factor beta, por su nombre en inglés) (3)



El calcitriol estimuló, de forma dosis dependiente, la proliferación y diferenciación hacia el fenotipo adipocitario a través de la elevación del mRNA de PPARg, AP2 y de LPL en las MSCs porcinas (18). Esta estimulación parece darse en la fase de compromiso de la adipogénesis y se ha evidenciado en los animales “*wild type*”, pero no en aquellos que presentan “*knockout*” para el RVD.

Sin embargo, aún no se ha comprobado si el calcitriol activa la adipogénesis a partir de MSCs y ASCs de los humanos y ratones a través de un mecanismo dependiente del RVD (19).

Por otro lado, numerosos estudios han demostrado que el calcitriol inhibe la adipogénesis en MSCs provenientes de la médula ósea. El calcitriol suprimió la transformación de las MSCs provenientes de la médula ósea de ratones a adipocitos, por la inhibición de la expresión de SFRP2 y DKK1 vía el sistema de señalización WNT mediado por el RVD (20).

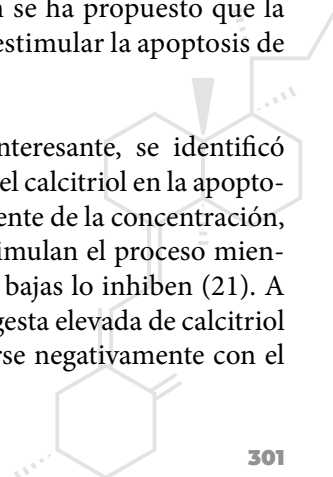
Los estudios han mostrado que la vitamina D inhibe la fase terminal de la adipogénesis y reduce la acumulación de lípidos en cultivos celulares de pre-adipocitos. Se han sugerido varios mecanismos responsables del efecto inhibitorio del calcitriol sobre la adipogénesis. Se ha demostrado que la vitamina D inhibe la adipogénesis, a través de la regulación a la baja de C/EBPalfa, PPARg, C/EBPbeta y AP2.

Considerando todos estos estudios donde se analiza el efecto de la vitamina D en la adipogénesis, se puede decir que los resultados son no conclusivos. De manera que, se requieren más estudios que investiguen separadamente los efectos de la Vitamina D en la fase de compromiso y en la fase terminal de la adipogénesis, especialmente estudios moleculares para entender mejor la influencia de la vitamina D sobre moléculas clave involucradas en la adipogénesis incluyendo C/EBPalfa, C/EBPbeta, C/EBPdelta y PPARgamma.

Proceso de apoptosis de adipocitos

El análisis del metabolismo de los adipocitos ha revelado el papel de la vitamina D en la apoptosis. Las bajas dosis de vitamina D elevan el potencial mitocondrial y la producción de ATP, inhibiendo la UCP2 y llevando a la supresión de la apoptosis. La UCP2 está altamente expresada en el tejido adiposo blanco y actúa como un desacoplador mitocondrial en la fosforilación oxidativa, llevando a la disminución de la eficiencia de la síntesis de ATP. También se ha propuesto que la UCP2 puede estimular la apoptosis de adipocitos.

Como dato interesante, se identificó que el efecto del calcitriol en la apoptosis es dependiente de la concentración, altas dosis estimulan el proceso mientras que dosis bajas lo inhiben (21). A su vez, una ingesta elevada de calcitriol parece asociarse negativamente con el



peso del tejido adiposo blanco, debido a la activación de la apoptosis, tal como se identificó en un modelo murino de obesidad inducido por una dieta alta en grasa (22).

El mecanismo responsable de la inducción de la apoptosis por la vitamina D se ha demostrado que está relacionado con el nivel de calcio, que a su vez es afectado por la vitamina D.

La apoptosis es activada por un influjo de calcio inducido por vitamina D. Este influjo viene del espacio extracelular y de la liberación de Ca^{2+} desde los depósitos en el retículo endoplásmico a través de canales de Ca^{2+} específicos. Todo este proceso sostenido por el Ca^{2+} citosólico, culmina con la estimulación de la caspasa 12.

Los resultados de los estudios disponibles sobre este tópico son no conclusivos y sugieren la influencia de la vitamina D sobre las UCP y el metabolismo del calcio. Un problema interesante es la evaluación del impacto de la vitamina D, sobre la apoptosis de adipocitos hipertróficos y disfuncionales, en especial en el tejido adiposo blanco con infiltrados de células inflamatorias en los sujetos obesos.

Proceso de regulación del metabolismo de lípidos en el tejido adiposo

El metabolismo de los lípidos es un proceso complejo, que está regulado de forma diferencial no solo en el teji-

do adiposo blanco vs. el tejido adiposo pardo sino también en el tejido adiposo blanco visceral vs. tejido adiposo blanco subcutáneo. Tanto los estudios in vitro como in vivo sugieren que el efecto de la vitamina D sobre el metabolismo de los lípidos está estrechamente relacionado con el tipo y localización del tejido adiposo.

Específicamente, se ha encontrado que la vitamina D estimula la lipogénesis en el tejido adiposo blanco subcutáneo, mientras inhibe el proceso en el tejido adiposo blanco visceral. El calcitriol estimula la actividad y los niveles de la FAS en los adipocitos subcutáneos humanos.

Otros estudios en ratas embarazadas han estudiado el efecto de la Vitamina D en la expresión de genes involucrados en la lipogénesis en el tejido adiposo abdominal y hígado. Los resultados muestran la regulación a la baja de la expresión de los genes asociados con la lipogénesis, por ejemplo: FAS, stearyl-CoA desaturasa 1 (SCD1) y acetyl-CoA carboxilasa (1 ACC1), tanto en el tejido adiposo abdominal como en el hígado, en respuesta a la vitamina D (23).

Similar a lo observado en la lipogénesis, el efecto de la vitamina D sobre la lipólisis parece ser dependiente de la localización del tejido adiposo blanco. Se encontró que el calcitriol inhibía la lipólisis de los adipocitos en cultivos de adipocitos subcutáneos humanos.

Por su parte, en el tejido adiposo pardo de ratones obesos, la suplementación con vitamina D incrementó la expresión de genes que promueven la oxidación de ácidos grasos. Parece ser que el efecto de la vitamina D sobre el metabolismo de lípidos, es el resultado de respuestas genómicas y no genómicas.

Tal como lo han demostrado múltiples estudios, el desarrollo de resistencia a la insulina en adipocitos está asociada con alteraciones de la señalización de la insulina. En el estado de insulino resistencia, el tejido adiposo se caracteriza por una disminución en la expresión del sustrato del receptor de insulina tipo 1 (IRS-1) y GLUT-4, al mismo tiempo que hay un aumento del sustrato del receptor de insulina tipo 2 (IRS-2).

Los resultados de estudios humanos han mostrado que la vitamina D reduce la insulinoresistencia indirectamente, al mejorar parámetros metabólicos tales como el HOMA-IR. Sin embargo, hay poca investigación enfocada en los efectos de la vitamina D sobre los componentes de la vía de la insulina en los adipocitos. Algunos autores han demostrado, en modelos de ratones obesos, que el calcitriol reduce la resistencia a la insulina al mejorar la captación de glucosa, la cual a su vez es el resultado del aumento de translocación de GLUT-4 (24).

Se necesitan más investigaciones moleculares *in vitro* e *in vivo*, para de-

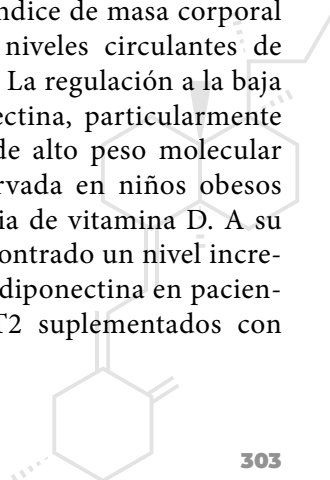
terminar los efectos de la vitamina D sobre los componentes de la vía de señalización de la insulina, particularmente IRS y GLUT-4.

Proceso de producción de adipocitoquinas

Hay evidencia creciente que indica que la vitamina D está involucrada en el control de la síntesis y secreción de adipocitoquinas, incluyendo las más importantes, adiponectina y leptina.

La adiponectina se conoce como una hormona que tiene acciones sensibilizadoras a la insulina y antiinflamatorias siendo producida por el tejido adiposo y el cerebro. Entre sus acciones más importantes, se destacan el aumento de la captación de glucosa por el músculo esquelético, reducción de la gluconeogénesis hepática y el favorecer la oxidación de ácidos grasos y la utilización de glucosa tanto en el músculo esquelético como en el hígado (25).

Se ha reportado una relación negativa entre el índice de masa corporal (IMC) y los niveles circulantes de adiponectina. La regulación a la baja de la adiponectina, particularmente su isoforma de alto peso molecular ha sido observada en niños obesos con deficiencia de vitamina D. A su vez, se ha encontrado un nivel incrementado de adiponectina en pacientes con DMT2 suplementados con vitamina D.



Otros estudios han mostrado que el calcitriol no alteró la expresión de adiponectina en cultivos de adipocitos humanos. Estudios adicionales han mostrado que la suplementación con vitamina D no tuvo efecto sobre los niveles de adiponectina en sujetos con sobrepeso y obesidad.

El tejido adiposo secreta leptina que actúa en el hipotálamo para suprimir el apetito y aumentar el gasto energético. La leptina controla el metabolismo de los lípidos estimulando la lipólisis e inhibiendo la lipogénesis. La síntesis de leptina es estimulada por la insulina, el factor de necrosis tumoral alfa (TNFalfa), los estrógenos y por los glucocorticoides, pero es inhibida por la hormona de crecimiento y por los ácidos grasos libres (26).

Se reportado que la vitamina D participa tanto en la liberación de adipocinas como en la homeostasis energética, a través del control de la producción de leptina. También se ha demostrado que la vitamina D inhibe la liberación de leptina por el tejido adiposo. En los adipocitos 3T3-L1 de ratón, el calcitriol produce una regulación a la baja de la leptina de por lo menos 84%. También se ha observado que la leptina inhibe la transformación renal de calcidiol a calcitriol de forma indirecta por la activación de osteoblastos y/o secreción por los osteocitos del factor de crecimiento fibroblástico 23 (FGF-23) –se sabe que el FGF-23 inhibe la síntesis de calcitriol suprimiendo la CYP27B1 renal–.

En estudios en humanos, se ha visto que en adultos con sobrepeso/obesidad y deficiencia de vitamina D, quienes recibieron suplementación con vitamina D por 16 semanas mostraron un significativo incremento de leptina en el grupo que recibió vitamina D comparado con el grupo placebo (27). Sin embargo, se reconoce que se requieren estudios adicionales para clarificar las interacciones moleculares entre la vitamina D y las adipocinas y las implicaciones clínicas de estas interacciones en el contexto de la obesidad.

Proceso de inflamación del tejido adiposo

El tejido adiposo representa una colección de numerosas células inmunitarias que están involucradas en la homeostasis inmune. La hipertrofia de los adipocitos resulta en un flujo sanguíneo desbalanceado que desencadena la muerte celular, hipoxia local e infiltración de macrófagos inflamatorios.

Consecuentemente, los adipocitos hipertróficos secretan un nivel reducido de adiponectina y niveles elevados de MCP-1 (proteína quimioatrayente de monocitos), IL-1, IL-6, IL-8 y TNFalfa.

Adicionalmente, los adipocitos y macrófagos expresan receptores “toll-like” (TLRs). Los lípidos de la dieta se unen a los TLR2 y TLR4 en los adipocitos y macrófagos, que a su vez activan la vía

del Factor Nuclear (NF)- κ B y estimulan la expresión de citoquinas inflamatorias. Las citoquinas proinflamatorias favorecen la inflamación, a través del reclutamiento de monocitos y macrófagos hacia el tejido adiposo.

Se ha estimado que los macrófagos constituyen el 50% de las células inmunitarias en el tejido adiposo de obesos, mientras que en el tejido adiposo de sujetos delgados los macrófagos son menos del 10% de las células inmunitarias. De esta manera, tanto adipocitos como macrófagos son fuente de citoquinas proinflamatorias en el tejido adiposo de sujetos obesos.

Una creciente cantidad de evidencia muestra que la inflamación crónica y de bajo grado del tejido adiposo es un factor de riesgo importante para el desarrollo de enfermedades metabólicas, incluyendo a la DMT2. Los factores proinflamatorios secretados pueden estimular la inflamación, la fibrosis y la insulino resistencia en el tejido adiposo (28).

El efecto de la vitamina D sobre la inflamación adipocitaria ha sido extensamente investigado. Tanto en el RVD como la CYP27B1 se expresan en adipocitos y macrófagos, de forma que el calcitriol podría controlar las respuestas inflamatorias en el tejido adiposo.

Varios estudios han mostrado que el calcitriol produce una regulación a la baja de numerosas citoquinas, in-

cluyendo la IL-1, IL-6, IL-8 y MCP-1, tanto en pre-adipocitos como en adipocitos (29). La vitamina D también presenta actividad antiinflamatoria en monocitos/macrófagos, y dentro de los mecanismos que lo explican está la regulación a la baja los niveles del RNAm y de la proteína del TLR2 y del TLR4 en monocitos humanos mediada por calcitriol de una forma que es tiempo y dosis dependiente y también dependiente del RVD, mostrando como consecuencia que los niveles de IL-6 y de TNF α se redujeron (30).

Se ha observado que la vitamina D también suprime la vía de señalización mediada por TLR, incluyendo NF- κ B y MAPK (31). El calcitriol redujo los marcadores inflamatorios tanto en adipocitos humanos como los de ratón, a través de la inhibición de las vías inflamatorias de la p38 MAP quinasa y el NF- κ B – figura 6.

Se puede resumir a manera de conclusión, que la vitamina D suprime la secreción de citoquinas proinflamatorias incluyendo IL-6, TNF α y proteína C reactiva. El calcitriol inhibe las vías de NF- κ B y MAPK llevando a evitar la transcripción de genes proinflamatorios y así se disminuye la inflamación en el tejido adiposo. Esto es de especial importancia, ya que la inflamación crónica de bajo grado acompaña a los desórdenes relacionados con la obesidad, incluidos la insulino resistencia, diabetes y la enfermedad hepática grasa no alcohólica (NAFLD) (3).

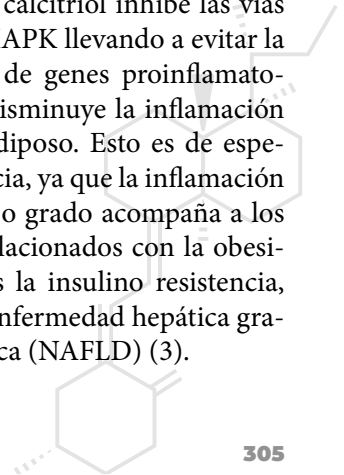
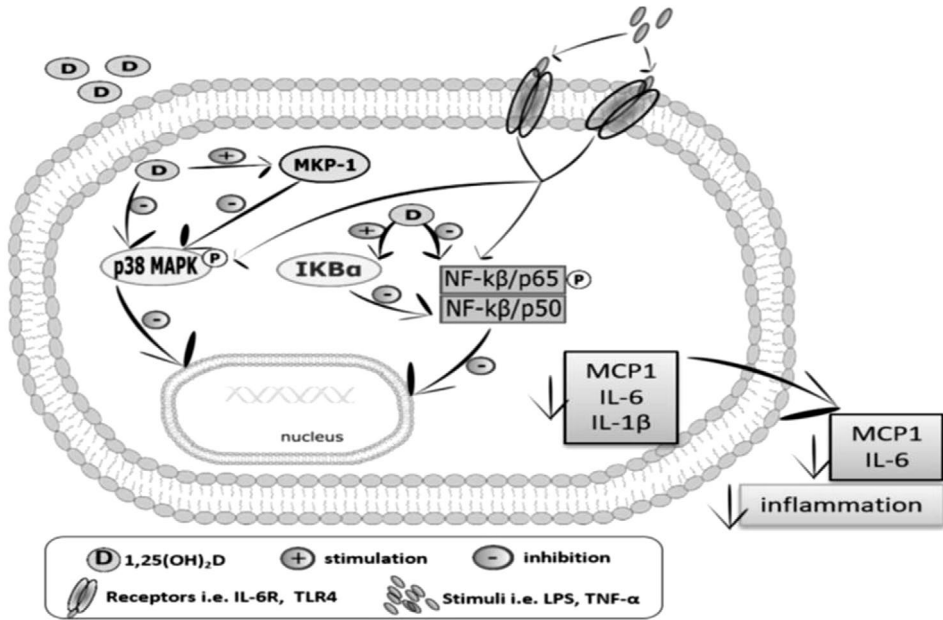


Figura 6.
Efecto de la vitamina D sobre las vías de MAPK y NF- κ B vinculadas en la inflamación adipocitaria (3).



Abreviaciones: MKP-1 (MAPK phosphatase-1, por su nombre en inglés), p38 MAPK (p38 mitogen-activated protein kinase, por su nombre en inglés), IKB alfa (nuclear factor- kappa B inhibitor alpha, por su nombre en inglés), MCP1 (monocyte chemoattractant protein 1, por su nombre en inglés), LPS (lipopolysaccharide, por su nombre en inglés), TNF (tumor necrosis factor, por su nombre en inglés), IL-6R (interleukin 6 receptor, por su nombre en inglés), TLR4 (toll-like receptor 4, por su nombre en inglés).

Proceso de termogénesis

Se conoce de tiempo atrás que la termogénesis es responsable por la generación de calor y el mantenimiento de una temperatura corporal estable. En estado de obesidad, la termogénesis reduce los depósitos de grasa a través de procesos de Beta-oxidación que contribuyen a la producción de ATP y de calor. El aumento en la termogénesis y en la oxidación de grasa

en respuesta a la ingesta de un desayuno rico en vitamina D mostró una relación directa entre la vitamina D y el metabolismo (32). El tejido adiposo pardo expresa UCP1, lo que promueve la termogénesis. Por su lado, la expresión de UCP2 sufre regulación a la baja por el RVD en respuesta al tratamiento con calcitriol en adipocitos humanos. La regulación hacia arriba de UCP2 mediada por vitamina D, desencadena la termogénesis acelerada en ratones

alimentados con dietas altas en calcio. En contraste, otros autores han mostrado que los ratones RVD-null mostraron una reducción en el almacenamiento de tejido adiposo, colesterol y triglicéridos a concentraciones normales de calcio, comparados con los ratones sin dicha alteración. Aún más, el tejido adiposo pardo presentó una expresión aumentada de UCP1, UCP2, UCP3 y de la Beta-oxidación en ratones RVD-null comparados con los ratones, sin dicha característica. Estos datos indicaron que la vitamina D está involucrada en el metabolismo energético y en la biología in vivo de los adipocitos, en parte a través de la regulación de la Beta-oxidación y de la expresión de UCP (33).

En conclusión, los estudios enfocados en los hallazgos de la influencia de la vitamina D sobre el control de la termogénesis y el depósito de grasa corporal son aún inconsistentes y limitados. Los datos actualmente disponibles parecen mostrar que la vitamina D aumenta la termogénesis en ratones, pero se requieren más estudios in vitro e in vivo para determinar el papel de la vitamina D en estos procesos (3).

Relación de la vitamina D con diversas entidades metabólicas

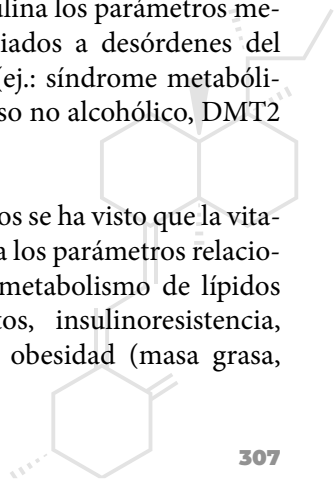
La evidencia revisada en las anteriores secciones presenta el efecto de la vitamina D en el tejido adiposo y su significancia clínica. La forma activa de la vitamina D se produce, almacena y

degrada en el tejido adiposo. Adicionalmente, la expresión tanto de RVD como de 1,25D-MARRS en los adipocitos, permite que la vitamina D ejerza una respuesta genómica y no genómica en el tejido adiposo, y regule así procesos como la adipogénesis, apoptosis, inflamación, secreción de adipocitoquinas, el metabolismo lipídico y la termogénesis.

De esta manera, contribuye al mantenimiento de la estructura, función y contenido graso del tejido adiposo. Por lo tanto, es conducente pensar que la suplementación de vitamina D pueda ser útil en mejorar el tejido adiposo disfuncional encontrado en la DMT2 y en la obesidad.

Los resultados de la mayoría de los ensayos clínicos intervencionales sugieren un efecto beneficioso de la suplementación de vitamina D sobre los desórdenes del metabolismo de lípidos y la obesidad. Se han desarrollado ensayos clínicos para determinar el efecto de la suplementación de vitamina D sobre la masa grasa, inflamación, resistencia a la insulina los parámetros metabólicos asociados a desórdenes del metabolismo (ej.: síndrome metabólico, hígado graso no alcohólico, DMT2 y obesidad).

En estos ensayos se ha visto que la vitamina D mejora los parámetros relacionados con el metabolismo de lípidos y carbohidratos, insulinoresistencia, inflamación y obesidad (masa grasa,



IMC y relación cintura-cadera). Sin embargo, también hay datos que indican que la vitamina D no tiene efectos sobre los parámetros clínicos asociados a desórdenes metabólicos. Estas discrepancias pueden ser el resultado de diferencias en los diseños de los estudios clínicos en aspectos diversos, como son las regiones geográficas de donde provienen los participantes, la época del año que puede afectar la producción endógena de vitamina D, características individuales como la pigmentación de la piel y edad; aspectos de la suplementación como tiempo, dosis y tipo de vitamina D; los diversos niveles basales de vitamina D en los diferentes estudios; la severidad de las enfermedades metabólicas en los participantes de diferentes estudios además de la respuesta diferencial a la suplementación con vitamina D en sujetos obesos, con sobrepeso y delgados, debido a diferencias en la dilución volumétrica.

Un buen resumen de algunos de estos estudios clínicos, realizados entre el año 2007 y el año 2019 se presenta en la referencia 3, llamando especialmente la atención que todos los 21 estudios allí referenciados que tenían un número limitado de participantes, entre 50 y 300 aproximadamente.

A finales del año 2022 se publicó un meta-análisis sobre el impacto de la suplementación de vitamina D en adultos con síndrome metabólico (10). Se incluyeron 13 artículos publicados

entre los años 2013 y 2021 cuyo análisis mostró que la suplementación con vitamina D no afectó parámetros como la circunferencia de cintura, el IMC ó el porcentaje de grasa corporal. En cambio se encontró disminución de la relación cintura-cadera y la presión sanguínea, como también disminución significativa de la glucosa plasmática en ayunas, sin embargo; no se evidenciaron cambios en los niveles de los diferentes parámetros del perfil lipídico.

El análisis agrupado de 9 de los artículos indicó una reducción significativa de la insulina en ayunas y del HOMA-IR (homeostasis model assessment of insulin resistance, por su nombre en inglés). En cuanto a los parámetros de estrés oxidativo, la suplementación con vitamina D disminuyó significativamente los niveles de malondialdehído y de proteína C reactiva ultrasensible.

Con base en estos resultados, se consideró que la evidencia para el beneficio de la suplementación con vitamina D en adultos con síndrome metabólico era no conclusiva y se puso de manifiesto la necesidad de más estudios clínicos.

Es de resaltar que los estudios incluidos en este meta-análisis también tenían un número limitado de participantes, entre 30 y 150. Se recomendó que en estudios futuros la duración, el régimen de dosis para la suplementación

ción y el nivel objetivo de vitamina D deberían de ser un área importante de investigación.

La administración de vitamina D para intentar disminuir el riesgo de diabetes en sujetos con prediabetes, ha sido objeto de mucho interés en los años recientes llevando a la publicación de meta-análisis y a la realización de estudios clínicos intervencionales.

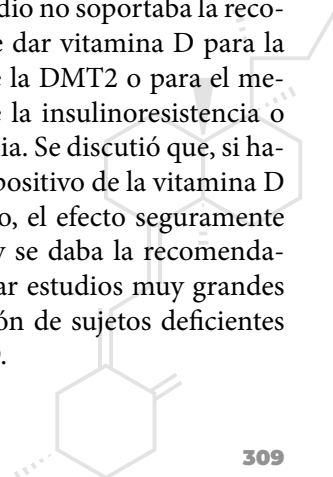
Los meta-análisis más notables fueron publicados en el año 2020, incluyendo uno de ellos ocho estudios con un total de 4896 sujetos y concluyendo que en personas con pre-diabetes, la suplementación con vitamina D reduce el riesgo de DMT2 $r[RR]$ 0.89[95%CI 0.80–0.99]. Aumenta la reversión de pre-diabetes a normoglicemia, aunque también sugirió que el beneficio de prevención de la DMT2 podría limitarse a los sujetos no obesos (34). El segundo meta-análisis incluyó nueve estudios con un total de 43559 participantes y evaluó la suplementación de vitamina D, por lo menos durante un año para la prevención de la DMT2.

En aquellos estudios que evaluaron dosis moderadas a altas (≥ 1000 UI/día) el RR para vitamina D comparada con placebo fue de 0.88 (95% CI, 0.79-0.99), mientras que los estudios evaluaron dosis menores, los cuales fueron conducidos en población general, no mostraron reducción del riesgo (RR de 1.02; 95% CI, 0.94-1.10) (35).

Dentro de los estudios clínicos intervencionales se destaca el de Jorde et al., (36) publicado en 2016, teniendo en cuenta que la deficiencia de vitamina D se asocia con resistencia a la insulina y riesgo de DMT2, se propuso evaluar si la suplementación con vitamina D en sujetos con pre-diabetes podría prevenir la progresión a DMT2.

El estudio incluyó 511 sujetos, con edad promedio de 62 años, nivel basal promedio de vitamina D de 24 ng/ml y prediabetes diagnosticada con base en una prueba de tolerancia oral a la glucosa. La intervención fue vitamina D (colecalfierol) 20000 UI/semana vs. placebo durante 5 años y se realizaron pruebas de tolerancia oral a la glucosa anualmente, así como mediciones de glicemia basal, resistencia a la insulina, lípidos séricos y presión arterial. En los resultados el HR para aparición de DMT2 fue de 0.90; 95% IC 0.69-1.18, con una $p=0.45$.

Tampoco se vieron efectos significativos en los otros desenlaces. Se concluyó que, el estudio no soportaba la recomendación de dar vitamina D para la prevención de la DMT2 o para el mejoramiento de la insulinoresistencia o la hiperglicemia. Se discutió que, si había un efecto positivo de la vitamina D en este sentido, el efecto seguramente era pequeño y se daba la recomendación de realizar estudios muy grandes con la inclusión de sujetos deficientes en vitamina D.



El segundo estudio intervencional destacado es el de Pittas et al., (37) publicado en 2019, el cual asignó al azar 2423 adultos que presentaban dos de tres criterios para pre-diabetes, y una edad promedio de 60 años al recibir 4000 UI/día de vitamina D3 o placebo, sin tener en cuenta su nivel basal de 25(OH)D. El desenlace primario fue el diagnóstico nuevo de DMT2.

El tiempo de seguimiento medio fue de 2.5 años y para el mes 24 el nivel promedio de 25(OH)D en el grupo que recibió vitamina D fue de 54.3 ng/ml (vs. 27.7 ng/ml en la medición basal) comparado con 28.8 ng/ml en el grupo que recibió placebo (vs 28.2 ng/ml en la medición basal). Después del seguimiento medio de 2.5 años, el HR para vitamina D comparado con placebo fue de 0.88 (IC 95% 0.75 a 1.04; $p=0.12$).

Por lo tanto, se concluyó que en sujetos con alto riesgo para DMT2 no seleccionados por presentar insuficiencia de vitamina D, la suplementación de vitamina D3 a dosis de 4000 UI/día no resultó en un riesgo significativamente menor de DMT2 que el placebo. Es de anotar que el nivel basal promedio de 25(OH)D en los participantes del estudio fue de 28 ng/ml, y el 78.3% de los participantes tenían un nivel igual o mayor a 20 ng/ml al inicio del estudio.

En un análisis post hoc de los datos de los participantes con un nivel basal de 25(OH)D menor de 12 ng/ml (103

participantes), el HR del grupo que recibió vitamina D fue de 0.38 (IC 95%, 0.18 a 0.80).

Se destaca también dentro de los estudios intervencionales, el estudio de Kawahara et al.(38), publicado en el año 2022 y cuyo objetivo fue evaluar si el eldcalcitol. Un análogo activo de la vitamina D, a dosis de 0.75 mcg/día podía reducir el desarrollo de DMT2 en adultos con intolerancia a la glucosa. Este estudio incluyó 1256 participantes japoneses, que fueron seguidos en promedio durante 2.9 años para evaluar el punto de desenlace primario que fue la incidencia de DMT2.

La edad promedio de los participantes fue 61.3 años, el nivel promedio de 25(OH)D basal fue 20.9 ng/ml, donde un 43.6% de los participantes tenían concentraciones menores de 20 ng/ml. El HR para el desarrollo de DMT2 fue de 0.87 (IC 95% 0.67 a 1.17; $p=0.39$). En el caso de la regresión a normoglicemia el HR fue de 1.15, 0.93 a 1.41; $p=0.21$.

Después de ajustar los factores de confusión mediante un análisis de regresión multivariado de Cox, el eldcalcitol disminuyó significativamente el desarrollo de diabetes (HR 0.69, 0.51 a 0.95: $p=0.020$). Adicionalmente, el eldcalcitol mostró efectos beneficiosos entre los participantes con el nivel basal más bajo de secreción de insulina (HR 0.41, 0.23 a 0.71; $p=0.001$). Se concluyó que, aunque el eldcalcitol

no redujo significativamente la incidencia de diabetes en los sujetos con pre-diabetes, los resultados sugerían el potencial efecto beneficioso del el-decalcitol en sujetos con secreción insuficiente de insulina. Así mismo, el estudio sugirió el potencial del tratamiento con vitamina D activa para un efecto beneficioso en la prevención de DMT2 después de ajustar para factores de confusión.

En marzo de 2023 es publicada una revisión sistemática y meta-análisis de los datos individuales de los participantes de los 3 ensayos clínicos aleatorizados descritos previamente (39). Teniendo en cuenta que, el rol de la vitamina D en sujetos en riesgo para DMT2 permanecía sin esclarecer, el objetivo propuesto fue evaluar si la administración de vitamina D disminuía el riesgo de diabetes en los sujetos con pre-diabetes. Se revisaron las fuentes de datos en PubMed, Embase y ClinicalTrials.gov hasta el 9 de diciembre de 2022.

Los estudios elegibles eran aquellos específicamente diseñados y conducidos para evaluar los efectos de la vitamina D oral vs. placebo en la aparición de diabetes en adultos con pre-diabetes. Los tres ensayos clínicos aleatorizados seleccionados (36-38) aportaron un total de 4190 sujetos y sometidos a análisis mostraron que la vitamina D redujo el riesgo de diabetes en un 15% (HR 0.85, IC 95% 0.75 a 0.96), con una reducción absoluta del riesgo a 3 años

de 3.3% (IC 0.6 a 6.0%). Los niveles basales de vitamina D fueron mayores de 20ng/ml en el 70.3% de los sujetos.

Dentro de los participantes asignados al grupo de vitamina D que mantuvieron unos niveles promedio de 25(OH)D de por lo menos 50 ng/ml, comparados con los que mantuvieron niveles entre 20 a 29 ng/ml, el colecalciferol redujo el riesgo de diabetes en 76% (HR 0.24, IC 0.16 a 0.36), con una reducción absoluta a 3 años de 18.1% (IC, 11.7% a 24.6%). En el subgrupo de sujetos que tuvieron niveles basales de vitamina D menor de 12 ng/ml (5.3% de los sujetos) el HR para el grupo de vitamina D fue de 0.58 (IC, 0.35 a 0.97). La vitamina D también mostró un 30% de regresión a la regulación normal de glucosa. Como conclusión se anotó que, en adultos con pre-diabetes, la vitamina D fue efectiva en disminuir el riesgo de diabetes.

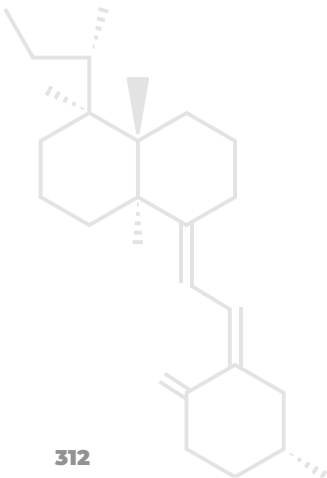
El racional y el abordaje diferencial de Pittas et al., en esta última publicación (39), incluyó el considerar que meta-análisis como el de Zhang et al. (34) y el de Barbarawi et al., (35) habían reportado reducciones significativas del riesgo relativo para la aparición de diabetes con la administración de vitamina D del 11% al 12%. Entretanto, en los estudios clínicos específicamente diseñados para evaluar la hipótesis que la vitamina D reduce la progresión a diabetes en sujetos con pre-diabetes (36-38), el riesgo de desarrollar diabe-

tes fue consistentemente menor en el grupo asignado a vitamina D que en el grupo placebo. Sin embargo, las diferencias observadas no fueron estadísticamente significativas y las reducciones relativas de riesgo reportadas (10% a 13%) fueron menores que el poder que cada uno de los estudios podía detectar por diseño (25% a 36%).

Por lo tanto, se propuso realizar un meta-análisis basado en datos individuales de participantes (IPD) mediante el cual se puede definir de forma más precisa las cohortes de participantes, se puede estandarizar las definiciones de la co-variables y armonizar los análisis para atenuar la heterogenei-

dad metodológica y se pueden obtener análisis más elaborados para explicar de mejor forma a nivel de los participantes los modificadores del efecto del tratamiento y dirigir de mejor manera preguntas clínicamente relevantes para dar recomendaciones prácticas (40).

Este meta-análisis IPD de estudios de vitamina D, específicamente diseñado y conducido para la prevención de diabetes, superó las limitaciones de los meta-análisis que usaron datos agregados a partir de estudios heterogéneos y provee evidencia que apoya el uso de vitamina D en sujetos con pre-diabetes para reducir el riesgo de progresión a DMT2.

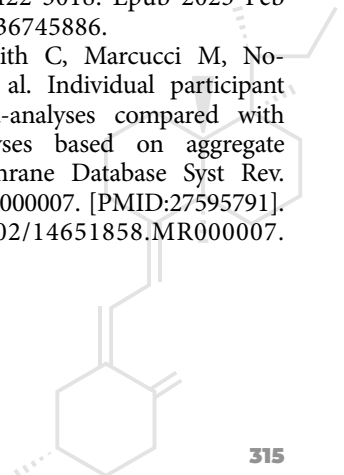


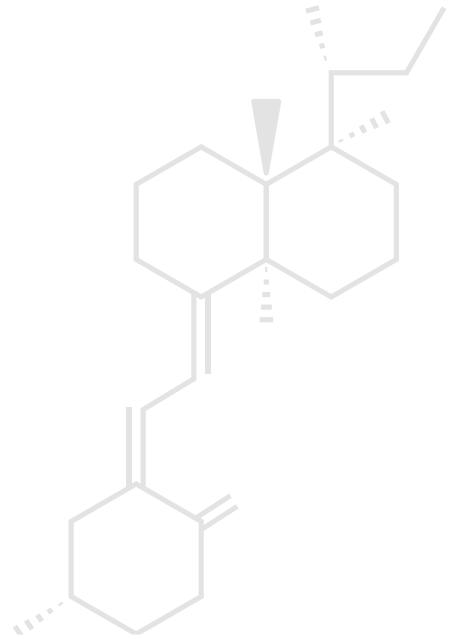
Referencias

1. Bouillon R, Marcocci C, Carmeliet G, Bikle D, White JH, Dawson-Hughes B, Lips P, Munns CF, Lazaretti-Castro M, Giustina A, Bilezikian J. Skeletal and Extraskelatal Actions of Vitamin D: Current Evidence and Outstanding Questions. *Endocr Rev.* 2019 Aug 1; 40 (4): 1109-1151. doi: 10.1210/er.2018-00126. PMID: 30321335; PMCID: PMC6626501.
2. Manal A. Abbas, Physiological functions of Vitamin D in adipose tissue, *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*, Volume 165, Part B, 2017, Pages 369-381, ISSN 0960-0760, <https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2016.08.004>.
3. Szymczak-Pajor,I.; Miazek,K.; Selmi,A.; Balcerczyk,A.; Sliwinska,A. The Action of Vitamin D in Adipose Tissue: Is There the Link between Vitamin D Deficiency and Adipose Tissue-Related Metabolic Disorders? *Int. J. Mol. Sci.* 2022, 23, 956. <https://doi.org/10.3390/ijms23020956>.
4. Ruiz-Ojeda FJ, Anguita-Ruiz A, Leis R, Aguilera CM. Genetic Factors and Molecular Mechanisms of Vitamin D and Obesity Relationship. *Ann Nutr Metab.* 2018; 73 (2): 89-99. doi: 10.1159/000490669. Epub 2018 Jul 6. PMID: 29982250.
5. Delrue, C.; Speeckaert, M.M. Vitamin D and Vitamin D-Binding Protein in Health and Disease. *Int. J. Mol. Sci.* 2023, 24, 4642. <https://doi.org/10.3390/ijms24054642>.
6. Raushanara Akter, Afrina Afrose, Shahana Sharmin, Rifat Rezwana, Md. Rashidur Rahman, Sharmin Nee-lop. A comprehensive look into the association of vitamin D levels and vitamin D receptor gene polymorphism with obesity in children. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, volume 153, 2022, 113285, ISSN 0753-3322, <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2022.113285>.
7. Xiang, Q.; Xu, H.; Zhan, J.; Lu, S.; Li, S.; Wang, Y.; Wang, Y.; He, J.; Ni, Y.; Li, L.; et al. Association between the Triglyceride-Glucose Index and Vitamin D Status in Type 2 Diabetes Mellitus. *Nutrients* 2023, 15, 639. <https://doi.org/10.3390/nu15030639>.
8. Loh, HH, Sukor, N. Obstructive sleep apnea and vitamin D level: Has the dust settled? *Clin Respir J.* 2023; 1-16. doi:10.1111/crj.13593.
9. Faraji S, Alizadeh M. Mechanistic Effects of Vitamin D Supplementation on Metabolic Syndrome Components in Patients with or without Vitamin D Deficiency. *J Obes Metab Syndr.* 2020 Dec 30; 29 (4): 270-280. doi: 10.7570/jomes20003. PMID: 32747610; PMCID: PMC7789020.
10. Qi K-J, Zhao Z-T, Zhang W and Yang F (2022). The impacts of vitamin D supplementation in adults with metabolic syndrome: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Front. Pharmacol.* 13:1033026. doi:10.3389/fphar.2022.1033026.
11. (VDR)-mediated actions of 1 α ,25(OH)₂vitamin D₃: genomic and non-genomic mechanisms. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2011; 25 (4): 543-559. [PubMed: 21872797].
12. L. Wamberg, T. Christiansen, S.K. Paulsen, S. Fisker, P. Rask, L. Rejnmark, B. Richelsen, S.B. Pedersen, Expression of vitamin D-metabolizing enzymes in human adipose tissue-the effect of obesity and diet-induced weight loss, *Int. J. Obes.* 37 (2013) 651-657, doi:http://dx.doi.org/10.1038/ijo.2012.112.
13. J. Li, M.E. Byrne, E. Chang, Y. Jiang, S.S. Donkin, K.K. Buhman, J.R. Burgess, D. Teegarden, 1 α ,25-Dihydroxyvitamin D₃ hydroxylase in adipocytes,

- J. Steroid Biochem. Mol. Biol. 112 (1-3) (2008) 122-126, doi:http://dx.doi.org/10.1016/j.jsbmb.2008.09.006.
14. C. Ding, D. Gao, J. Wilding, P. Trayhurn, C. Bing, Vitamin D signalling in adipose tissue, *Br. J. Nutr.* 108 (2012) 1915-1923, doi:http://dx.doi.org/10.1017/S0007114512003285..
 15. J. Ryyänänen, A. Neme, T.-P. Tuomai- nen, J.K. Virtanen, S. Voutilainen, T. Nurmi, V.D.F. de Mello, M. Uusitupa, C. Carlberg, Changes in vitamin D target gene expression in adipose tissue monitor the vitamin D response of human individuals, *Mol. Nutr. Food Res.* 58 (2014) 2036-2045, doi:http:// dx.doi.org/ 10.1002/mnfr.201400291.
 16. Y. Miyauchi, T. Michigami, N. Saka- guchi, T. Sekimoto, Y. Yoneda, J.W. Pike, M. Yamagata, K. Ozono, Im- portin 4 is responsible for ligand-in- dependent nuclear translocation of Vitamin D receptor, *J. Biol. Chem.* 280 (49) (2005) 40901-40908, doi:http:// dx.doi.org/10.1074/jbc.M509347200.
 17. Carlos Alberto Aguilar Salinas. Las pro- teinas desacoplantes en la patogenia de la obesidad. *Revista de Endocrinología y Nutrición* 2002; 10 (3): 165-170.
 18. Mahajan, A.; Stahl, C.H. Dihy- droxy-cholecalciferol stimulates adi- pocytic differentiation of porcine mesenchymal stem cells. *J. Nutr. Bio- chem.* 2009, 20, 512-520.
 19. Narvaez, C.J.; Simmons, K.M.; Brun- ton, J.; Salinero, A.; Chittur, S.V.; Welsh, J.E. Induction of STEAP4 cor- relates with 1,25-dihydroxyvitamin D3 stimulation of adipogenesis in mes- enchymal progenitor cells derived from human adipose tissue. *J. Cell. Physiol.* 2013, 228, 2024-2036.
 20. Cianferotti, L.; Demay, M.B. VDR-mediated inhibition of DKK1 and SFRP2 suppresses adipogenic dif- ferentiation of murine bone marrow stromal cells. *J. Cell. Biochem.* 2007, 101, 80-88.
 21. Sun, X.; Zemel, M.B. Role of uncou- pling protein 2 (UCP2) expresión and 1, 25-dihydroxyvitamin D 3 in modu- lating adipocyteapoptosis. *FASEB J.* 2004, 18, 1430-1432.
 22. Sergeev, I.N.; Song, Q. High vitamin D and calcium intakes reduce diet-in- duced obesity in mice by increasing adipose tissueapoptosis. *Mol. Nutr. Food Res.* 2014, 58, 1342-1348.
 23. Kang, E.-J.; Lee, J.-E.; An, S.-M.; Kwon, H.S.; Kim, B.C.; Kim, S.J.; Kim, J.M.; Hwang, D.Y.; Jung, Y.-J.; Yang, S.Y.; et al. The effects of vitamin D3 on lipogenesis in the liver and adipo- se tissue of pregnant rats. *Int. J. Mol. Med.* 2015, 36, 1151-1158.
 24. Manna, P.; Achari, A.E.; Jain, S.K. Vitamin D supplementation inhi- bits oxidative stress and upregulate SIRT1/AMPK/GLUT4 cascade in high glucose-treated 3T3L1 adipo- cytes and in adipose tissue of high fat diet-fed diabetic mice. *Arch. Bio- chem. Biophys.* 2017, 615, 22-34.
 25. Adiyaman, S.C.; Ozer, M.; Saydam, B.O.; Akinci, B. The Role of Adipo- nectin in Maintaining Metabolic Ho- meostasis. *Curr. Diabetes Rev.* 2020, 16, 95-103.
 26. Koszowska, A.U.; Nowak, J.; Dittfeld, A.; Brończyk-Puzoń, A.; Kulpok, A.; Zubelewicz-Szkodzińska, B. Obesity, adipose tissue function and the role of vitamin D. *Central Eur. J. Immunol.* 2014, 2, 260-264.
 27. Mousa, A.; Naderpoor, N.; Wilson, K.; Plebanski, M.; De Courten, M.P.J.; Scragg, R.; De Courten, B. Vitamin D supplementation increases adipokine concentrations in overweight or obese adults. *Eur. J. Nutr.* 2019, 59, 195-204.
 28. Keophiphath, M.; Achard, V.; He- negar, C.; Rouault, C.; Clément, K.; Lacasa, D. Macrophage-Secreted Fac- tors Promote a Profibrotic Phenotype in Human Preadipocytes. *Mol. Endo- crinol.* 2009, 23, 11-24.

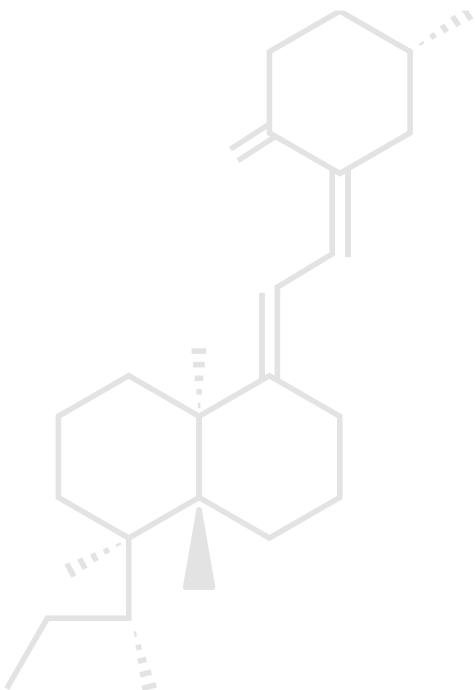
29. Karkeni, E.; Marcotorchino, J.; Tournaire, F.; Astier, J.; Peiretti, F.; Darnon, P.; Landrier, J.-F. Vitamin D Limits Chemokine Expression in Adipocytes and Macrophage Migration In Vitro and in Male Mice. *Endocrinol.* 2015, 156, 1782–1793.
30. Dickie, L.J.; Church, L.D.; Coulthard, L.R.; Mathews, R.J.; Emery, P.; McDermott, M.F. Vitamin D3 down-regulates intracellular Toll-like receptor 9 expression and Toll-like receptor 9-induced IL-6 production in human monocytes. *Rheumatology* 2010, 49, 1466–1471.
31. Park, C.Y.; Kim, T.Y.; Yoo, J.S.; Seo, Y.; Pae, M.; Han, S.N. Effects of 1,25-Dihydroxyvitamin D3 on the Inflammatory Responses of Stromal Vascular Cells and Adipocytes from Lean and Obese Mice. *Nutrients* 2020, 12, 364.
32. Ping-Delfos, W.C.S.; Soares, M. Diet induced thermogenesis, fat oxidation and food intake following sequential meals: Influence of calcium and vitamin D. *Clin. Nutr.* 2011, 30, 376–383.
33. Wong, K.E.; Szeto, F.L.; Zhang, W.; Ye, H.; Kong, J.; Zhang, Z.; Sun, X.J.; Li, Y.C. Involvement of the vitamin D receptor in energy metabolism: Regulation of uncoupling proteins. *Am. J. Physiol. Metab.* 2009, 296, E820–E828.
34. Zhang Y, Tan H, Tang J, et al. Effects of vitamin D supplementation on prevention of type 2 diabetes in patients with prediabetes: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Care.* 2020;43:1650-8. [PMID: 33534730] doi:10.2337/dc19-1708.
35. Barbarawi M, Zayed Y, Barbarawi O, et al. Effect of vitamin D supplementation on the incidence of diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab.* 2020;105. [PMID: 32491181] doi:10.1210/clinem/dgaa335.
36. Jorde R, Sollid ST, Svartberg J, et al. Vitamin D 20,000 IU per week for five years does not prevent progression from prediabetes to diabetes. *J Clin Endocrinol Metab.* 2016;101:1647-55. [PMID:26829443] doi:10.1210/jc.2015-4013.
37. Pittas AG, Dawson-Hughes B, Sheehan P, et al; D2d Research Group. Vitamin D supplementation and prevention of type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2019;381:520-30. [PMID: 31173679] doi:10.1056/NEJMoa1900906.
38. Kawahara T, Suzuki G, Mizuno S, et al. Effect of active vitamin D treatment on development of type 2 diabetes: DPVD randomised controlled trial in Japanese population. *BMJ.* 2022;377:e066222. [PMID: 35613725]. doi:10.1136/bmj-2021-066222.
39. Pittas AG, Kawahara T, Jorde R, Dawson-Hughes B, Vickery EM, Angellotti E, Nelson J, Trikalinos TA, Balk EM. Vitamin D and Risk for Type 2 Diabetes in People With Prediabetes : A Systematic Review and Meta-analysis of Individual Participant Data From 3 Randomized Clinical Trials. *Ann Intern Med.* 2023 Mar;176(3):355-363. doi: 10.7326/M22-3018. Epub 2023 Feb 7. PMID: 36745886.
40. Tudur Smith C, Marcucci M, Nolan SJ, et al. Individual participant data meta-analyses compared with meta-analyses based on aggregate data. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016;9:MR000007. [PMID:27595791]. doi:10.1002/14651858.MR000007.pub3.





13. VITAMINA D EN GINECOLOGÍA

David Fusaro



David Fusaro

Poco tiempo atrás, cuando estábamos viviendo la pandemia de COVID-19 celebrábamos los 100 años de la Vitamina D y en mi caso personal, mientras me encontraba atravesando la enfermedad desde la unidad de cuidados intensivos, por una neumonía bilateral. Mis días transcurrían aislado, conectado al suero; al oxígeno, alejado de mis seres queridos, sin saber bien qué hora era.

Observando por primera vez desde la cama los vaivenes del personal de salud sin olvidar los sonidos continuos de monitor. Se me acercó un colega, que siempre recordaré con afecto entrañable, para dialogar de lo complicado de mi situación y me propuso un recurso terapéutico no muy comprobado, pero que creía que sería muy apropiado para mi delicada evolución: la vitamina D. Por supuesto que accedí, que otra cosa podía responder desde mi lugar.

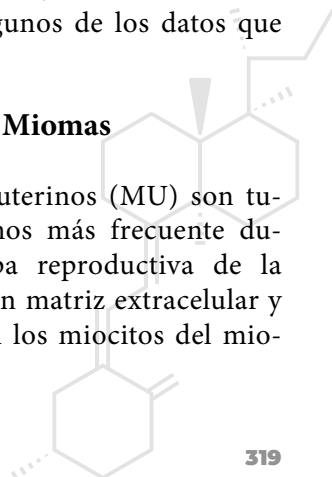
Finalmente, después de varios días volvía a ver la luz del sol; el rostro

de los queridos familiares y amigos y a caminar por las calles de mi ciudad. Nunca volvería a ser el mismo. Se despertó en mí un afecto más profundo por la vitamina D (VD), y me interesé en ella más allá de las acciones óseas y musculares, que había conocido desde mi paso por la cátedra de fisiología. Se abrió otro universo, y obvio comenzaron las lecturas sobre las acciones de la VD en nuestra especialidad.

En este texto, compartiré solo algunos puntos de esta relación tan extensa. Algunos de los temas elegidos para esta comunicación son: los miomas; el síndrome de ovario poliquístico; la medicina reproductiva y el cáncer de mama, es una invitación a recorrer algunos de los datos que disponemos.

Miomas

Los miomas uterinos (MU) son tumores benignos más frecuente durante la etapa reproductiva de la mujer, ricos en matriz extracelular y originados en los miocitos del miometrio.



Desde hace algunas décadas, se admite el origen clonal de los MU, es decir; que proceden de un único miocito. Se reconocen factores iniciadores y promotores en su desarrollo. Varían mucho en tamaño, ubicación y síntomas.

La mayoría de los tumores son asintomáticos, pero un 25% de las mujeres pueden ser sintomáticas (1) y en donde se generan diversas presentaciones clínicas aisladas o combinadas entre sí, como son: sangrado uterino anormal; anemia; dolor abdominal; dolor pelviano crónico; dispareunia; signos de compresión intestinal o vesical (2).

Se estima que un 5-10% de las mujeres tienen a los MU como responsables de infertilidad, y mujeres embarazadas pueden llegar a producir abortos espontáneos o partos prematuros.

Los MU tienen relación directa con los estrógenos y habitualmente reducen su tamaño después de la menopausia; sin embargo, a lo largo de la etapa reproductiva pueden afectar la calidad de vida de las mujeres y se estima que un tercio de las hospitalizaciones en servicios de ginecología son debidos a los MU o a sus complicaciones, generando costos considerables al sistema de salud.

Los recursos terapéuticos para los MU son muy variables y son ele-

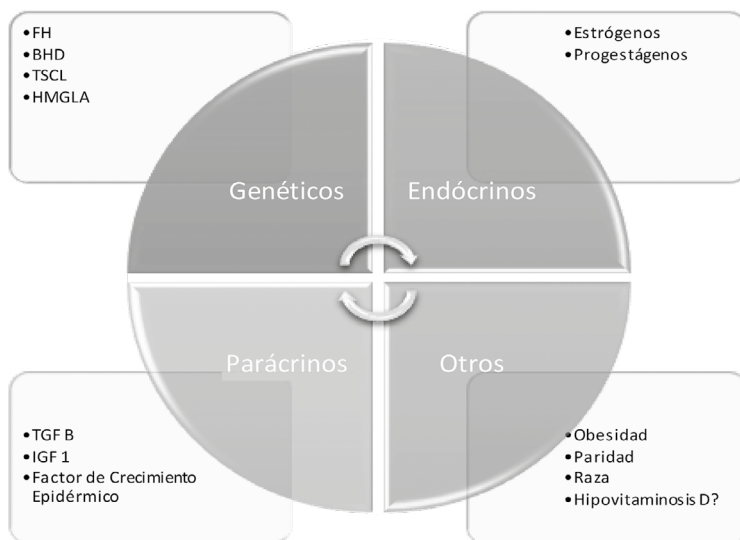
gidos de acuerdo a la situación de cada mujer: quirúrgicos tanto convencionales (miomectomía, histerectomía) o mínimamente invasivos (miomectomía histeroscópica, embolización y/o ablación endometrial) y tratamientos médicos como la administración de gestágenos, uso del sistema intrauterino liberador de levonorgestrel o más recientemente, los moduladores selectivos del receptor de progesterona (SPRM), por ejemplo, el acetato de ulipristal (3).

Existen varios factores de riesgo para fibromas uterinos, y aunque los datos son controvertidos, se mencionan entre ellos: la raza negra, un índice de masa corporal elevado, edad, antecedentes familiares, obesidad, paridad, menarca temprana, entre otros.

En la fisiopatología de los MU intervienen también factores genéticos, endócrinos, parácrinos y otros, entre los cuales se incluye los factores raciales, la obesidad, paridad y hipovitaminosis D que están ilustrados en la FIG 1.

La VD participaría en la biología de la MU y los mecanismos fisiopatológicos son variados. Entre ellos la influencia tanto por mecanismos genómicos y no genómicos que influyen sobre los receptores hormonales en la proliferación, apoptosis, sobre los factores de crecimiento, entre otros. Mencionaremos algunos de ellos:

Figura 1.



1- Expresión de receptores para estrógeno y progesterona

Siempre se ha reconocido la acción de estas hormonas esteroides sobre el crecimiento de los MU. Al-Hendy y col (4)., encontraron mayor la expresión de los receptores α de estrógenos (RE- α) y junto con la expresión de los receptores A y B de progesterona (PR-A Y PR-B) en MU, comparados con el miometrio adyacente. La VD reduce la expresión del RE- α y también de los PR-A Y PR-B.

2- Expresión de los receptores de vitamina D

Contrariamente a lo que ocurre con los receptores de estrógenos y progesterona, los MU expresan niveles muy bajos de receptores para vitami-

na D (VDR). La VD induce la formación de receptores para VD (5).

También Markowska y col (6)., afirman que, el complejo vitamina D/ VDR regula la expresión de genes y está involucrado en la patogenia de los MU. Se ha demostrado que la expresión de VDR en el tejido del mioma es significativamente menor, que en el tejido del músculo uterino en la periferia del tumor. Sin embargo, la expresión de VDR en músculo uterino no mioma no se había investigado previamente.

El grupo estudio mediante inmunohistoquímica de los VDR en tres tipos de tejidos: mioma uterino, miometrio marginal a los miomas y músculo uterino normal. El análisis estadístico mostró una expresión de

VDR significativamente más baja en el músculo uterino en la periferia del fibroma que en el músculo uterino sano. La expresión más baja de VDR en el tejido uterino marginal a los miomas en la periferia podrían sugerir el crecimiento de nuevo miomas.

3- Transcripción genética

Un grupo especial de receptores NR4A, se expresan en el miometrio, pero no en los MU. Esta desregulación podría desempeñar un rol en la proliferación de las células de los MU, en donde la VD ejercería un rol modulador (7).

4- Efectos antiproliferativos

En relación con el concepto anterior, la proliferación del ciclo celular está controlada, entre muchos factores, por las quimasas dependientes de las ciclínas (CDK) y por las inhibidoras de las quinasas dependientes de las ciclínas (CDKI). La VD actúa sobre la CDK y CDKI, deteniendo el ciclo celular en la fase G1 y reducen la proliferación. (8) y (9).

Coombs y col (10). En su revisión incluyeron 89 publicaciones, integrados por 23 estudios preclínicos, 25 estudios clínicos y 41 artículos de revisión mostraron que la vitamina D inhibe el crecimiento de los MU por varios mecanismos probables, entre ellos la inhibición de la proliferación celular interfiriendo en el sistema de señalización de Wnt/ β catenina.

5- Efectos sobre la apoptosis

Ylikomi y col (11)., publicaron que la VD puede inducir apoptosis, mediante la represión de la expresión de la proteína anti-apoptótica Bcl2 y de la proteína Bcl-XL que incrementa la supervivencia de las células. Además, incrementan la expresión de las proteínas pro-apoptóticas Bax y Bad e inducir la apoptosis activando un mecanismo directo sobre las moléculas caspasas.

6- Acción sobre factores de crecimiento

El factor de crecimiento TGF- β participa en la acumulación de la matriz extracelular (MEC). Se debe tener presente que los MU son tumores que tienen una MEC excesiva. Una fracción especial el TGF- β 3 se encuentra sobre expresado en los MU, la VD suprime el efecto de TGF- β 3 en los MU (12) (13).

7- Inhibición de angiogénesis

La angiogénesis es un proceso por el cual se forman nuevos vasos sanguíneos, el cual habitualmente está inhibido y solo se observa en algunas situaciones normales como por ejemplo la reproducción. Está presente también en diversas patologías como la diabetes, artritis reumatóidea, en la formación de metástasis y en el crecimiento de los tumores, incluidos los MU.

Varios estudios, entre ellos el publicado por Mantell y col (14)., informan que la VD pueden reducir el crecimiento de las células endoteliales in vitro y pueden reducir la angiogénesis in vivo.

8- Acción sobre las Metaloproteinasas (MMP)

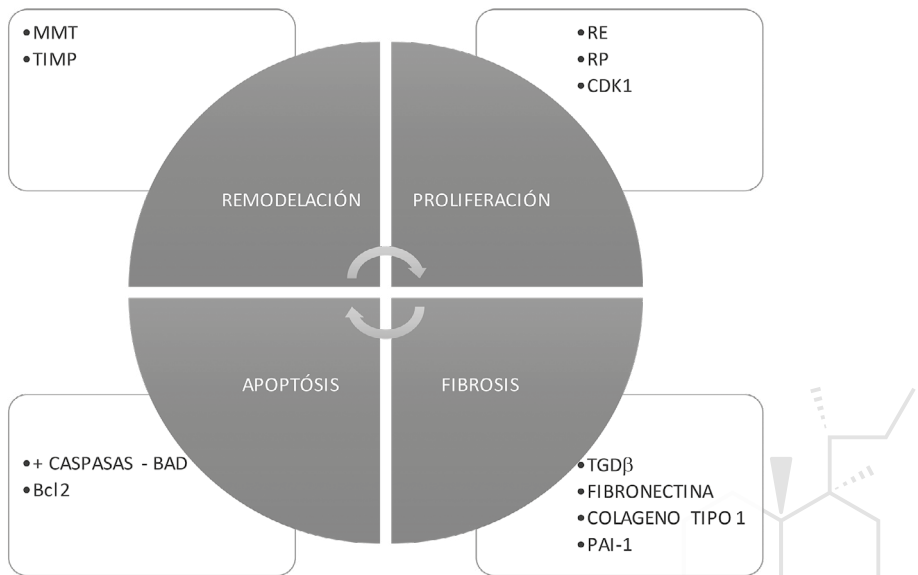
Las MMP son proteínas que están involucradas en la degradación de la matriz extracelular (MEC) y tienen un inhibidor denominado TIMP-2 (Inhibidor tisular de las MMP). La VD incrementa los niveles de TIMP-2 incrementando la degradación de la MEC excesiva (5).

9- Otros mecanismos

Ross y col (15)., los mismos investigadores del punto pasado, informan que la VD también reduce la expresión de las proteínas del colágeno tipo 1, la fibronectina, y de fibras musculares lisas en las células del MU regulando su crecimiento y desarrollo.

Soumia Brakta y col (16)., en su publicación resume con excelencia los probables mecanismos de acción de la VD y los MU conformando 4 grupos FIG 2.

Figura 2.



Ahora bien, cuál es el rol de la hipovitaminosis D (HVD) y los MU en el estudio del estilo de vida ambiental y los fibromas (SELF) (3), este se reali-

zó para describir la contribución real de la HVD y otros factores al desarrollo de los fibromas. La mayor parte de la investigación en este campo

se centra en mujeres afroamericanas, quienes tienen mayor riesgo de aparición de MU debido a que, las concentraciones más altas de melanina dan como resultado una disminución de los niveles séricos de vitamina D y expresión reducida del VDR en el miometrio adyacente en comparación con las mujeres blancas.

Publicaciones recientes insisten en que la HVD juega un papel en el desarrollo de los MU (17). Por otro lado, los niveles séricos medios de VD son significativamente más bajos en mujeres con MU en comparación con los controles y otra reciente revisión que incluye 14 estudios clínicos con 3535 mujeres estudiadas, se encontró una correlación inversa entre el nivel de VD plasmática y la presencia de MU en ecografías (18).

Baird (19) y Srivastava (20), coinciden que los niveles séricos suficientes de VD se asocian a un menor riesgo de MU con respecto a las mujeres con niveles insuficientes.

Weijie Guo y col (21)., en su estudio publicado en 2022 de aleatorización mendeliana tomaron dos muestras para explorar la relación causal entre los niveles de vitamina D y el riesgo de MU. Se analizaron 7122 casos de MU y 455 811 controles y los resultados obtenidos por este grupo de trabajo se respaldan la asociación causal de la VD e indican que los niveles séricos elevados de VD están en

fuerte relación con la reducción del riesgo de MU. Lo que muestra que el tratamiento clínico de las MU puede tener una nueva y excelente opción con la VD.

En el año 2013, Sabry y col (22)., publicaron que los niveles más bajos de vitamina D estaban asociados con el desarrollo de miomas y con tamaños más voluminosos de MU. Existe un creciente interés con respecto a la suplementación de VD y MU.

Coombs y col (10)., en su publicación sobre un estudio piloto de 109 mujeres para el uso de vitamina D en prevención secundaria, demostraron los MU más pequeños en el grupo tratado comparado con el grupo control.

En la publicación de Harmon Quaker y col (23)., resaltan la prioridad que los tratamientos de MU tengan pocos efectos secundarios y preserven la fertilidad. Por ello, estudiaron la asociación entre la VD y el crecimiento e incidencia de MU, en un trabajo prospectivo de 5 años de duración con controles ecográficos y dosajes plasmáticos VD.

Estudiaron 1610 mujeres de raza negra o afroamericanas de 25 a 35 años al comienzo del estudio y el punto principal fue el crecimiento de los MU y sus cambios volumétricos teniendo en cuenta las variables reproductivas y hormonales, datos

demográficos, índice de masa corporal, tabaquismo actual y la concentración de VD.

Cuando se analizaron los resultados la edad media de estudio fue de 29,2 años y el 73 % tenía deficiencia de VD (<20 ng/ml) y solo el 7 % tenía suficiente VD (≥ 30 ng/ml).

Cuando se compararon la VD sérica ≥ 20 ng/mL con el grupo <20 ng/mL fue asociado con una reducción estimada del 9,7 % en el crecimiento de los fibromas. La VD sérica ≥ 30 ng/mL en comparación con <30 ng/mL se agregó con una reducción del 22 % y en el grupo de >30 ng/ml tuvo una reducción del 32 % en el tamaño de los MU.

Este grupo de trabajo concluye que los datos respaldan la hipótesis de que las concentraciones altas de VD pueden reducir el desarrollo de fibromas, pero sus datos están limitados, por los pocos participantes con 25(OH)D sérica ≥ 30 ng/mL. Se afirma que se necesitan más estudios de intervención, que aumenten y mantengan las concentraciones de VD por arriba de los 30 ng/mL. Luego se monitoriza prospectivamente el desarrollo de fibromas, para evaluar aún más la eficacia de la VD, y determinar cuáles serían los protocolos de tratamiento óptimos.

Ciavattini y col., (24) estudiaron a 208 mujeres con MU e HVD; 108 mujeres tenían miomas pequeños

que cumplían al menos con un criterio de inclusión: presentar un mioma de ≥ 10 mm y se excluyeron a mujeres con MU ≥ 50 mm; o que tuvieran más de 4 MU o que presentaran síntomas que justifiquen una acción inmediata. Se consideró HVD a una cifra <30 ng/ml. No se encontraron correlación entre la HVD y el número de miomas, pero sí una relación inversa entre la deficiencia y el volumen.

Dividieron a las mujeres en 2 grupos: 53 pac. con intervención de VD y 55 pac. que conformaron el grupo control. Indicaron una dosis de 50.000 UI por semana durante 8 semanas y luego una dosis de mantenimiento de 2000 UI diaria durante un año, cabe destacar que en el grupo tratado el nivel sérico basal medio fue de 19,9 ($\pm 1,0$) ng/mL, y de 30,7 $\pm 10,5$ ng/ml en el control a los 12 meses. Los resultados indican que la tasa de progresión de MU fue significativamente menor en el grupo tratado vs el grupo control: 13,2% Vs. 30,9%.

Los autores concluyen que la VD podría ser una estrategia eficaz para prevenir la progresión de los MU. El análisis de este trabajo propone varias preguntas, al margen de los favorables resultados obtenidos. ¿El nivel plasmático de VD y el tiempo de suplementación de 8 semanas? ¿La corrección con el esquema de suplementación fue suficiente? Porque el criterio inicial para la definición de HVD de <30 ng/ml no estuvo tan le-

jos del nivel alcanzado a los 12 meses que se determinó en $30,7 \pm 10,5$ ng/ml. Quizás los parámetros sugeridos en los consensos para VD y osteoporosis no sean los necesarios para el tratamiento de los MU.

Hajhashemi M y col (25)., al igual que el estudio anterior estudiaron a 69 mujeres con HVD divididas en dos grupos grupo tratado (n=35) con 50.000 UI cada 2 semanas durante 10 semanas y el grupo control (n=34) con mionas comparables en ambos grupos. Los niveles de VD fueron significativamente mayores en el grupo que recibió vitamina D (36,08 Vs. 16,25 ng/ml). El tamaño de los MU en el grupo de VD se disminuyó significativamente en comparación con el grupo control por lo que, concluyen que la VD es una forma eficaz de tratamiento. Nuevamente se plantearon los mismos interrogantes, porque a pesar de los resultados positivos quizás un mayor nivel de VD y un tiempo de exposición más prolongado hubiese arrojado resultados aún más favorables.

Por otro lado, hay publicaciones que establecen una controversia en torno a la suplementación de VD. Tabrizian y col (26)., estudiaron a 137 mujeres, divididas en dos grupos con mionas e insuficiencia de Vitamina D, y otro grupo con mionas e HVD. Se administraron 1000 IU/día Vs. 50.000 IU/sem respectivamente durante 12 semanas y la suplementación con VD

no fue efectiva en el corto plazo para reducir el tamaño de los MU.

En resumen, existiría una relación directa entre la vitamina D y los FU:

- a- La hipovitaminosis podría constituir un factor de riesgo.
- b- Se describen varios mecanismos de acción mediada por la vitamina D.
- c- La suplementación podría reducir el tamaño de los FU y además ejercer prevención secundaria de los FU.

Ahora bien, los ensayos clínicos prospectivos, y controlados que están en curso y los estudios futuros con una metodología comparable en cuanto a criterios de inclusión, dosis y esquemas de VD, tiempo de exposición entre otros, concluirán sobre la verdadera interacción de vitamina D y MU.

Síndrome de Ovario Poliquístico

El Síndrome de Ovario Poliquístico (SOP) es un desorden heterogéneo caracterizado por un hiperandrogenismo y anovulación crónica que puede tener implicancias reproductivas, metabólicas, cardiovasculares y que afectan la calidad de vida de la mujer. Es la endocrinopatía más frecuente de las mujeres en el período reproductivo, su incidencia varía de acuerdo con los criterios diagnósticos, pero oscila entre el 6 % al 20% (27).

La etiología del SOP no está completamente establecida, pero se estima que es el resultado de complejas interacciones entre los factores genéticos, epigenéticos, ambientales y los hábitos de vida de la mujer (28). Las mujeres con SOP presentan alteraciones de la fertilidad en un 75% (29). El cuadro fisiopatológico del SOP es complejo e involucra a el eje hipotálamo hipófiso ovárico, la susceptibilidad genética y el metabolismo.

El hiperandrogenismo desempeña un rol central en el SOP, la insulinoresistencia y hiperinsulinemia compensadora participan en la patogénesis del SOP. La insulina aumenta la producción de andrógenos, actuando sobre las células de la teca del ovario e incrementa la actividad de la CYP 17. La excesiva producción de andrógenos, contribuyen a interrumpir el proceso ovulatorio, que además produce complicaciones metabólicas, ya que la insulina disminuye la producción hepática de la SHBG y genera un consecuente aumento de los andrógenos libres (30).

La disfunción ovulatoria, como consecuencia de una LH elevada con un FSH normal o en el límite inferior, conlleva a una vida media folicular prolongada con presencia de múltiples folículos de 2-10 mm rodeados de células tecales hiperplásicas luteinizadas. El aumento de los andrógenos a nivel ovárico, altera la foliculogénesis y la anovulación resultante se asocia con un incremento del

riesgo de hiperplasia de endometrio. Además de la disfunción ovulatoria, la menor tasa de fertilidad puede deberse a menor calidad ovocitaria, alteraciones en el desarrollo del endometrio y alteraciones de la implantación (31).

El endometrio es receptivo a la implantación en un período limitado y se caracteriza por un bajo nivel de andrógenos, en el SOP los andrógenos permanecen persistentemente altos. El sistema WT1 modula la expresión de los receptores de andrógenos y la atenuación del sistema WT1 compromete el potencial reproductivo de las pacientes con SOP y la eficacia de las terapias anti-androgénicas utilizadas en el SOP, quizás se deban en parte a la restauración eficaz de la expresión del WT1 en el endometrio.

Además, la dislipidemia por insulinoresistencia, la inflamación sistémica y la disfunción endotelial son elementos que se suman a todos los signos y síntomas del SOP, los cuales predisponen a las mujeres a un mayor riesgo de diabetes y enfermedad cardiovascular comparadas con las mujeres sin SOP (32) (33).

Según algunas publicaciones entre el 67-85% de las mujeres con SOP tienen deficiencia concomitante de VD (6) y esta hipovitaminosis puede estar vinculada a la patogénesis de la resistencia a la insulina y al síndrome metabólico asociado (35) (36) (37). Los criterios diagnósticos se resumen en la FIG 3.

Figura 3.

Criterios Diagnósticos

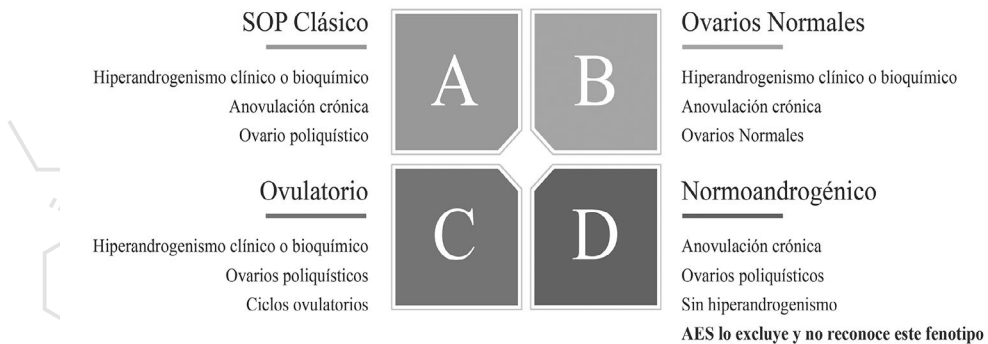
NIH	Rotterdam	ANDROGEN EXCESS SOCIETY
1990	2003	
Anovulación Crónica Signos Clínicos y /o bioquímicos de Hiperandrogenismo	Oligoanovulación Signos Clínicos y /o bioquímicos de Hiperandrogenismo Ovarios poliquísticos	Disfunción Ovárica Oligo anovulación y/u ovario poliquístico Hiperandrogenismo Hirsutismo o Hiperandrogenemia

Descartar otras patologías: HSC – Hiperprolactinemias Hipotiroidismo - Sind. Cushing

Se describen hasta 16 diferentes fenotipos del SOP, con el fin de facilitar su descripción se consensuaron y se reagruparon en 4 fenotipos principales (38) (39) (40). FIG 4.

Figura 4.

Fenotipos de SOP



Existen pocas publicaciones que estudiaron la relación entre HVD y los fenotipos de SOP. Davis y col., de-

mostraron la mayor prevalencia de deficiencia de vitamina D en los fenotipos con excesos de andrógenos (41).

La clínica, el laboratorio general y hormonal y la ecografía que deberán realizarse en la fase folicular temprana, son claves para el diagnóstico y la determinación del subtipo de SOP. Es importante en el SOP, la valoración de la insulinoresistencia, el sobrepeso y la obesidad y el síndrome metabólico.

De todos los factores ambientales y genéticos que influyen en la aparición de determinados fenotipos graves del SOP, el que termina siendo predominante es la obesidad.

Los niveles de VD son más bajos en las pacientes obesas con SOP comparados con las mujeres no obesas con SOP, por lo tanto, la obesidad contribuye a reducir aún más los niveles de VD. En mujeres obesas el fenotipo androgénico se modifica desde una forma leve hacia formas más graves, y el tratamiento de la obesidad puede revertir esos cambios (42).

El descenso de peso del 5-10 % puede disminuir la obesidad central hasta en un 25 % y generando efectos beneficiosos sobre la resistencia a la insulina, el perfil lipídico, el hiperandrogenismo, mejorar el ciclo menstrual y por consecuencia la tasa de ovulación y la fertilidad.

Los tratamientos para pacientes con SOP son muy variados, y en ellos se debe tener en cuenta si la mujer tiene deseos inmediatos de fertilidad o no.

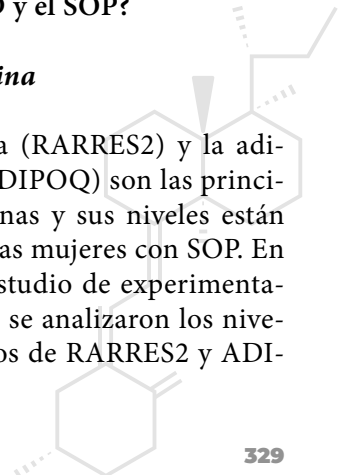
En esta amplia gama de recursos terapéuticos se extiende desde los anticonceptivos orales, citrato de clomifeno, letrozol y metformina para normalizar los signos y síntomas referente a la anovulación e infertilidad, pasando por los tratamientos para el hiperandrogenismo, hirsutismo y acné como por ejemplo: flutamida, espironolactona, finasteride. Hasta los recursos para normalizar los parámetros metabólicos como los inositoles, estatinas, agonistas de GLP-1, inhibidores de DPP-4, antagonistas de SGLT2 y por supuesto la VD (43).

Como hemos mencionado, las publicaciones sostienen que las mujeres con SOP en su gran mayoría tienen una HVD. A pesar de las múltiples publicaciones que estudian la relación entre el SOP y la Vitamina D los conocimientos son todavía limitados y es necesario continuar profundizando sobre este tema.

¿Cuál o cuáles serían los mecanismos de acción que interrelacionan a la vitamina D y el SOP?

1- Adiponectina

La quemerina (RARRES2) y la adiponectina (ADIPOQ) son las principales adipocinas y sus niveles están alterados en las mujeres con SOP. En un reciente estudio de experimentación en ratas, se analizaron los niveles plasmáticos de RARRES2 y ADI-



POQ y sus receptores en animales controles y en ratas con SOP inducidas por letrozol. Cuando se les administró VD al grupo control no se observaron cambios en los niveles de ambas adipocinas, mientras que en el grupo SOP se normalizaron los niveles de adipocinas. Estos resultados sugieren la existencia de un posible mecanismo de acción de la vitamina D sobre las adipocinas (44).

Por otro lado, los niveles bajos de adiponectina y el aumento de citoquinas inflamatorias como el TNF- α e interleukina 1 están relacionados con la resistencia a la insulina y el síndrome metabólico. El TNF- α reduce la síntesis de adiponectina. Estudios de investigación sostienen la hipótesis que la hipoadiponectinemia es uno de los mecanismos fisiopatológicos del SOP.

Un incremento de los niveles VD tendrían efectos beneficiosos sobre la producción de la adiponectina en la grasa visceral y así reducirían la resistencia a la insulina (45).

2- Hormona antimulleriana

Un posible mecanismo de la vitamina D sería mediado por la Hormona Antimulleriana (HAM). La relación de la VD con la esteroideogénesis, el desarrollo folicular y la reserva ovárica, así como la disfunción ovulatoria asociada a SOP, son motivo de estudio desde hace algunas décadas.

En las células de la granulosa la VD puede alterar la señalización de la HAM, la sensibilidad de la FSH y la producción y liberación de progesterona.

En mujeres con SOP la suplementación con VD reduce los niveles séricos elevados en forma anormal de la HAM y de esta manera, podría mejorar la foliculogénesis. Además, una molécula anti-inflamatoria, s-RAGE aumentan significativamente en mujeres con SOP después de la suplementación con VD (46).

3- Esteroideogénesis

La alteración de la esteroideogénesis es un parte primordial y responsable del cuadro clínico del SOP. La VD podría regular la esteroideogénesis en las células de la granulosa, por intermedio de la proteína quinasa activada por AMP (AMPK) que tiene un rol modulador en la producción de hormonas esteroides. En animales de experimentación se indujo un SOP con dehidroepiandrosterona y los autores demostraron que la VD tiene un rol modulador de la esteroideogénesis en las células de la granulosa mediante la regulación de la proteína AMPK (47).

4- Sistema renina angiotensina

La HVD es un modulador negativo del sistema endocrino renina-angiotensina (RAS), y las mujeres con SOP

suelen tener deficiencia de vitamina D, lo que lleva a una sobre-activación de RAS en el SOP.

El RAS está sobreactivado en las mujeres con SOP comparadas con las mujeres sin SOP existe un aumento de renina y una disminución del angiotensinógeno.

Por otro lado, en mujeres con SOP, la renina plasmática aumentó en los grupos deficientes e insuficientes de vitamina D en comparación con el grupo con VD suficiente, pero no difirió entre los subgrupos de control sin SOP (48).

Además, se observaron niveles plasmáticos reducidos de ACE2 en la deficiencia de VD en controles sin SOP, lo que puede predisponer a estos sujetos con deficiencia de VD a un mayor riesgo cardiovascular y susceptibilidad a agentes infecciosos como COVID-19.

5- Adipogénesis

Richard J Wood y col (49)., y entre otros, han investigado la relación de la VD con la adipogénesis y en concordancia con estos estudios la VD demostró una inhibición de la adipogénesis mediado por la expresión del receptor gamma activado por el PPAR δ (proliferador de peroxisomas δ) y por una disminución de la actividad transactivadora del PPAR δ en el preadipocito.

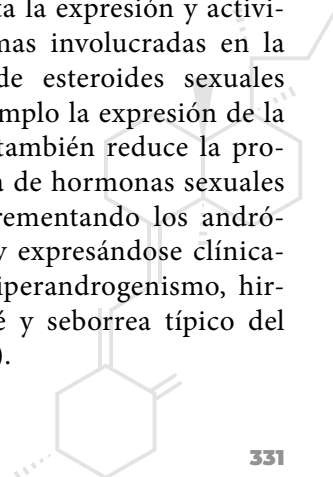
Otra publicación refiere que la VD también puede aumentar la sensibilidad a la insulina activando el PPAR- δ que está involucrado en el metabolismo de los ácidos grasos en el músculo esquelético y en el tejido adiposo (50).

6- Hiperandrogenismo

Desde los primeros años de vida, se publicó que las niñas con HVD tenían un nivel mayor de testosterona total y menor nivel de inhibina B (51).

Más aún, en la vida intrauterina el feto en desarrollo es extremadamente susceptible a cambios sutiles en el ambiente intrauterino, como la HVD y el hiperandrogenismo que pueden causar una programación epigenética anormal en los adipocitos viscerales y resultar en un mayor riesgo de SOP y sus comorbilidades asociadas en la descendencia, además el exceso de andrógenos prenatales impacta sobre el sistema neuroendócrino del feto (52) (53).

El HVD afecta la expresión y actividad de enzimas involucradas en la producción de esteroides sexuales como por ejemplo la expresión de la aromatasa y también reduce la proteína ligadora de hormonas sexuales (SHBG), incrementando los andrógenos libres y expresándose clínicamente con hiperandrogenismo, hirsutismo, acné y seborrea típico del SOP (54) (55).



7- *Estrés oxidativo*

La VD es un antioxidante esencial y podría controlar la inflamación sistémica, el estrés oxidativo y las funciones mitocondriales. Algunos marcadores de estrés oxidativo como el MDA (malondialdehído), el óxido nítrico, productos glicosilados (AGE) y xantina oxidasa aumentan en pacientes con SOP, además se agrega la disfunción mitocondrial (56).

La VD podría desempeñar un rol fundamental activando varios genes con actividad antioxidante (57).

8- *Resistencia a la insulina*

Por último, aunque seguramente habrá más mecanismos de interrelación, mencionaremos a la resistencia a la insulina, como uno de los aspectos más específicos del SOP, y mayormente en las mujeres obesas, que conduce a una hiperinsulinemia compensatoria (58).

La VD podría estar vinculada a la expresión de los receptores de insulina aumentando la sensibilidad a la insulina (59), al efecto regulador de la VD sobre el calcio intracelular y extracelular que puede tener efecto sobre la secreción de insulina (60) y también a la activación del gen de la insulina humana (61).

En relación con la obesidad, la discusión está abierta y habría que definir

si la HVD es por atrapamiento en los tejidos grasos de la mujer obesa o si la obesidad se debe a la insuficiencia de la VD o ambos mecanismos fisiopatológicos co-existen.

Es cierto también que, se encontró una asociación inversa entre niveles de VD en mujeres con SOP junto con los triglicéridos, al HOMA, al índice de masa corporal y testosterona (62).

Luego de analizar sumariamente los mecanismos por los cuales la VD se relaciona con el SOP, cabe preguntarse si la suplementación con VD es útil terapéuticamente (63). Algunos autores inclusive llegan a afirmar que la VD podría optimizar la salud psico-emocional de las mujeres con SOP (64).

A la luz de los variados mecanismos de interrelación entre la VD y el SOP parecería razonable que restablecer niveles plasmáticos apropiados pueden tener beneficios sobre la génesis del SOP, sobre su evolución y sobre las consecuencias metabólicas, hormonales y reproductivas de la mujer.

Al analizar la bibliografía disponible encontramos que la suplementación con VD, podría entre otros:

- 1- Regular el desequilibrio hiperoandrogénico (65).
- 2- Regular la actividad enzimática de la producción de hormonas esteroides mediante la expresión

de la DHEA S y la aromatasa (66) (67).

- 3- Normalizar la fisiología ovárica y mejorar la disfunción ovulatoria (68).
- 4- Mejorar el desarrollo folicular y la calidad ovocitaria (69).
- 5- Reducir la expresión del receptor de FSH (70) (71).
- 6- Mejorar la glucosa plasmática y modular el HOMA (41).
- 7- Reducir la hiperinsulinemia y aumentar la sensibilidad a la insulina (72) (73).
- 8- Optimizar el perfil lipídico (74).
- 9- Generar inmunomodulación por sus efectos sobre la Proteína C reactiva y por su capacidad antioxidante (75).
- 10- Mejorar la regularidad del ciclo menstrual (76).
- 11- Restituir los niveles séricos de la HAM (77).
- 12- Reducir el grosor endometrial y mejorar la receptividad endometrial (6).
- 13- Mejorar los resultados reproductivos en mujeres con SOP (78).
- 14- Impactar positivamente sobre la salud mental (64).

Los conceptos expuestos sobre la relación de la VD con el SOP y las probabilidades de sumar la suple-

mentación de VD, a los múltiples y variados recursos terapéuticos de los diferentes subtipos de SOP aparece como muy interesante.

No hay dudas que la HVD es muy frecuente y más en las mujeres con SOP. Sin embargo, cuando se analiza la bibliografía disponible hasta hoy, encontramos estudios que indican la suplementación, otros que opinan que la evidencia es limitada.

Como consecuencia, casi todas las publicaciones, insisten en la necesidad de realizar estudios prospectivos, amplios, en grupos de mujeres con los diversos subtipos de SOP, con varias evaluaciones plasmáticas de VD, y en distintas etapas evolutivas del SOP. Está pendiente la controversia de si la HVD forma parte del proceso fisiopatológico del SOP, o es una co-morbilidad o es una consecuencia del SOP. Dicho de otra manera, ¿la deficiencia de VD es un determinante causal de las alteraciones metabólicas, hormonales y reproductivas? o ¿es una consecuencia del SOP con las desregulaciones metabólicas, hormonales y reproductivas? o ¿Ambas hipótesis son correctas?

Otros puntos claves para discernir son: ¿cuál es el nivel plasmático por lograr? ¿Durante cuánto tiempo hay que sostener la suplementación? ¿Cuál es la dosis y el esquema de administración de VD específico para el SOP? Estos interrogantes los re-

petiremos en cada uno de los temas abordados en este capítulo.

Considerando el deseo de fertilidad o no, parecería que la normalización de los niveles plasmáticos de VD serían de un amplio beneficio para las mujeres con SOP. Los estudios futuros confirmarán o re-direccionarán el uso de la VD en mujeres con SOP.

Medicina reproductiva

La infertilidad es definida como la incapacidad de una pareja para lograr un embarazo después de 12 meses de relaciones sexuales regulares sin protección (79). Afecta alrededor de 10-15 % de las mujeres en edad reproductiva y representa un serio problema de salud pública. Las cifras estadísticas están en aumento; la postergación del embarazo por razones sociales o por proyecto de vida, pasando la tercera o cuarta década de edad tiene un impacto notable sobre la fertilidad.

El factor femenino se encuentra en el 30 % de los casos, el masculino en el 20 %, las causas mixtas en el 40 %, y en aproximadamente en el 10-20 % no hay causa explicable (80).

La etiología de la infertilidad de la pareja es muy variada: la endometriosis; las enfermedades infecciosas del tracto genital; el síndrome de ovario poliquístico; los síndromes antifosfolípidicos; malformaciones

uterinas, entre otras. En el caso del hombre las causas pueden ser congénitas, traumáticas, enfermedades de transmisión sexual, parotiditis postpuberal, alteraciones mecánicas o funcionales (81) (82).

La infertilidad, además, es una causa importante de estrés y afecta la calidad de vida. Cuanto más prolongado es el tiempo de búsqueda y se extienden los períodos de estudios y tratamientos, pueden acrecentarse los trastornos de ánimo, depresión, conflictos de pareja y disfunción sexual (83).

En camino hacia los 50 años de la reproducción asistida (84), millones de bebés han nacido gracias a los avances en el laboratorio. Los protocolos de estimulación ovárica controlada, el desarrollo de la ecografía para la captación de ovocitos, la criopreservación de gametas, la inyección intracitoplasmática de espermatozoides (ICSI), junto con la reducción notable de complicaciones como el síndrome de hiperestimulación ovárica o de los embarazos múltiples. Se abren nuevos caminos para la medicina reproductiva como: el trasplante uterino, la robótica, la genómica, la epigenómica y la metabolómica, y el uso de la inteligencia artificial y de la medicina de precisión para mejorar las tasas de éxito; se formulan nuevos desafíos para resolver como los dilemas éticos y legales (85).

Hipovitaminosis D y Reproducción

La HVD sería un factor negativo coadyuvante en la salud reproductiva, tal como se ha mencionado en este capítulo, en la patogénesis de los miomas y del SOP y en otros capítulos de esta obra como la endometriosis y el factor masculino.

La dieta es un factor relevante vinculado con la fertilidad, existe un número creciente de estudios sobre este tópico, y se insiste en que es un factor modificable importante en las parejas que buscan deseo de descendencia.

Existe alguna controversia sobre la ingesta de VD; algunos autores como Audrey J Gaskins y Jorge E Chavarro (86), concluyen que una dieta saludable abundante en mariscos, aves, cereales integrales, frutas y verduras se relaciona con una mejor fertilidad en las mujeres y una mejor calidad del semen en los hombres; sin embargo, opinan que la HVD no es relevante sobre la fertilidad

Otros autores como Terry J Hartman (87) del Departamento de Epidemiología de Atlanta, GA, EE. UU. Estudiaron la asociación entre la densidad energética de la dieta (DE), una medida resumida de la calidad de la dieta que estima la cantidad de energía por unidad de alimento (kcal/g) consumida, y los resultados de la

concepción y el embarazo. Sus resultados sugieren que una dieta alta en DE se asocia con una fertilidad reducida y con menor probabilidad de concebir un embarazo clínico, tener un nacido vivo y el tiempo hasta la concepción entre parejas que planean un embarazo es más prolongado.

Fung y col (88)., del mismo equipo de investigadores del departamento de Epidemiología de Atlanta USA, estudiaron a 132 mujeres nulíparas sanas con edades comprendidas entre 18 y 39 años y las dividieron en dos grupos. Aquellas que cumplían con una dieta apropiada en VD con una ingesta de requerimiento promedio (IRP) y niveles plasmáticos de suficiencia (≥ 20 ng/ml) Vs. el grupo de mujeres que no cumplían con la IRP e estaban de niveles de insuficiencia (< 20 ng/ml). Cuando analizaron los datos los embarazos clínicos fueron significativamente mayores entre las mujeres que cumplían con los niveles IRP de vitamina D (67,5% frente a 49,0 %) y con suficiente 25(OH) D sérica (64,3 % frente a 38,9 %) en comparación con aquellas que no los cumplían. Los nacidos vivos fueron mayores entre aquellos que cumplían con el IRP de VD (59,0 % frente a 40,0 %). Las posibilidades de concebir un embarazo clínico, luego de ajustar por edad, por índice de masa corporal, consumo de alcohol, estado de fumador y de actividad física, fue significativamente mayor entre aquellos que cumplieron con el IRP

y tenían suficiente VD y las mujeres con una ingesta de VD inferior al IRP y niveles séricos de VD en riesgo de insuficiencia o deficiencia pueden tener menos probabilidades de concebir, y podrían beneficiarse de una mayor ingesta de VD para lograr la adecuación.

Díaz López y col (89)., en su estudio conducido en España publican que “a pesar de las largas horas de sol en España, la deficiencia de VD está aumentando últimamente”. En su estudio retrospectivo, y transversal, en el que participaron 21.490 pacientes (74,3 % mujeres), con un amplio rango de edad de 14 a 105 años. La tasa de HVD fue mayor (89,7 %) cuando el punto de corte de VD se fijó en < 30 ng/ml., y obviamente a mayor edad, más prevalencia de deficiencia. Además de la influencia de las estaciones, los niveles más bajos de VD se encontraron en invierno y los más altos en verano.

Extendiendo nuestra mirada más allá de la dieta y el sol, hay un consenso generalizado en que porcentaje importante de las mujeres en edad reproductiva tienen HVD y teniendo en cuenta las controversias, es probable que sea un elemento clave en la reproducción humana.

En las últimas décadas las investigaciones sugieren que la VD está involucrada en la modulación del proceso reproductivo por la presencia de receptores y enzimas en los órganos

del aparato reproductor del hombre y de la mujer (90). Se describen receptores para VD (VDR) y enzimas, como la 1α hidroxilasa, en el hipotálamo e hipófisis, en las células de la granulosa, *cúmulus oophorus*, en las células epiteliales de las trompas de Falopio, en el endometrio (91).

La VD influiría en la reserva ovárica, la calidad ovocitaria, sobre la proteína ligadora de VD (VDBP), en la HAM y en la receptividad endometrial y algunos autores informan que las mujeres con niveles adecuados de VD tendrían tasas más altas de embarazo (92).

La evidencia acumulada de publicaciones científicas tanto en animales como en humanos sugiere un papel de la VD en la fisiología reproductiva femenina (93). Aunque se sabe poco sobre el mecanismo subyacente.

Analizaremos sumariamente algunos de las probables interacciones de la VD en la reproducción:

1- Reserva ovárica

La valoración de la cantidad y calidad ovocitaria es primordial para establecer el potencial reproductivo. Una mujer con reserva ovárica disminuida tendrá menores probabilidades de embarazo, y de respuesta a una estimulación ovárica en los casos de técnicas de reproducción asistida. Una baja reserva ovárica puede encontrarse en mujeres mayores de 35

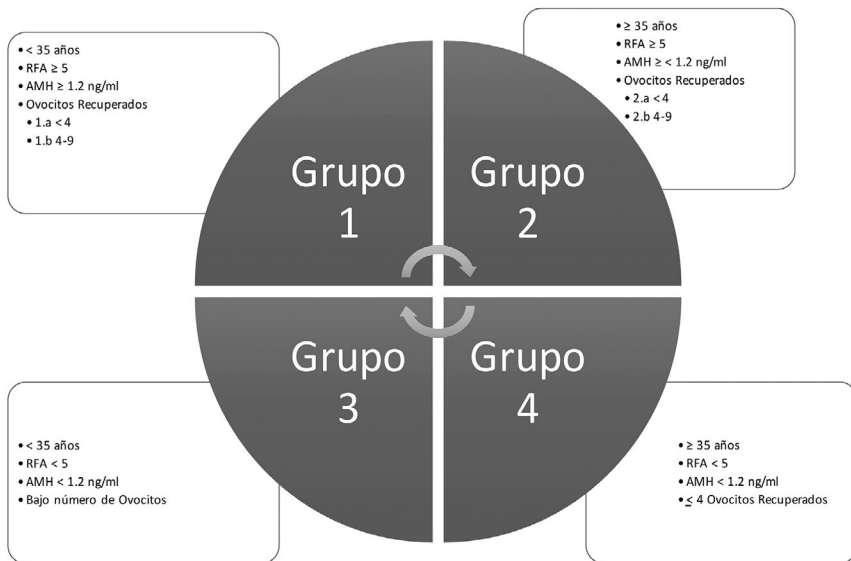
años con antecedentes familiares de menopausia precoz, antecedentes de cirugías ováricas, tratamiento de quimio o radioterapia, mala respuesta en intentos anteriores de estimulación ovárica, entre otros.

La evaluación de la reserva ovárica se realiza mediante el dosaje de

FSH y estradiol en el día 3 del ciclo, el conteo de folículos antrales por ecografía transvaginal y el dosaje HAM.

En el año 2016, se propusieron los criterios de Poseidon (94), para clasificar en 4 grupos la reserva ovárica de las pacientes FIG 5.

Figura 5.



La HAM es un biomarcador de las células de la granulosa de los folículos ováricos independiente de las gonadotropinas, que regula el desarrollo temprano de los folículos. Se mantiene relativamente estable durante el ciclo menstrual y es un marcador superior a otros de reserva ovárica la FSH o Inhibina (95) (96). Sin embargo, en algunas situaciones clínicas como en SOP, los niveles de

HAM pueden ser muy altos o bajos según en qué etapa del desarrollo folicular se evalúe (97).

Asistimos en este tiempo a un debate de gran controversia para determinar si la VD puede influenciar la foliculogénesis, evidenciada por los niveles de HAM. Fabris y col (98) analizaron una cohorte retrospectiva de 851 donantes de ovocitos jóvenes

sanas con ciclos menstruales regulares y no pudieron mostrar una correlación entre la VD biodisponible en suero y los niveles séricos de AMH.

Jukic y col (99)., examinó una cohorte de mujeres en edad reproductiva que estaban buscando embarazo y no encontró que la VD se correlacionara con AMH, FSH o inhibina-B. Sin embargo, hubo una tendencia a que una cantidad insuficiente de VD (<30 ng / ml) se asociara con una HAM baja (<0,7 ng / ml).

Drakopoulos y col. (100)., no encontraron ninguna asociación entre la VD y AMH como tampoco en el recuento de folículos antrales, en mujeres que realizaban su primer tratamiento de fertilidad. Las mujeres con deficiencia de VD (<20 ng / ml) o sin deficiencia de VD (≥ 20 ng / ml), tenían HAM plasmáticas similares.

Anteriormente, en este capítulo nos hemos referido a la relación de la HAM en mujeres con SOP. Por un lado, Bakeer y col (101), no encontraron una correlación significativa entre la VD y la HAM ni en el grupo de mujeres con SOP ni en el grupo de control. En contraste, Wong y col (102)., encontró que los niveles séricos de VD en mujeres con SOP se correlacionaron significativamente de manera positiva con HAM, la relación HAM / AFC y otros parámetros metabólicos y describieron que el nivel de VD era un predictor

independiente del nivel sérico de HAM en mujeres con SOP, pero no en mujeres que ovulaban normalmente.

En cuanto a la suplementación con VD Dennis y col (103)., mostraron el incremento de la VD y del HAM en el grupo tratado mientras que en el grupo placebo no hubo incremento de la HAM. Naderi y col (104)., observaron un incremento de la HAM después de 3 meses de tratamiento con 50.000 UI por semana y concluyo que existe en una correlación positiva entre VD y HAM.

Moridi y col (97)., también analizaron en seis cohortes de pacientes (tres con SOP y tres sin SOP), los niveles séricos de HAM basales en los grupos con SOP como era previsible fueron más altos (5,30 a 10,04 ng / ml) que en las pacientes sin SOP (0,39 y 4,48 ng / ml.) y observaron cambios opuestos significativos en los niveles séricos de HAM, luego de la suplementación con VD, en las pacientes con SOP disminuyó significativamente y por el contrario en las pacientes sin SOP aumentó significativamente.

Como es evidente las publicaciones arrojan resultados contradictorios, algunos autores encontraron una correlación positiva entre los niveles séricos de AMH y vitamina D, en tanto que otros informan resultados negativos.

2- Calidad ovocitaria

Un aspecto de singular relevancia es la calidad ovocitaria, y es claro que la edad de la mujer es determinante. Los criterios aceptados mayoritariamente, muestran que los 35 años son una frontera importante. Según varias investigaciones la relevancia del impacto de la VD sobre la calidad del ovocito podría evaluarse por la concentración de VD en líquido folicular (LF).

De acuerdo con las observaciones de Firouzabadi y col (105)., la concentración media de vitamina D fue mayor en LF que en plasma. Esto indicaría que el nivel de VD periférica es un indicador confiable de la disponibilidad de VD dentro del ovario. En estudios en animales de experimentación conducido por Xu y col (106)., afirman que la VD afecta la supervivencia y el crecimiento folicular. La dosis baja de VD promovió la supervivencia folicular pre-antrales, mientras que una dosis alta condujo a un mayor diámetro folicular. Sin embargo, concluyen los autores, que un mayor tamaño folicular no necesariamente corresponde a una mayor calidad del ovocito.

Özkan y col (107)., informaron una asociación positiva entre los niveles de VD en LF y los resultados de la FIV. Las mujeres con niveles más altos en LF tenían casi cuatro veces más probabilidades de lograr una

tasa de embarazo clínico en comparación con los pacientes con niveles más bajos.

Otros autores publican efectos exactamente contrarios: como Anifandis y col. (108), que indican una relación negativa entre el aumento de los niveles de VD de LF y los resultados de la FIV. Ellos comunican una disminución de las tasas de fertilización con altos niveles de VD en el LF, lo que muestra una asociación potencialmente negativa entre VD y la competencia de los ovocitos.

Al evaluar los niveles de VD en los folículos y observar el resultado de sus ovocitos correspondientes, el estudio de Cipiela y col (110)., demuestra que los niveles locales intrafoliculares de VD se correlacionan fuerte y negativamente con la calidad del ovocito. Con base en estas observaciones, los autores proponen que la concentración intrafolicular de VD puede considerarse como un marcador de la calidad de los ovocitos.

Aunque, por otro lado, estos mismos autores difunden que acciones locales, aún no definidas de la VD pueden contribuir a mejorar la capacidad de los ovocitos para ser fertilizados con éxito, desarrollarse hasta llegar a un embrión, e incrementar la probabilidad de embarazo en una población infértil que recurrieron a técnicas de fertilidad asistidas. Las posibles explicaciones para estos hallazgos pue-

den invocar la acción directa o indirecta de la VD en las vías implicadas en la regulación de la maduración de folículos y ovocitos (111) (112).

3- VDBP

La proteína fijadora de VD (VDBP) es una globulina sintetizada en el hígado, y la proteína principal a la que se unen los metabolitos de la VD para ser transportadas en el organismo (113).

La VDBP se la relacionó como un biomarcador potencial de los resultados perinatales adversos como: preeclampsia, diabetes gestacional y parto prematuro. La VD circula unida a la VDBP en un 85-90%, se une a la albúmina en un 10-15% y solo un 1% de la VD sérica total y se encuentra libre (114).

Además, la correcta evaluación de la VDBP es compleja porque es una proteína sérica altamente polimórfica, con tres alelos comunes y más de 120 variantes raras con diferentes afinidades de unión como expresa Bodnar y col (115).

Más recientemente, se propone la relación entre VDBP y la fertilidad, desde su rol de inmunomodulación. El estudio de Franasiak y col (116)., encontró concentraciones más bajas de VDBP en mujeres infértiles y podría constituirse en un biomarcador para las técnicas de reproducción asistida.

De hecho, Estes y col (117)., publican una mayor concentración de VDBP en el grupo exitoso en nacidos vivos después de una fertilización in vitro (FIV) comparado con el grupo que no tuvo resultados satisfactorios de FIV. Un tema importante es el de reconocer los polimorfismos genéticos en el gen VDBP que varían en los diferentes grupos étnicos.

En lo referente a mujeres con SOP, los estudios recientes publican que este grupo especial tiene niveles similares de VD disponible y libre, pero concentraciones más bajas de VD total y de VDBP con respecto al grupo control. En especial en las pacientes obesas (118) (119).

Otros autores (120) no encontraron diferencias en el VDBP entre las mujeres con SOP y sin SOP, por lo que opinan que la relación SOP-VDBP podría explicarse por la disfunción hepática y se necesitan más estudios para aclarar lo mecanismos subyacentes.

No existen muchas investigaciones sobre la relación entre VDBP y la endometriosis; sin embargo, algunos autores como (121) proponen a la VDBP como biomarcador para evaluar a las mujeres con endometriosis ya que los niveles urinarios de VDBP están elevados en mujeres con endometriosis.

Ferrero y col (122)., encontraron una reducción de una isoforma de la VDBP, la DBPE, en liquido peri-

toneal de pacientes con EDM y por otro lado esta misma variante tiene niveles más altos, también en el líquido peritoneal, en las mujeres con EDM tratadas con anticonceptivos orales.

Aunque, Cho (121) y Hou (123) opinan que la VDBP podría desempeñar un rol en la patogénesis de la EDM y tener potencial como biomarcador no invasivo de la enfermedad, su uso como herramienta de diagnóstico aún está limitado y se requieren más investigaciones para confirmar esta asociación (124).

Finalmente, un estudio reciente de Fabris y col (125), en la población de donantes de ovocitos, no mostró ninguna dependencia o asociación estadística entre los valores de VD total y VD biodisponible con respecto a la reserva ovárica. La respuesta a la estimulación ovárica, la calidad de los ovocitos en las donantes de óvulos o el embarazo en curso. Tasas después de la transferencia de embriones frescos en receptores de ovocitos

Sin dudas, la relación de la VDBP y la medicina reproductiva es un tema sumamente interesante para continuar investigando su rol como biomarcador reproductivo (126).

4- Receptividad endometrial

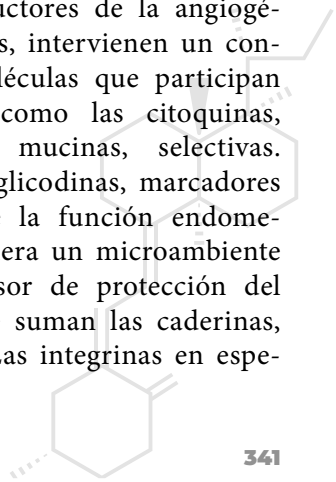
La implantación del embrión en el útero es un proceso extremadamente

complejo, y representa el aspecto más crítico del proceso reproductiva.

Una implantación exitosa depende de un blastocisto de buena calidad, un endometrio receptivo y de una sincronización completa de todos los factores. En este proceso intervienen las hormonas, la angiogénesis, la inmunología y sustancias reguladoras.

La implantación es una etapa donde la mujer debe reconocer un cuerpo extraño como el embrión, que tiene una dotación genética e inmunológica distinta, sin activar su sistema inmunológico. Como expresa Nancy Ashary y col (127), la implantación es una batalla que comprende tres pasos: identificación de un endometrio receptivo; superposición del blastocisto y finalmente la invasión del trofoblasto que culmina en la decidualización y la placentación.

El incremento de los estrógenos facilita la expresión de factores de crecimiento e induce la formación de receptores y las MMP y el VEGF son potentes inductores de la angiogénesis. Además, intervienen un conjunto de moléculas que participan activamente como las citoquinas, adipoquinas, mucinas, selectinas. También las glicodinas, marcadores confiables de la función endometrial, que genera un microambiente inmunosupresor de protección del embrión y se suman las caderinas, entre otras. Las integrinas en espe-



cial las $\alpha v \beta 3$ que marca la apertura ventana de implantación y las $\alpha 4 \beta 1$ que indican el cierre ventana de implantación (128).

En la patología de la implantación puede haber fallas en los mecanismos intrínsecos como se observa en la pérdida reiterada del embarazo: la placenta acreta, o fallas de implantación en los métodos de fertilidad asistida, o también patologías que presentan disminución de la tasa de implantación como el SOP o la endometriosis.

El HOXA es un factor que actúa sobre las células endometriales diferenciándolas en células deciduales específicas y como consecuencia mejora la receptividad del endometrio (129).

Cuando el HOXA tiene una expresión alterada, como en pacientes con SOP o abortos recurrentes, la implantación es disfuncional (130) (131).

La expresión aberrante del HOXA, como indican Zantatta (132) y Matsuzaki (133), en el endometrio ectópico podría ser una explicación de la endometriosis. El HOXA 10 estimula la producción de integrina $\alpha v \beta 3$ y esta molécula que como hemos mencionado abre la ventana de implantación se encuentra reducida en la endometriosis.

El estrógeno, la progesterona y la testosterona actúan a través de sus

receptores nucleares y regulan la expresión del gen HOXA 10 en el endometrio (134). Se han descrito receptores y enzimas para la VD en el endometrio (135) (136), regularía al HOXA 10 y estaría implicada en la implantación. La VD ejerce sus efectos mediante su receptor VDR y modula la expresión de muchos genes, entre ellos el gen del HOXA-10 (137).

En estudios de experimentación con animales de laboratorio, se estudiaron 4 grupos: un grupo con deficiencia de VD y otros tres grupos donde se administraron dosis equivalentes de 400, 4000 y 10 000 UI/día. Los resultados mostraron una mayor amplitud y frecuencia de la contractilidad uterina en el grupo con déficit de VD, en comparación con los grupos tratados con suplementación. La suplementación con VD restauró la competencia de los receptores de progesterona, reguló positivamente la respuesta del HOXA-10 mejorando la receptividad uterina y la decidualización endometrial, que se manifestó en un mayor número de implantaciones exitosas (138).

Teniendo en cuenta estas investigaciones, es evidente que la optimización de la receptividad endometrial es un objetivo para poder mejorar las tasas de éxito de la reproducción (139). La VD podría tener un papel fundamental en este tópico modulando el HOXA -10. Además, la VD

también regularía positivamente otras moléculas vinculadas como la osteopontina y la calbindina, que son fundamentales para la implantación embrionaria (140).

Vitamina D y reproducción asistida

Según las publicaciones de Lucas (141) y Gua (142), los resultados obtenidos respaldan la hipótesis de que la VD aumentó de la tasa de embarazo clínico y esto podría estar asociado con una implantación exitosa, la invasión temprana del trofoblasto y la deciduización del endometrio.

La publicación de Ozkan y col (143), fue una de las primeras en relacionar la VD con los resultados de FIV e informaron que las mujeres con suficiencia de VD tuvieron mayor tasa de embarazos e implantación en comparación con las mujeres con deficiencia de VD. El impacto beneficioso podría atribuirse a los efectos sobre el endometrio, y no sobre respuesta ovárica.

Además algunos autores, (144) opinan que en los efectos positivos deberían evaluarse los factores étnicos, ya que tuvieron resultados en la raza caucásica y no en las mujeres asiáticas.

Polyzos y col (145), informan que la HVD (<20 ng/ml) compromete el logro del embarazo en mujeres que

se someten a un embrión único del día 5 (etapa de blastocisto). Las tasas más bajas de embarazo clínico se atribuyeron a un efecto deletéreo de la deficiencia de VD sobre la receptividad endometrial.

Sin embargo, otros estudios como el estudio SUNDRO (146) que reclutó 630 mujeres que fueron divididas en dos grupos al azar, un grupo recibió 600.000 UI y otro grupo placebo y al analizar los resultados el embarazo clínico fue similar en ambos grupos, y concluyeron que la suplementación con VD no mejoró la tasa de embarazo clínico. Ni siquiera cuando analizaron los subgrupos teniendo en cuenta la edad, masa corporal, e indicación de la fertilización in vitro, no lograron identificar ninguna situación clínica que pudiera beneficiarse de la suplementación.

Además, el nivel de VD no se asoció con las tasas de embarazo clínico de mujeres sometidas a transferencia de embriones euploides (147), transferencia de embriones descongelados (148) ni con las tasas de embarazo clínico en ovodonación (149).

Finalmente, un metaanálisis no logró documentar ninguna correlación entre la HVD y las tasas de embarazo en mujeres tratadas con FIV (150).

La heterogeneidad entre los estudios antes mencionados y sus resultados contradictorios destacan la necesi-

dad de realizar más investigaciones para aclarar la asociación exacta entre el nivel de VD y el éxito en medicina reproductiva.

Fichera (151) y Chen (152) reconocen que la VD es importante y parece además de tener efectos en los procesos reproductivos en mujeres con SOP, endometriosis, miomas uterinos e insuficiencia ovárica prematura, también ser significativa en las técnicas de reproducción asistida, porque es capaz influir en la calidad de los ovocitos y en una adecuada preparación del endometrio para la implantación embrionaria. Aunque son enunciaciones prometedoras se requiere estudios para lograr resultados más concluyentes sobre el papel prometedor de la vitamina D en el manejo de la reproducción asistida femenina.

De acuerdo con la publicación de Voulgaris y col (153), las investigaciones sugieren que la suplementación VD podría tener efectos benéficos sobre la reproducción tanto en pacientes con SOP como con endometriosis, pero también sobre los resultados de las técnicas de baja y alta complejidad.

Los trabajos son heterogéneos y aún no se estableció claramente un consenso, pero los datos recientes relacionan firmemente que la VD está implicada la medicina reproductiva. Por lo que podría ser un recurso te-

rapéutico de mucho beneficio y económico, utilizado en combinación con los tratamientos específicos empleados para la infertilidad.

Sin embargo, se necesitan estudios prospectivos a gran escala y de alta calidad con un seguimiento más prolongado para determinar el papel exacto de la VD en el resultado de la FIV. Evaluando el número de ovocitos recuperados, el número y la calidad de los embriones formados, las tasas de embarazo clínico y las tasas de nacidos vivos y además determinar qué tipo de suplementación con VD es la más apropiada.

Cáncer de mama

El cáncer de mama (CM) es el tipo de cáncer más frecuente y la causa más común de muerte por cáncer en mujeres a nivel mundial y además de ser responsable de la mayor cantidad de años de vida perdidos en la mujer más que cualquier otro cáncer. (154) (155).

La incidencia está en aumento, pero el pronóstico de vida ha mejorado gracias la introducción de programas de detección temprana y protocolos de tratamiento estandarizados. La detección precoz y el acceso a tratamiento efectivo siguen siendo el alto desafío (156).

Entre los factores de riesgo para desarrollar cáncer de mama se in-

cluyen la obesidad, consumo de alcohol, antecedentes familiares de CM, exposición a radiación, antecedentes reproductivos y hormonales y consumo de tabaco. Sin embargo, alrededor de la mitad de los casos se desarrollan en mujeres sin factores de riesgo.

El CM es una enfermedad heterogénea, con diferentes subtipos moleculares y características biológicas para el que existen diversos enfoques terapéuticos.

La medicina de precisión ofrece la promesa de un tratamiento altamente individualizados, en el que cada paciente con CM recibe el diagnóstico y las terapias dirigidas más apropiados según el perfil genético del cáncer (157).

En otro capítulo de este libro, se ha desarrollado en extenso la relación entre la VD y las enfermedades oncológicas. En este apartado nos referiremos específicamente a la vinculación de la VD con el CM.

En primer lugar, el tejido mamario tiene receptores para VD, y la expresión de los receptores para VD (VDR) está regulada durante toda la vida reproductiva. Los agonistas de los VDR inhiben la proliferación inducida por los estrógenos. En animales de experimentación que no presentan expresión del VDR, muestran un desarrollo acelerado y una

apoptosis reducida lo que indicaría que el VDR regula la proliferación, diferenciación y apoptosis en el tejido mamario (158) (159).

En segundo lugar, se descubrió que las células epiteliales de la mama poseen el mismo sistema enzimático que el riñón y esto hace que la relación entre la VD y el CM sea biológicamente plausible (158).

Es posible que la VD desempeñe un papel en el control del crecimiento normal de las células mamarias, y tenga la capacidad de detener el crecimiento de células malignas (160).

Estudios experimentales, preclínicos han demostrado que la VD induce diferenciación y apoptosis e inhibe la proliferación celular y la angiogénesis en células mamarias normales y maligna.

En líneas celulares humanas derivadas de tejido mamario normal y en células de cáncer de mama, la VD interfiere en la diferenciación y apoptosis del ciclo celular

La VD puede actuar sobre el cáncer mediante varios mecanismos de acción, que se resumen en la FIG 6 (161).

Un metaanálisis mostró que los niveles circulantes de VD están inversamente correlacionados con el riesgo de cáncer de mama (162).

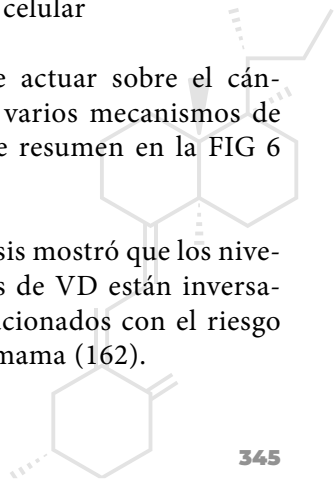
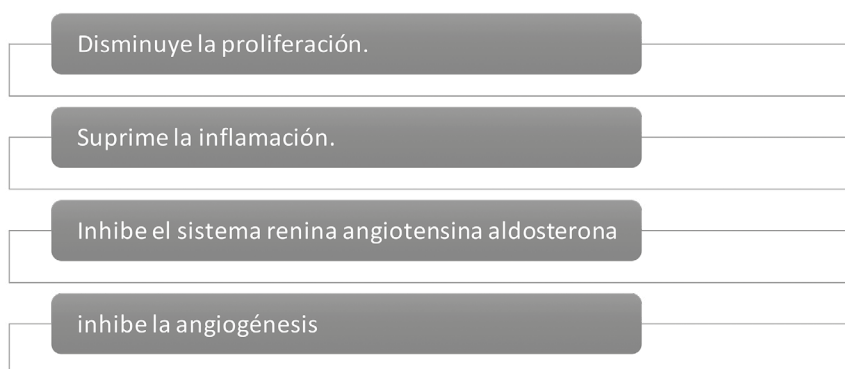


Figura 6.



Una reciente publicación de Rosso y col (163)., advierte la HVD es más frecuente en pacientes con CM y aún más prevalentes en las mujeres jóvenes y obesas, como es de esperar en este último caso. Por otro lado, que los tumores mamarios en mujeres con HVD, tenían características más agresivas y en su estudio se asociaban a los de tipo ductales, de mayor grado y con receptores estrogénicos negativos.

Romany Thabet y su grupo (164), además de considerar a la HVD como un factor de riesgo para CM, describen el impacto de la deficiencia de VD sobre los receptores hormonales, en especial los receptores estrogénicos y resalta la asociación entre HVD y los tumores triple negativos, que son mucho más agresivos y complicados para tratar.

Por otro lado, Viscanathan (165) y un gran grupo de colaboradores en su estudio sobre la VD y riesgo de

CM en un proyecto internacional con el estudio de 17 cohortes, no se encontró una incidencia mayor de CM invasivo en una amplia gama de concentraciones (8 a ≥ 40 ng/ml). Tomando en consideración las cifras de la IOM (166) para la deficiencia o suficiencia, el riesgo de CM no fue diferente en las mujeres estudiadas, incluso con niveles elevados de VD, el riesgo no cambió. Aunque, como indican los autores, las cohortes participantes diferían por geografía, demografía, estilo de vida y dieta, los resultados fueron generalmente similares en las 17 cohortes.

Por lo tanto, no respaldan la medición rutinaria VD o el tratamiento de niveles bajos de VD para la prevención del CM. Para este grupo de investigadores las asociaciones inversas sugestivas con el CM, tanto triple negativo como de subtipos con mal pronóstico, merecen una mayor investigación.

No obstante, varios estudios prospectivos analizados, observaron relaciones de la VD limitadas a subgrupos. Se han informado asociaciones inversas estadísticamente significativas entre la VD y el CM en mujeres más jóvenes (167), para el cáncer de mama premenopáusico (168), en usuarias de terapia hormonal en la menopausia (169), en mujeres más delgadas (170) y en latitudes más altas (171), mientras que asociaciones estadísticamente significativas se han informado en mujeres obesas (172).

Continuando con la discriminación por sub-grupos, en la menopausia ocurre frecuentemente el aumento de peso y se registran mayores índices de obesidad, lo que favorece un aumento de los estrógenos circulantes y conlleva un mayor riesgo de CM hormonodependiente. (173) (174).

La suplementación con VD puede reducir el riesgo de cáncer de mama en estas mujeres, ya que puede regular negativamente la expresión de los receptores de estrógeno (175).

Dado que, los medicamentos aprobados para el tratamiento de enfermedades o trastornos no relacionados con el cáncer son clínicamente seguros, eficaces y asequibles, se prestó considerable atención al tratamiento complementario con VD. El neratinib es un fármaco aprobado para prevenir la recidiva del CM en pacientes con receptores hormonales

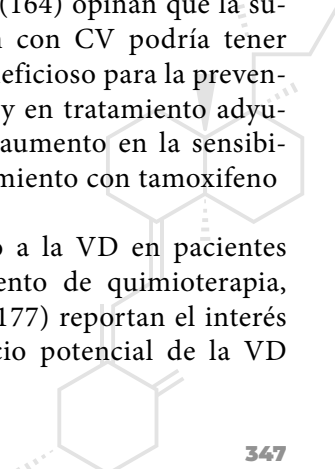
(+) y HER2 (factor de crecimiento epidérmico humano HER2), que terminaron al menos 1 año de tratamiento con trastuzumab después de la cirugía.

El neratinib bloquea el EGFR y la cinasa HER. En algunos tipos de cáncer, estos receptores son hiperactivos, lo que produce que las células proliferen y se dividan demasiado rápido. Al bloquear la acción de estas enzimas en particular, este medicamento puede retardar la proliferación de las células cancerosas.

En el reciente trabajo de Nagaraj y col. (176), el calcitriol había mostrado afinidades de unión significativas con cuatro receptores como el neratinib. El calcitriol sugerentemente reguló negativamente la viabilidad de las células SK-BR-3 de una manera dependiente de la dosis y mostró citotoxicidad como el neratinib y disminuyó la tasa de proliferación de células de CM.

En cuanto al tratamiento Romay Thabet y col (164) opinan que la suplementación con CV podría tener un efecto beneficioso para la prevención del CM y en tratamiento adyuvante por el aumento en la sensibilidad al tratamiento con tamoxifeno

Con respecto a la VD en pacientes bajo tratamiento de quimioterapia, Viala y col. (177) reportan el interés en el beneficio potencial de la VD



para mejorar los resultados terapéuticos. Este grupo informa que, la HVD se asoció con la imposibilidad de poder lograr una respuesta completa a la quimioterapia neoadyuvante para el CM. La HVD se definió como < 20 ng/ml y la respuesta completa se definió como ausencia de enfermedad invasiva residual en la mama y los ganglios linfáticos. La supervivencia se definió desde la fecha del diagnóstico hasta la fecha de recaída o la fecha de muerte.

Luego de analizar los resultados, concluyen que a HVD no se asoció significativamente con la supervivencia en la muestra general; sin embargo, se observó una tendencia en el CM triple negativo y en los subgrupos con receptor hormonal positivo y HER2. La deficiencia de vitamina D se asocia con la incapacidad de alcanzar la respuesta completa en pacientes con CM sometidas a quimioterapia neoadyuvante en estos grupos especiales.

Esta misma autora (178) en una publicación posterior y en relación con la quimioterapia y VD, refiere que la hipercalcemia es una anomalía frecuente en pacientes bajo QT, aunque generalmente asintomática. Por lo tanto, no debe considerarse a la hipercalcemia como una limitación para la suplementación con dosis altas de VD en esta población.

Zeichner y col. (179), examinaron su experiencia con pacientes con cáncer

de mama HER2 (+) no metastásico tratadas con trastuzumab. Dividieron a las pacientes en dos grupos: 134 pac. Recibieron suplementos de VD durante la quimioterapia neo-adyuvante y 112 pac. No recibieron suplementos. Las pacientes del grupo tratado tuvieron mejores los resultados a largo plazo y una mejor sobrevida libre de enfermedad

Madden y col (180)., investigaron la suplementación con VD después del diagnóstico de CM y mortalidad asociada. Identificaron mujeres de 50 a 80 años con antecedentes de CM invasivo en la base de datos del Registro Nacional de Cáncer de Irlanda (n = 5417) y la administración de VD después de confirmado el diagnóstico. Encontraron una reducción del 20 % en la mortalidad específica por CM en las usuarias de novo de VD en comparación con las no usuarias y la reducción fue mayor; del 49 % si la suplementación se inició dentro de los 6 meses posteriores al diagnóstico de CM.

Por lo tanto, la VD tiene el potencial como agente no tóxico y económico para mejorar la supervivencia en pacientes con cáncer de mama.

Los hallazgos respaldan la necesidad de realizar prospectivos, controlados, con un número considerable de pacientes, y con un tiempo prolongado de seguimiento que exploren el efecto de la suplementación con vi-

tamina D en la incidencia y supervivencia del cáncer de mama.

Hasta el momento la evidencia de la investigación epidemiológica, tanto los estudios observacionales como los ensayos clínicos, sobre el papel de la vitamina D en la prevención del cáncer de mama no ha sido concluyente. Aunque, los análisis de la bibliografía disponible generan expectativas positivas y se propone a la suplementación con VD como una estrategia sencilla, económica y potencialmente eficaz para la prevención y tratamiento co-adyuvante del CM.

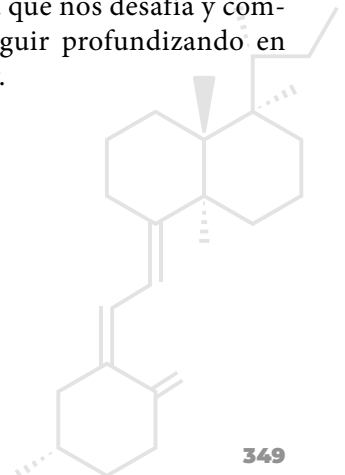
Algunas consideraciones finales

Sería posible el considerar a otras entidades ginecológicas y su relación con la VD, por ejemplo; la menarca precoz (181), el ciclo menstrual y dismenorrea (182). Es evidente que, después de recopilar la bibliografía disponible necesitamos continuar en el camino del conocimiento para dilucidar la verdadera relación entre la VD y su repercusión en las patologías ginecológicas. Hay trabajos que afirman la existencia de lazos y

hay otros que niegan, investigaciones que se inclinan hacia un lado u otro. Tenemos pocas evidencias y si muchas perspectivas.

Aunque permítanme una consideración, una constante que encontré en todas las publicaciones, es el tomar como suficiencia o insuficiencia a los criterios habitualmente válidos para las acciones óseas. En otras palabras, investigamos relación entre la VD y enfermedades ginecológicas como cáncer o medicina reproductiva, o SOP o miomas tomando como referencia a valores estudiados y consensuados para las acciones óseas. ¿No deberíamos tener una escala diferente para las llamadas acciones extra-óseas?

Podría ser que la falta de concordancia y los resultados dispares se se dispararían si se consideran otros niveles plasmáticos de VD para las acciones extraóseas. Las investigaciones futuras alcanzarían a dilucidar nuestras dudas. Este es el método de la ciencia, plantear nuevas hipótesis y confirmarlas o descartarlas. La VD una hormona que nos desafía y compromete a seguir profundizando en nuestro saber.



Referencias

1. Stewart E. A., Cookson C. L., Gandolfo R. A., Schulze-Rath R. Epidemiology of uterine fibroids: A systematic review. *BJOG Int. J. Obstetrics Gynaecol.* 2017;124 (10), 1501–1512. 10.1111/1471-0528.14640.
2. Marsh E. E., Al-Hendy A., Kappus D., Galitsky A., Stewart E. A., Kerulous M. Burden, prevalence, and treatment of uterine fibroids: A survey of US women. *J. women's health* 2018; 27 (11), 1359–1367.
3. Nirmala Duhan Advances in management of uterine myomas *Front Biosci (Elite Ed)*. 2013 Jan 1; 5 (1): 12–22.
4. Al-Hendy A, Diamond MP, El-Sohemy A, Halder SK. 1,25-Dihydroxyvitamin D3 Regulates Expression of Sex Steroid Receptors in Human Uterine Fibroid Cells. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2015; 100(4): E572–E82.
5. Halder SK, Osteen KG, Al-Hendy A. 1,25-dihydroxyvitamin d3 reduces extracellular matrix- associated protein expression in human uterine fibroid cells. *Biology of reproduction*. 2013; 89 (6): 150.
6. Anna Markowska , Paweł Kurzawa , Wiesława Bednarek , Anna Gryboś , Marcin Mardas , Monika Krzyżaniak , Jan Majewski , Janina Markowska , Marian Gryboś , Jakub Żurawski .Immunohistochemical Expression of Vitamin D Receptor in Uterine Fibroids. *Nutrients* 2022 Aug 17; 14 (16): 3371.
7. Yin H, Lo JH, Kim JY, Marsh EE, Kim JJ, Ghosh AK, Bulun S, Chakravarti D. Expression profiling of nuclear receptors identifies key roles of NR4A subfamily in uterine fibroids. *Molecular endocrinology*. 2013; 27(5): 726–40.
8. Inoue T, Kamiyama J, Sakai T. Sp1 and NF-Y synergistically mediate the effect of vitamin D(3) in the p27(Kip1) gene promoter that lacks vitamin D response elements. *The Journal of biological chemistry*. 1999; 274(45): 32309–17.
9. Wu G, Fan RS, Li W, Ko TC, Brattain MG. Modulation of cell cycle control by vitamin D3 and its analogue, EB1089, in human breast cancer cells. *Oncogene*. 1997; 15(13):1555–63.
10. Abigail Combs, Bhuchitra Singh , Elisabeth Nylander , Md Soriful Islam , Ha Vi Nguyen , Elissa Parra , Ameerah Bello , James Segars . A Systematic Review of Vitamin D and Fibroids: Pathophysiology, Prevention, and Treatment *Reprod Sci* 2022 Aug 12.
11. Ylikomi T, Laaksi I, Lou YR, Martikainen P, Miettinen S, Pennanen P, Purmonen S, Syvala H, Viononen A, Tuohimaa P. Antiproliferative action of vitamin D. *Vitamins and hormones*. 2002; 64: 357–406.
12. Halder SK, Goodwin JS, Al-Hendy A. 1,25- Dihydroxyvitamin D3 reduces TGF-beta3-induced fibrosis- related gene expression in human uterine leiomyoma cels. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011 Apr; 96 (4): E754–62.
13. Michał Ciebiera, Marta Włodarczyk, Magdalena Ciebiera , Kornelia Zare , Krzysztof Łukaszuk and Grzegorz Jakiel. Vitamin D and Uterine Fibroids—Review of the Literature and Novel Concepts *International Journal of Molecular Sciences* 2018 July.
14. Mantell DJ, Owens PE, Bundred NJ, Mawer EB, Canfield AE. 1 alpha,25-dihydroxyvitamin D(3) inhibits angiogenesis in vitro and in vivo. *Circulation research*. 2000; 87(3):214–20. [PubMed: 10926872].

15. Ross TK, Darwish HM, DeLuca HF. Molecular biology of vitamin D action. *Vitamins and hormones*. 1994; 49: 281–326.
16. Brakta S, Diamond JS, Al-Hendy A, Diamond MP, Halder SK. Role of vitamin D in uterine fibroid biology. *Fertil Steril*. 2015 Sep; 104 (3): 698-706.
17. Narvella Sefah , Sithembinkosi Ndebele, Lillian Prince , Elizabeth Korasare, Michael Agbleke , Annabella Nkansah , Humphrey Thompson , Ayman Al-Hendy , Andrews Akwasi Agbleke . Uterine fibroids - Causes, impact, treatment, and lens to the African perspective. *Front Pharmacol*. 2023 Jan 10; 13: 1045783.
18. Abigail Combs, Bhuchitra Singh , Elisabeth Nylander , Md Soriful Islam , Ha Vi Nguyen , Elissa Parra , Ameerah Bello , James Segars . A Systematic Review of Vitamin D and Fibroids: Pathophysiology, Prevention, and Treatment *Reprod Sci* 2022 Aug 12. doi: 10.1007/s43032-022-01011-z.
19. Baird DD, Hill MC, Schectman JM, Hollis BW. Vitamin d and the risk of uterine fibroids. *Epidemiology*. 2013 May;24(3):447-53.
20. Srivastava P, Gupta HP, Singhi S, Khanduri S, Rathore B. Evaluation of 25-hydroxy vitamin D3 levels in patients with a fibroid uterus. *J Obstet Gynaecol*. 2020 Jul; 40(5):710- 714.
21. Weijie Guo , Mengyuan Dai , Zhuoqing Zhong , San Zhu , Guidong Gong , Mei Chen , Junling Guo , Yaoyao Zhang .The association between vitamin D and uterine fibroids: A mendelian randomization study. *Front Genet* 2022 Sep 21;13:1013192.
22. Sabry M, Halder SK, Allah AS, Ros-hdy E, Rajaratnam V, Al-Hendy A. Serum vitamin D3 level inversely co-relates with uterine fibroid volume in different ethnic groups: a cross-sectional observational study. *Int j Womens Health*. 2013;5:93–100
23. Quaker E Harmon , Stacy A Patchel, Sheri Denslow, Frankie LaPorte, Tracy Cooper, Lauren A Wise, Ganesa Wegienka, Donna D Baird. Vitamin D and uterine fibroid growth, incidence, and loss: a prospective ultrasound study *Fertil Steril*. 2022 Dec;118(6):1127-1136.
24. Ciavattini A, Delli Carpini G, Serri M, Vignini A, Sabbatineli J, Tozzi A, Aggiusti A, Clemente N. Hypovitaminosis D and “small burden” uterine fibroids: Opportunity for a vitamin D supplementation. *Medicine (Baltimore)*. 2016 Dec; 95(52):e5698.
25. Hajhashemi M, Ansari M, Haghollahi F, Eslami B. The effect of vitamin D supplementation on the size of uterine leiomyoma in women with vitamin D deficiency. *Caspian J Intern Med*. 2019 Spring;10(2):125-131.
26. Tabrizian K., Shokouhinia R., Davari Tanha F et al. Effect of Two Different Doses of Vitamin D Supplementation on Uterine Myoma on South East Iranian Population: A Clinical Trial *J Family Reprod Health* 2021 Dec; 15(4): 248–251.
27. Selma Feldman & Sharon Oberfield. Polycystic Ovary Syndrome: Pathophysiology, Presentation, and Treatment With Emphasis on Adolescent Girls *Journal of the Endocrine Society*, Volume 3, Issue 8, August 2019.
28. Schuring AN, Schulte N, Sonntag B and Kiesel L Androgens and insulin--two key players in polycystic ovary syndrome. Recent concepts in the pathophysiology and genetics of polycystic ovary syndrome. *Gynak ol Geburtshilfliche Rundsch*2008; 48(1): 9–15.

29. Costello MF, Misso ML, Balen A, Boyle J, Devoto L, Garad RM, et al. A brief update on the evidence supporting the treatment of infertility in polycystic ovary syndrome. *Aust New Z J Obstet Gynaecol* (2019) 59(6):867–73. doi: 10.1111/ajo.13051.
30. Phy JL, Conover CA, Abbott DH, Zschunke MA, Walker DL, Session DR, et al. (2004) Insulin and messenger ribonucleic acid expression of insulin receptor isoforms in ovarian follicles from nonhirsute ovulatory women and polycystic ovary syndrome patients. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 89(7): 3561–3566 .
31. Diamanti-Kandarakis E Polycystic ovarian syndrome: pathophysiology, molecular aspects and clinical implications. *Expert Rev Mol Med.* 2008 Jan 30;10.
32. De Groot, P.C.M.; Dekkers, O.M.; Romijn, J.A.; Dieben, S.W.M.; Helmerhorst, F.M. PCOS, Coronary Heart Disease, Stroke and the Influence of Obesity: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Hum. Reprod. Update* 2011, 17, 495–500.
33. Sangaraju, S.L.; Yopez, D.; Grandes, X.A.; Talanki Manjunatha, R.; Habib, S. Cardio-Metabolic Disease and Polycystic Ovarian Syndrome (PCOS): A Narrative Review. *Cureus* 2022, 14.
34. Menichini D, Facchinetti F. Effects of vitamin d supplementation in women with polycystic ovary syndrome: a review. *Gynecol Endocrinol* (2020) 36(1):1–5. doi: 10.1080/09513590.2019.1625881.
35. Lerchbaum E, Obermayer-Pietsch B. Vitamin d and fertility: a systematic review. *Eur J Endocrinol* (2012) 166(5):765–78. doi: 10.1530/EJE-11-0984.
36. Wehr, E.; Pilz, S.; Schweighofer, N.; Giuliani, A.; Kopera, D.; Pieber, T.R.; Obermayer-Pietsch, B. Association of Hypovitaminosis D with Metabolic Disturbances in Polycystic Ovary Syndrome. *Eur. J. Endocrinol.* 2009, 161, 575–582.
37. Grzesiak, M. Vitamin D3 Action within the Ovary-an Updated Review. *Physiol. Res.* 2020, 69, 371–378.
38. Matthew Dapas , Frederick T J Lin , Girish N Nadkarni , Ryan Sisk , Richard S Legro , Margrit Urbanek , M Geoffrey Hayes , Andrea Dunaif Distinct subtypes of polycystic ovary syndrome with novel genetic associations: An unsupervised, phenotypic clustering analysis .*PLoS Med.* 2020 Jun 23; 17 (6): e1003132.
39. Azziz R, Carmina E, Dewailly D, Diamanti Kandaracus E, Escobar Morreale HF, Futterweitt W et al , Criteria for defining polycystic ovary syndrome as predominantly hyperandrogenic syndrome an Androgen Excess Society Guideline. *J. Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 4237-45.
40. Final Report National Institute of Health. Evidence-based Methodology Workshop on Polycystic Ovary Syndrome December 3–5, 2012.
41. Davis, E.M.; Peck, J.D.; Hansen, K.R.; Neas, B.R.; Craig, L.B. Associations between Vitamin D Levels and Polycystic Ovary Syndrome Phenotypes. *Minerva Endocrinol.* 2019, 44, 176–184.
42. Carmina E Fertility and Sterility 85(6):1582-1585 Jun, 2006 The Spectrum of Androgen Excess Disorders.
43. Rumaisa Rashid , Suhail Ahmad Mir, Ozaifa Kareem , Tabassum Ali, Rifat Ara , Anjum Malik , Fiza Amin , G N Bader Polycystic ovarian syndro-

- me-current pharmacotherapy and clinical implications Taiwan J Obstet Gynecol 2022 Jan; 61 (1): 40-50.
44. Karolina Pich , Jesika Rajewska , Kinga Kamińska , Marcelina Tchurzyk , Agata Szlaga , Patryk Sambak, Anna Blasiak, Malgorzata Grzesiak , Agnieszka Rak. Effect of Vitamin D3 on Chemerin and Adiponectin Levels in Uterus of Polycystic Ovary Cells 2023 Aug 8;12(16):2026.
 45. Maryam Seyyed Abootorabi , Parvin Ayremlou , Tahereh Behrooz-Lak , Sakineh Nourisaeidlou The effect of vitamin D supplementation on insulin resistance, visceral fat and adiponectin in vitamin D deficient women with polycystic ovary syndrome: a randomized placebo-controlled trial Gynecol Endocrinol . 2018 Jun; 34 (6): 489-494.
 46. Mohamad Irani , Zaher Merhi Role of vitamin D in ovarian physiology and its implication in reproduction: a systematic review Fertil Steril 2014 Aug; 102 (2): 460-468.e3.
 47. Shabnam Bakhshalizadeh , Fardin Amidi , Reza Shirazi , Maryam Shabani Nashtaei Vitamin D3 regulates steroidogenesis in granulosa cells through AMP-activated protein kinase (AMPK) activation in a mouse model of polycystic ovary syndrome Cell Biochem Funct 2018 Jun; 36 (4): 183-193.
 48. Alexandra E Butler, Abu Saleh Md Moin, Thozhukat Sathyapalan, Stephen L Atkin Vitamin D association with the renin angiotensin system in polycystic ovary syndrome J Steroid Biochem Mol Biol 2021 Nov;214:105965.
 49. Richard J Wood Vitamin D and adipogenesis: new molecular insights Nutr Rev. 2008 Jan; 66 (1): 40-6.
 50. Peivasteh Safarpour , Milad Daneshi-Maskooni , Mohammadreza Vafa , Mitra Nourbakhsh , Leila Janani , Mohsen Maddah , Fatemeh-Sadat Amiri, Fereshteh Mohammadi , Homa Sadeghi Vitamin D supplementation improves SIRT1, Irisin, and glucose indices in overweight or obese type 2 diabetic patients: a double-blind randomized placebo-controlled clinical trial BMC Fam Pract 2020 Feb 7; 21 (1): 26.
 51. Kılınc, S.; Atay, E.; Ceran, Ö.; Atay, Z. Evaluation of Vitamin D Status and Its Correlation with Gonadal Function in Children at Mini-Puberty. Clin. Endocrinol. (Oxf.) 2019, 90, 122–128.
 52. Escobar-Morreale HF, et al. The striking similarities in the metabolic associations of female androgen excess and male androgen deficiency. Human Reproduction 2014 : 29, 2083–2091.
 53. Cardoso R C, Puttabyatappa M., Padmanabhan V. Steroidogenic vs. Metabolic programming of reproductive neuroendocrine, ovarian, and metabolic dysfunctions Neuroendocrinology. 2015; 102 (3): 226–237.
 54. Hahn, S.; Haselhorst, U.; Tan, S.; Quadbeck, B.; Schmidt, M.; Roesler, S.; Kimmig, R.; Mann, K.; Janssen, O.E. Low Serum 25-Hydroxyvitamin D Concentrations Are Associated with Insulin Resistance and Obesity in Women with Polycystic Ovary Syndrome. Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes 2006, 114, 577–583.
 55. Lundqvist, J. Vitamin D as a Regulator of Steroidogenic Enzymes. F1000Research 2014, 3, 155.
 56. Mohammadi, M. Oxidative Stress and Polycystic Ovary Syndrome: A Brief Review. Int. J. Prev. Med. 2019, 10, 86.

57. Wimalawansa, S.J. Vitamin D Deficiency: Effects on Oxidative Stress, Epigenetics, Gene Regulation, and Aging. *Biology* 2019, 8, 30.
58. Morgante, G.; Massaro, M.G.; Scolare, V.; Cappelli, V.; Luddi, A.; Troia, L.; De Leo, V. Metformin Doses and Body Mass Index: Clinical Outcomes in Insulin Resistant Polycystic Ovary Syndrome Women. *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* 2020, 24, 8136–8142.
59. Maestro, B.; Molero, S.; Bajo, S.; Dávila, N.; Calle, C. Transcriptional Activation of the Human Insulin Receptor Gene by 1,25-Dihydroxyvitamin D(3). *Cell Biochem. Funct.* 2002, 20, 227–232.
60. Lerchbaum, E.; Rabe, T. Vitamin D and Female Fertility. *Curr. Opin. Obstet. Gynecol.* 2014, 26, 145–150
61. Maestro, B.; Dávila, N.; Carranza, M.C.; Calle, C. Identification of a Vitamin D Response Element in the Human Insulin Receptor Gene Promoter. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* 2003, 84, 223–230.
62. Ott, J.; Wattar, L.; Kurz, C.; Seemann, R.; Huber, J.C.; Mayerhofer, K.; Vytiska-Binstorfer, E. Parameters for Calcium Metabolism in Women with Polycystic Ovary Syndrome Who Undergo Clomiphene Citrate Stimulation: A Prospective Cohort Study. *Eur. J. Endocrinol.* 2012, 166, 897–902.
63. Giuseppe Morgante, Ilenia Darino, Amelia Spanò, Stefano Luisi, Alice Luddi, Paola Piomboni, Laura Governini, Vincenzo De Leo PCOS Pathophysiology and Vitamin D Deficiency: Biological Insights and Perspectives for Treatment *J Clin Med* 2022 Aug 2; 11 (15): 4509.
64. Yang Mu, Dan Cheng, Tai-Lang Yin, Jing Yang Vitamin D and Polycystic Ovary Syndrome: a Narrative Review *Reprod Sci* 2021 Aug; 28 (8): 2110–2117.
65. Chang, E.M.; Kim, Y.S.; Won, H.J.; Yoon, T.K.; Lee, W.S. Association between Sex Steroids, Ovarian Reserve, and Vitamin D Levels in Healthy Nonobese Women. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2014, 99, 2526–2532.
66. Lundqvist, J. Vitamin D as a Regulator of Steroidogenic Enzymes. *F1000Research* 2014, 3, 155.
67. Chang, E.M.; Kim, Y.S.; Won, H.J.; Yoon, T.K.; Lee, W.S. Association between Sex Steroids, Ovarian Reserve, and Vitamin D Levels in Healthy Nonobese Women. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2014, 99, 2526–2532.
68. Belenchia, A.M.; Tosh, A.K.; Hillman, L.S.; Peterson, C.A. Correcting Vitamin D Insufficiency Improves Insulin Sensitivity in Obese Adolescents: A Randomized Controlled Trial. *Am. J. Clin. Nutr.* 2013, 97, 774–781.
69. Irani, M.; Merhi, Z. Role of Vitamin D in Ovarian Physiology and Its Implication in Reproduction: A Systematic Review. *Fertil. Steril.* 2014, 102, 460–468.e3.
70. Bakhshalizadeh, S.; Amidi, F.; Alleyassin, A.; Soleimani, M.; Shirazi, R.; Shabani Nashtaei, M. Modulation of Steroidogenesis by Vitamin D3 in Granulosa Cells of the Mouse Model of Polycystic Ovarian Syndrome. *Syst. Biol. Reprod. Med.* 2017, 63, 150–161.
71. Yao, X.; Zhang, G.; Guo, Y.; Ei-Samahy, M.; Wang, S.; Wan, Y.; Han, L.; Liu, Z.; Wang, F.; Zhang, Y. Vitamin D Receptor Expression and Potential Role of Vitamin D on Cell Proliferation and Steroidogenesis in Goat Ovarian Granulosa Cells. *Theriogenology* 2017, 102, 162–173.

72. Maktabi, M.; Chamani, M.; Asemi, Z. The Effects of Vitamin D Supplementation on Metabolic Status of Patients with Polycystic Ovary Syndrome: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Horm. Metab. Res.* 2017, 49, 493–498.
73. Cihan Karadag, Tevfik Yoldemir , Dilek Gogas Yavuz Effects of vitamin D supplementation on insulin sensitivity and androgen levels in vitamin-D-deficient polycystic ovary syndrome patients *J Obstet Gynaecol Res* 2018 Feb;44(2):270-277.
74. Yang Mu., Dan Cheng., Tai-Lang Yin., Jing Yang Vitamin D and Polycystic Ovary Syndrome: a Narrative Review *Reprod Sci.* 2021 Aug; 28 (8): 2110-2117.
75. Ostadmohammadi, V.; Jamilian, M.; Bahmani, F.; Asemi, Z. Vitamin D and Probiotic Co-Supplementation Affects Mental Health, Hormonal, Inflammatory and Oxidative Stress Parameters in Women with Polycystic Ovary Syndrome. *J. Ovarian Res.* 2019, 12, 5.
76. Dehghani Firouzabadi, R.; Aflatoonian, A.; Modarresi, S.; Sekhavat, L.; MohammadTaheri, S. Therapeutic Effects of Calcium & Vitamin D Supplementation in Women with PCOS. *Complement. Ther. Clin. Pract.* 2012, 18, 85–88.
77. Dennis, N.A.; Houghton, L.A.; Jones, G.T.; van Rij, A.M.; Morgan, K.; McLennan, I.S. The Level of Serum Anti-Müllerian Hormone Correlates with Vitamin D Status in Men and Women but Not in Boys. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2012, 97, 2450–2455.
78. Chunkla He, Zhoumeng Lin, Sara Wagner Robb, and Amara E. Ezeamama Serum Vitamin D Levels and Polycystic Ovary syndrome: A Systematic Review and Meta-Analysis *Nutrients.* 2015 Jun; 7(6): 4555–4577.
79. Marian Szamatowicz . Assisted reproductive technology in reproductive medicine - possibilities and limitations *Ginekol Pol .* 2016;87(12):820-823.
80. Antoine J-M, Mandelbaum J. Initial Evaluation of the Infertile Couple. *Ref Modul Biomed Sci.* 2017;2:490-497. doi:10.1016/b978-0-12-801238-3.64962-0.
81. Diagnostic evaluation of the infertile female: a committee opinion. *Fertil Steril* 2015;103
82. Marshburn PB. Counseling and Diagnostic Evaluation for the Infertile Couple. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 2015; 42 (1): 1-14.
83. Meng Dong , Xiaoyan Xu , Yining Li, Yixian Wang , Zhuo Jin , Jichun Tan. Impact of infertility duration on female sexual health .*Reprod Biol Endocrinol.* 2021 Oct 9; 19 (1): 157.
84. Craig Niederberger, Antonio Pellicer, Jacques Cohen, David K Gardner, Gianpiero D Palermo, Claire L O'Neill, Stephen Chow, Zev Rosenwaks, Ana Cobo, et al .Forty years of IVF *Fertil Steril* 2018 Jul 15;110(2): 185-324.e5.
85. Iman Hajirasouliha , Olivier Elemento Precision medicine and artificial intelligence: overview and relevance to reproductive medicine. *Fertil Steril.* 2020 Nov;114(5):908-913.
86. Audrey J Gaskins , Jorge E Chavarro Diet and fertility: a review .*Am J Obstet Gynecol.* 2018 Apr; 218 (4): 379-389.
87. Terryl J Hartman , June L Fung , Pao Ying Hsiao , Wenyi Fan , Diane C Mitchell , Marlene B Goldman Die-

- tary Energy Density and Fertility: Results from the Lifestyle and Fertility Study *Curr Dev Nutr* . 2021 Apr 28; 5 (5): nzab075.
88. June L Fung , Terryl J Hartman , Rosemary L Schleicher , Marlene B Goldman Association of vitamin D intake and serum levels with fertility: results from the Lifestyle and Fertility Study *Fertil Steril* . 2017 Aug; 108 (2): 302-311.
 89. Andrés Díaz-López , Indira Paz-Grañiel, Ramón Alonso-Sanz, Carolina Marqués Baldero, César Mateos Gil, Victoria Arija Val. Vitamin D deficiency in primary health care users at risk in Spain *Nutr Hosp* . 2021 Oct 13; 38 (5): 1058-1067.
 90. Elisabeth Lerchbaum , Barbara Obermayer-Pietsch Vitamin D and fertility: a systematic review *Eur J Endocrinol*. 2012 May; 166 (5): 765-78.
 91. Giovanna Muscogiuri, Barbara Altieri, Cristina de Angelis, Stefano Palomba, Rosario Pivonello, Annamaria Colao, Francesco Orio Shedding new light on female fertility: The role of vitamin D *Rev Endocr Metab Disord*. 2017 Sep; 18 (3): 273-283.
 92. Samantha Simpson, Lubna Pal Vitamin D and infertility *Curr Opin Obstet Gynecol*. 2023 Aug 1; 35 (4): 300-305.
 93. Irani, M.; Merhi, Z. Role of vitamin D in ovarian physiology and its implication in reproduction: A systematic review. *Fertil. Steril*. 2014, 102, 460–468. e463.
 94. Poseidón Group (Patient-Oriented Strategies Encompassing Individualized Oocyte Number) Carlo Alviggi, Claus Y. Andersen, Klaus Buehler, Alessandro Conforti, Giuseppe De Placido, Sandro C. Esteves, Robert Fischer, and others Fertility and Sterility, Vol. 105, Issue 6, p1452– 1453 Published online: February 24, 2016.
 95. Tal,R.; Seifer D.B. Ovarian reserve testing: A user's guide. *Am. J. Obstet. Gynecol*. 2017, 217, 129–140.
 96. Tal, R.; Seifer, D.B. The role of AMH in assisted reproduction. In *The Ovary*, 3rd ed.; Leung, P.C.K., Adashi, E.Y., Eds.; Elsevier: London, UK, 2019; 403–414.
 97. Irene Moridi, Alice Chen, Oded Tal, Reshef Tal The Association between Vitamin D and Anti-Müllerian Hormone: A Systematic Review and Meta-Analysis *Nutrients* . 2020 May 28;12(6):1567.
 98. Fabris, A.; Pacheco, A.; Cruz, M.; Puente, J.M.; Fatemi, H.; Garcia-Velasco, J.A. Impact of circulating levels of total and bioavailable serum vitamin D on pregnancy rate in egg donation recipients. *Fertil. Steril*. 2014, 102, 1608–1612.
 99. Jukic, A.M.Z.; Baird, D.D.; Wilcox, A.J.; Weinberg, C.R.; Steiner, A.Z. 25-Hydroxyvitamin D (25(OH)D) and biomarkers of ovarian reserve. *Menopause* 2018, 25, 811–816.
 100. Drakopoulos, P; Van de Vijver, A.; Schutyser, V; Milatovic, S.; Anckaert, E.; Schiettecatte, J; Blockeel, C.; Camus, M.; Tournaye, H.; Polyzos, N.P. The effect of serum vitamin D levels on ovarian reserve markers: A prospective cross-sectional study. *Hum. Reprod*. 2017, 32, 208–214.
 101. Bakeer, E.; Radwan, R.; El Mandoury, A.; El Rahman, A.A.; Gad, M.; El Maksoud, S.A. Anti-müllerian hormone as a diagnostic marker in Egyptian Infertile polycystic ovary syndrome females: Correlations with vitamin D, total testosterone,

- dyslipidemia and anthropometric parameters. *J. Med. Biochem.* 2018, 37, 448–455.
102. Wong, H.Y.Q.; Li, H.W.R.; Lam, K.S.L.; Tam, S.; Shek, C.C.; Lee, C.Y.V.; Yeung, W.S.B.; Ho, P.C.; Ng, E.H.Y. Independent association of serum vitamin D with anti-Mullerian hormone levels in women with polycystic ovary syndrome. *Clin. Endocrinol.* 2018, 89, 634–641.
103. Dennis, N.A.; Houghton, L.A.; Pankhurst, M.W.; Harper, M.J.; McLennan, I.S. Acute Supplementation with High Dose Vitamin D3 Increases Serum Anti-Mullerian Hormone in Young Women. *Nutrients* 2017, 9, 719.
104. Naderi, Z.; Kashanian, M.; Chenari, L.; Sheikhansari, N. Evaluating the effects of administration of 25-hydroxyvitamin D supplement on serum anti-mullerian hormone (AMH) levels in infertile women. *Gynecol. Endocrinol. Off. J. Int. Soc. Gynecol. Endocrinol.* 2018, 34, 409–412.
105. Firouzabadi RD, Rahmani E, Rahsepar M, Firouzabadi MM. Value of follicular fluid vitamin D in predicting the pregnancy rate in an IVF program. *Arch Gynecol Obstet.* 2014; 289: 201–6.
106. Xu J, Ph D, Hennebold JD, Ph D, Seifer DB. Direct vitamin D3 actions on rhesus macaque follicles in three-dimensional culture: assessment of follicle survival, growth, steroid, and antimüllerian hormone production. *Fertil Steril.* 2016; 106: 1815–20.
107. Ozkan S, Jindal S, Greenesid K, Shu J, Zeitlian G, Hickmon C, et al. Replete vitamin D stores predict reproductive success following in vitro fertilization. *Fertil Steril.* 2010; 94: 1314–9.
108. Anifandis GM, Dafopoulos K, Messini CI, Chalvatzas N, Liakos N, Pournaras S, et al. Prognostic value of follicular fluid 25-OH vitamin D and glucose levels in the IVF outcome. *Reprod Biol Endocrinol.* 2010; 8: 91.
109. Aleyasin A, Hosseini MA, Mahdavi A, Safdarian L, Fallahi P, Mohajeri MR, et al. Predictive value of the level of vitamin D in follicular fluid on the outcome of assisted reproductive technology. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2011; 159: 132–7.
110. Przemysław Ciepela, Antoni J Dulęba, Ewelina Kowaleczko, Kornel Chelstowski, Rafał Kurzawa Vitamin D as a follicular marker of human oocyte quality and a serum marker of in vitro fertilization outcome *J Assist Reprod Genet* 2018 Jul; 35 (7): 1265-1276.
111. Wojtusik J, Johnson PA. Vitamin D regulates anti-Mullerian hormone expression in granulosa cells of the hen. *Biol Reprod.* 2012; 86: 91.
112. Merhi Z, Doswell A, Krebs K, Cipolla M. Vitamin D alters genes involved in follicular development and steroidogenesis in human cumulus granulosa cells. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014; 99: E1137–45.
113. Speeckaert, M.M.; Speeckaert, R.; van Geel, N.; Delanghe, J.R. Chapter one—Vitamin D binding protein: A multifunctional protein of clinical importance. In *Advances in Clinical Chemistry*; Makowski, G.S., Ed.; Elsevier: Amsterdam, The Netherlands, 2014; Volume 63, pp. 1–57.
114. Karras, S.N.; Koufakis, T.; Fakhoury, H.A.; Kotsa, K. Deconvoluting the biological roles of vitamin D-binding protein during pregnancy: A both clinical and theoretical challenge. *Front. Endocrinol.* 2018, 9, 259.

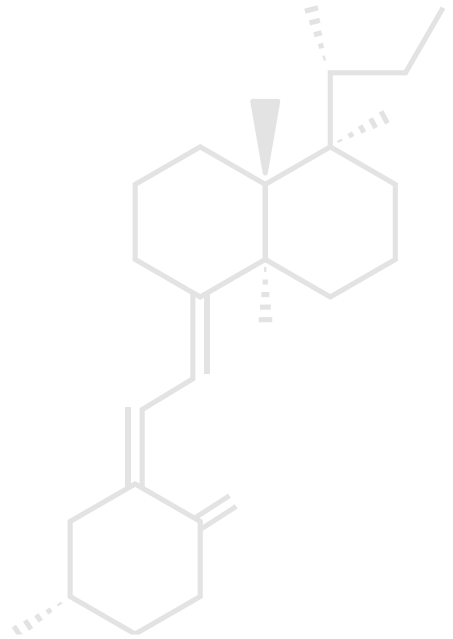
115. Bodnar, L.; Simhan, H.N.; Powers, R.W.; Frank, M.P.; Cooperstein, E.; Roberts, J.M. High prevalence of vitamin D insufficiency in Black and White pregnant women residing in the northern United States and their neonates. *J. Nutr.* 2007, 137, 447–452.
116. Franasiak, J.M.; Shapses, S.; Sun, W.; Wang, X. Vitamin D binding protein is lower in infertile patients compared to fertile controls: A case control study. *Fertil. Res. Pract.* 2017, 3, 14.
117. Estes, S. J.; Ye, B.; Qiu, W.; Cramer, D.; Hornstein, M. D.; Missmer, S.A. A proteomic analysis of IVF follicular fluid in women ≤ 32 years old. *Fertil. Steril.* 2009, 92, 1569–1578.
118. Naderpoor, N.; Shorakae, S.; Abell, S.K.; Mousa, A.; Joham, A.E.; Moran, L.J.; Stepto, N.; Spritzer, P.M.; Teede, H.J.; De Courten, B. Bioavailable and free 25-hydroxyvitamin D and vitamin D binding protein in polycystic ovary syndrome: Relationships with obesity and insulin resistance. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* 2018, 177, 209–215.
119. Kuliczowska-Plaksej, J.; Pasquali, R.; Milewicz, A.; Lwow, F.; Jedrzejuk, D.; Bolanowski, M. Serum vitamin D binding protein level associated with metabolic cardiovascular risk factors in women with the polycystic ovary syndrome. *Horm. Metab. Res.* 2018, 51, 54–61.
120. Jedrzejuk, D.; Kuliczowska-Plaksej, J.; Milewicz, A.; Wilczewska, K.; Namiesnik, J.; Rutkowska, A. Bisphenol-A levels are negatively correlated with serum vitamin D-binding protein and sex hormone-binding globulin levels in women with polycystic ovary syndrome: A pilot study. *Pol. Arch. Intern. Med.* 2019, 129, 133–136.
121. Cho, S.; Choi, Y.S.; Yim, S.Y.; Yang, H.I.; Jeon, Y.E.; Lee, K.E.; Kim, H.; Seo, S.K.; Lee, B.S. Urinary vitamin D-binding protein is elevated in patients with endometriosis. *Hum. Reprod.* 2011, 27, 515–522.
122. Ferrero, S.; Gillott, D.J.; Anserini, P.; Remorgida, V.; Price, K.M.; Ragni, N.; Grudzinskas, J.G. Vitamin D binding protein in endometriosis. *J. Soc. Gynecol. Investig.* 2005, 12, 272–277. [
123. Hou, H.; Zhang, J.; Chen, D.; Deng, F.; Morse, A.; Qiu, X.; He, P.; Lash, G. Altered decidual and placental catabolism of vitamin D may contribute to the aetiology of spontaneous miscarriage. *Placenta* 2020, 92, 1–8.
124. Liu, E.; Nisenblat, V.; Farquhar, C.; Fraser, I.; Bossuyt, P.M.; Johnson, N.; Hull, M.L.; Farquhar, C. Urinary biomarkers for the non-invasive diagnosis of endometriosis. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2015, 2015, 012019.
125. Fabris AM, Cruz M, Iglesias C, Pacheco A, Patel A, Patel J, Fatemi H, García-Velasco JA. Impact of vitamin D levels on ovarian reserve and ovarian response to ovarian stimulation in oocyte donors. *Reprod BioMed Online.* 2017;35:139–144.
126. Melinda Fernando, Stacey J Ellery, Clara Marquina, Siew Lim, Negar Naderpoor, Aya Mousa Vitamin D-Binding Protein in Pregnancy and Reproductive Health. *Nutrients.* 2020 May 20;12(5):1489.
127. Nancy Ashary , Abhishek Tiwari , Deepak Modi Embryo Implantation: War in Times of Love *Endocrinology.* 2018 Feb 1;159(2):1188–1198.
128. Wan-Tinn Teh , John McBain , Peter Rogers What is the contribution of

- embryo-endometrial asynchrony to implantation failure? *J Assist Reprod Genet.* 2016 Nov;33(11):1419-1430.
129. Sanjoy K Das Regional development of uterine decidualization: molecular signaling by Hoxa-10 *Mol Reprod Dev.* 2010 May;77(5):387-96.
 130. Kara M, Ozcan SS, Aran T, Kara O, Yilmaz N. Evaluation of endometrial receptivity by measuring HOXA-10, HOXA-11, and leukemia inhibitory factor expression in patients with polycystic ovary syndrome. *Gynecol Minim Invasive Ther.* 2019;8:118-22.
 131. Yang Y, Chen X, Saravelos SH, Liu Y, Huang J, Zhang J, Li TC. HOXA-10 and E-cadherin expression in the endometrium of women with recurrent implantation failure and recurrent miscarriage. *Fertil Steril.* 2017;107:136-43.
 132. Zanatta A, Rocha AM, Carvalho FM, Pereira RM, Taylor HS, Motta EL, et al. The role of the Hoxa10/HOXA10 gene in the etiology of endometriosis and its related infertility: A review. *J Assist Reprod Genet.* 2010;27:701-10.
 133. Matsuzaki S, Canis M, Darcha C, Pouly JL, Mage G. HOXA-10 expression in the mid-secretory endometrium of infertile patients with either endometriosis, uterine fibromas or unexplained infertility. *Hum Reprod.* 2009;24:3180-7.
 134. Daftary GS, Taylor HS. Endocrine regulation of HOX genes. *Endocr Rev.* 2006;27:331-55.
 135. Rudick B, Ingles S, Chung K, Stanczyk F, Paulson R, Bendikson K. Characterizing the influence of vitamin D levels on IVF outcomes. *Human Reprod.* 2012; 27: 3321-7.
 136. Chu J, Gallos L, Tobias A, Robinson L, Kirkman-Brown J, Dhillon-Smith R, et al. Vitamin D and assisted reproductive treatment outcome: A prospective cohort study. *Reprod Health.* 2019; 16: 106
 137. Du H, Daftary GS, Lalwani SI, Taylor HS. Direct regulation of HOXA10 by 1,25-(OH) 2D3 in human myelomonocytic cells and human endometrial stromal cells. *Mol Endocrinol.* 2005; 19: 2222-33.
 138. Hend Ashour, Sara Mahmoud Gamal Nermeen Bakr Sadek , Laila Ahmed Rashed , Rania Elsayed Hussein , Samaa Samir Kamar , Hayam Ateyya , Marwa Nagi Mehesen , Asmaa Mohammed ShamsEldeen Vitamin D Supplementation Improves Uterine Receptivity in a Rat Model of Vitamin D Deficiency: A Possible Role of HOXA-10/FKBP52 Axis *Front Physiol* 2021 Nov 25;12:744548.
 139. A S Shilpasree , Vinuta B Kulkarni , Praveenkumar Shetty , Anil Bargale , Mallikarjun Goni , Ajaykumar Oli , E Sarathkumar , Vidya S Patil , Rathnamala M Desai Induction of Endometrial HOXA 10 Gene Expression by Vitamin D and its Possible Influence on Reproductive Outcome of PCOS Patients Undergoing Ovulation Induction Procedure *Indian J Endocrinol Metab.* 2022 May-Jun; 26 (3): 252-258.
 140. Rudick BJ, Ingles SA, Chung K, Stanczyk FZ, Paulson RJ, Bendikson KA. Influence of vitamin D levels on in vitro fertilization outcomes in donor-recipient cycles. *Fertil Steril.* 2014; 101: 447-52.
 141. Lucas ES, Vrljicak P, Muter J, Dinizda-Costa MM, Brighton PJ, Kong CS, Lipecki J, Fishwick KJ, Odendaal J, Ewington LJ, Quenby S, Ott S, Brokens JJ. Recurrent pregnancy loss is

- associated with a pro-senescent decidual response during the peri-implantation window. *Commun Biol.* 2020; 3:37.
142. Guo J, Liu S, Wang P, Ren H, Li Y. Characterization of VDR and CYP27B1 expression in the endometrium during the menstrual cycle before embryo transfer: implications for endometrial receptivity. *Reprod Biol Endocrinol.* 2020; 18:24.
 143. Ozkan S, Jindal S, Greenesid K, Shu J, Zeitlian G, Hickmon C, et al, 2010 Replete vitamin D stores predict reproductive success following in vitro fertilization. *Fertil Steril* 94: 1314-1319.
 144. Rudick B, Ingles S, Chung K, Stanczyk F, Paulson R, Bendikson K, 2012 Characterizing the influence of vitamin D levels on IVF outcomes. *Hum Reprod* 27: 3321-3327.
 145. Polyzos NP, Anckaert E, Guzman L, et al, 2014 Vitamin D deficiency and pregnancy rates in women undergoing single embryo, blastocyst stage, transfer (SET) for IVF/ICSI. *Hum Reprod* 29: 2032-2040.
 146. Edgardo Somigliana, Verónica SaraisMarco Reschini , Stefania Ferrari , Sofia Makieva , Greta Chiara Cermisoni , Alessio Paffoni , Enrico Papaleo , Paola Vigano Single oral dose of vitamin D3 supplementation prior to in vitro fertilization and embryo transfer in normal weight women: the SUNDRO randomized controlled trial *Am J Obstet Gynecol* 2021 Sep; 225(3): 283. e1-283.e10.
 147. Franasiak JM, Molinaro TA, Dubell EK, et al, 2015 Vitamin D levels do not affect IVF outcomes following the transfer of euploid blastocysts. *Am J Obstet Gynecol* 212: 315.e1-6.
 148. van de Vijver A, Drakopoulos P, Van Landuyt L, et al, 2016 Vitamin D deficiency and pregnancy rates following frozen-thawed embryo transfer: a prospective cohort study. *Hum Reprod* 31: 1749-1754.
 149. Fabris A, Pacheco A, Cruz M, Puentes JM, Fatemi H, Garcia-Velasco JA, 2014 Impact of circulating levels of total and bioavailable serum vitamin D on pregnancy rate in egg donation recipients. *Fertil Steril* 102: 1608-1612
 150. Lv SS, Wang JY, Wang XQ, Wang Y, Xu Y, 2016 Serum vitamin D status and in vitro fertilization outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Arch Gynecol Obstet* 293: 1339-1345.
 151. Michele Fichera Michel Fichera, Péter Torok Jan Tesarik , Luigi Della Corte , Gianluca Rizzo , Simone Garzon , Annunziata Carlea , Silvia Di Angelo Antonio , Gabriella Zito , Marco Marzio Panella Vitamin D, reproductive disorders and assisted reproduction: evidences and perspectives *Int J Food Sci Nutr* 2020 May; 71 (3): 276-285.
 152. Yilu Chen , Xu Zhi Roles of Vitamin D in Reproductive Systems and Assisted Reproductive Technology *Endocrinology* 2020 Apr 1;161(4):bqaa023.
 153. Voulgaris N, Papanastasiou L, Piaditis G, Angelousi A, Kaltsas G, Mastorakos G, Kassi E. Vitamin D and aspects of female fertility. *Hormones (Athens).* 2017 Jan;16(1):5-21. doi: 10.14310/horm.2002.1715.
 154. Garland C, Garland F, Gorham E, Lipkin M, Newmark H, Mohr S, et al. The role of vitamin D in cancer prevention. *Am J Public Health* 2006; 96:252 e61.
 155. World Health Organization, International Agency for Research on Cancer. *Global Cancer Observatory.* 2021.

156. Negar Sarhangi, Shahrzad Hajjari, Se-yede Fatemeh Heydari, Maryam Ganjizadeh, Fatemeh Rouhollah, Mandana Hasanzad Mol Biol Rep. 2022 Oct;49(10):10023-10037. Breast cancer in the era of precision medicine
157. Elena Michaels, Rebeca Ortiz Worthington, Jennifer Rusiecki Breast Cancer: Risk Assessment, Screening, and Primary Prevention. Med Clin North Am. 2023 Mar; 107 (2): 271-284.
158. Miriam de La Puente-Yagüe, Maria A Cuadrado-Cenzual, María J Ciudad-Cabañas, Marta Hernández-Cabria, Luis Collado-Yurrita Vitamin D: And its role in breast cancer Kaohsiung J Med Sci 2018 Aug; 34 (8): 423-427.
159. Welsh J. Function of the vitamin D endocrine system in mammary gland and breast cancer. Mol Cell Endocrinol. 2017; 453: 88–95.
160. Wulaningsih W, Sagoo HK, Hamza M, Melvin J, Holmberg L, Garmo H, et al. Serum calcium and the risk of breast cancer: findings from the Swedish AMORIS study and a meta-analysis of prospective studies. Int J Mol Sci 2016; 17: 1487.
161. Feldman D, Krishnan AV, Swami S, Giovannucci E, Feldman BJ. The role of vitamin D in reducing cancer risk and progression. Nat Rev Cancer. 2014;14(5):342–57
162. Wang D, Velez de la Paz OI, Zhai JX, Liu DW. Serum 25-hydroxyvitamin D and breast cancer risk: a meta-analysis of prospective studies. Tumor Biol 2013; 34: 3509e17.
163. Christopher Rosso , Nicolas Fera , Nirosha J Murugan , Ioannis A Voutsadakis Vitamin D Levels in Newly Diagnosed Breast Cancer Patients according to Tumor Sub-Types J Diet Suppl. 2022 Nov 14; 1-13.
164. Romany H Thabet, Adel A Gomaa, Laila M Matalqah, Erin M Shalaby Vitamin D: an essential adjuvant therapeutic agent in breast cancer J Int Med Res. 2022 Jul; 50 (7): 3000605221113800.
165. Kala Visvanathan, Alison M. Mondul, Anne Zeleniuch-Jacquotte, Molin Wang, Mitchell H. Gail. Y col Circulating vitamin D and breast cancer risk: an international pooling project of 17 cohorts European Journal of Epidemiology 2023, 38; 11–29.
166. Ross AC, Manson JE, Abrams SA, et al. The 2011 report on dietary reference intakes for calcium and vitamin D from the Institute of Medicine: what clinicians need to know. J Clin Endocrinol Metab. 2011; 96 (1): 53–8.
167. Engel P, Fagherazzi G, Boutten A, et al. Serum 25(OH) vitamin D and risk of breast cancer: a nested case-control study from the French E3N cohort. Cancer Epidemiol Biomark Prev. 2010; 19 (9): 2341–50.
168. Coates AS, et al. Personalizing the treatment of women with early breast cancer: highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the Primary therapy of early breast cancer 2013. Ann Oncol. 2013; 24 (9): 2206–23.
169. Kuhn T, Kaaks R, Becker S, et al. Plasma 25-hydroxyvitamin D and the risk of breast cancer in the European prospective investigation into cancer and nutrition: a nested case-control study. Int J Cancer. 2013; 133 (7): 1689–700.
170. Deschasaux M, Souberbielle JC, Latino-Martel P, et al. Weight status and alcohol intake modify the association between vitamin D and breast cancer risk. J Nutr. 2016; 146 (3): 576–85.

171. McCullough ML, Stevens VL, Patel R, et al. Serum 25-hydroxyvitamin D concentrations and postmenopausal breast cancer risk: a nested case control study in the Cancer Prevention Study-II Nutrition Cohort. *Breast Cancer Res.* 2009;11(4).
172. Eliassen AH, Spiegelman D, Hollis BW, Horst RL, Willett WC, Hankinson SE. Plasma 25-hydroxyvitamin D and risk of breast cancer in the Nurses' Health Study II. *Breast Cancer Res.* 2011; 13(3): R50.
173. Eliassen AH, Colditz GA, Rosner B, Willett WC, Hankinson SE. Adult weight change and risk of postmenopausal breast cancer. *JAMA* 2006; 296: 193e201.
174. Stephenson GD, Rose DP. Breast cancer and obesity: an update. *Nutr Cancer* 2003;45: 1e16.
175. Krishnan AV, Swami S, Feldman D. Vitamin D and breast cancer: inhibition of estrogen synthesis and signaling. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2010; 121: 343e8.
176. Nagaraj BS, Krishnan Namboori, Krishna Swaroop Akey, Sathianarayanan Sankaran, Rajesh Kumar Raman, Jawahar Natarajan, Jubie Selvaraj Vitamin D analog calcitriol for breast cancer therapy; an integrated drug discovery approach *J Biomol Struct Dyn* 2023 Apr 13; 1-27.
177. Marie Viala, Akiko Chiba, Simon Thezenas, Laure Delmond, Pierre-Jean Lamy, Sarah L Mott, Mary C Schroeder, Alexandra Thomas, William Jacot Impact of vitamin D on pathological complete response and survival following neoadjuvant chemotherapy for breast cancer: a retrospective study *BMC Cancer* 2018 Jul 30; 18 (1): 770.
178. Marie Viala, Nelly Firmin, Célie Touraine, Stéphane Poudroux, Manon Metge, Lobna Rifai, Gilles Romieu, Hélène de Forges, Lise Roca, Séverine Guiu, Véronique D'Hondt, William Jacot Changes in vitamin D and calcium metabolism markers in patients undergoing adjuvant chemotherapy for breast cancer *BMC Cancer.* 2021 Jul 15; 21 (1): 815.
179. Simon B Zeichner, Tulay Koru-Sengul, Nikesh Shah, Qingyun Liu, Nathan J Markward, Alberto J Montero, Stefan Glück, Orlando Silva, Eugene R Ahn Improved clinical outcomes associated with vitamin D supplementation during adjuvant chemotherapy in patients with HER2+ nonmetastatic breast cancer *Clin Breast Cancer* 2015 Feb; 15 (1): e1-11.
180. J M Madden, L Murphy, L Zgaga, K Bennett De novo vitamin D supplement use post-diagnosis is associated with breast cancer survival *Breast Cancer Res Treat.* 2018 Nov; 172 (1): 179-190.
181. Valeria Calcaterra, Vittoria Carlotta Magenes, Veronica Maria Tagi, Roberta Grazi, Alice Bianchi, Hellas Cena, Gianvincenzo Zuccotti, Valentina Fabiano Association between Vitamin D Levels, Puberty Timing, and Age at Menarche *Children (Basel)* 2023 Jul 19; 10 (7): 1243.
182. Afsane Bahrami, Amir Avan, Hamid Reza Sadeghnia, Habibollah Esmaeili, Maryam Tayefi, Faezeh Ghasemi, Fatemeh Nejati Salehkhanian, Mahla Arabpour-Dahoue, Azam Rastgar-Moghadam, Gordon A Ferns, Hamidreza Bahrami-Taghanaki, Majid Ghayour-Mobarhan High dose vitamin D supplementation can improve menstrual problems, dysmenorrhea, and premenstrual syndrome in adolescents. *Gynecol Endocrinol.* 2018 Aug; 34 (8): 659-663.



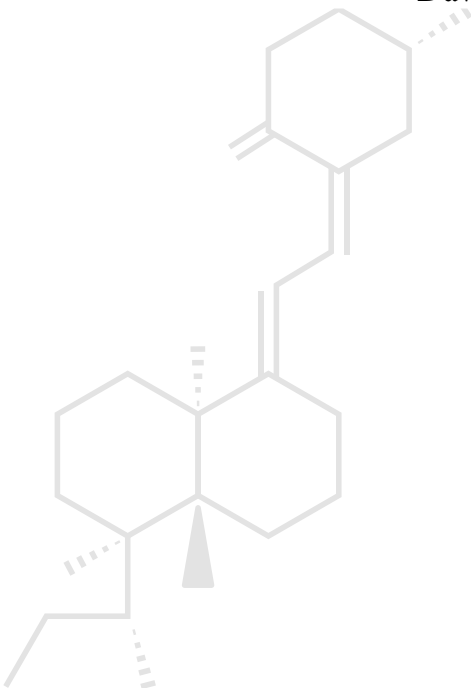
14. VITAMINA D EN OBSTETRICIA

Ana María Vásquez Moreno

Diana Mozo

Sergio Urbina

David Vásquez Awad



Ana María Vásquez Moreno
Diana Mozo
Sergio Urbina
David Vásquez Awad

*“Las vitaminas no son para
mantener a raya la muerte, son para
mantener a raya el deterioro”
Jeanne Moreau (Actriz francesa)*

Introducción

Las vitaminas (aminas de la vida) son compuestos orgánicos imprescindibles para que se lleven a cabo en el organismo procesos fisiológicos fundamentales. Se dividen en dos grupos: liposolubles (A, D, E y K) e hidrosolubles (todas las del complejo B y C) (1). Glissen, De Boot y Whistler fueron los primeros en constatar en el siglo XVIII que los niños de las ciudades del norte de Europa mostraban un retraso en el crecimiento y desarrollaban deformidades esqueléticas, denominándolo raquitismo (2).

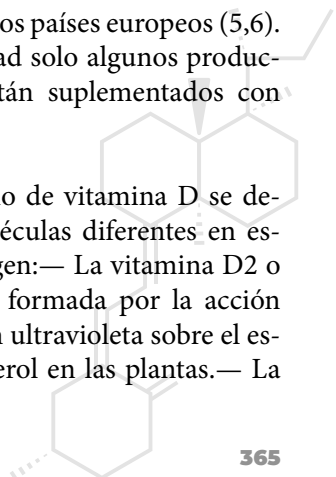
En 1822, Sniadecki fue el primero en atribuir el desarrollo de esta enfermedad en los niños a la falta de una adecuada exposición solar (3). En 1921,

McCollum identificó una sustancia presente en ciertas grasas que podía prevenir el raquitismo. Fue el descubrimiento de la cuarta vitamina y por eso se denomina vitamina D.

En 1922, Hess publicó que exponer diariamente durante meses a niños en el tejado de su Hospital en Nueva York era un tratamiento efectivo para el raquitismo (4). A partir de 1930, se suplementaron diversos alimentos en EE.UU. y también en Europa.

Tras la II Guerra Mundial este proceso no se monitorizó adecuadamente esto causó un brote de intoxicación por vitamina D en niños y jóvenes, lo que llevó a prohibir la suplementación con vitamina D de los alimentos lácteos en la mayoría de los países europeos (5,6). En la actualidad solo algunos productos lácteos están suplementados con vitamina D.

Con el término de vitamina D se definen dos moléculas diferentes en estructura y origen:— La vitamina D₂ o ergocalciferol, formada por la acción de la radiación ultravioleta sobre el esteroide ergosterol en las plantas.— La



vitamina D3 o colecalfiferol, formada en la piel a partir de la absorción de radiación ultravioleta por el 7-dehidrocolesterol. La vitamina D3 o colecalfiferol se genera en la piel de animales superiores por efecto de los rayos ultravioletas de la luz solar, a partir del 7-deshidrocolesterol (1).

Un proceso parecido ocurre en los vegetales, generándose vitamina D2 o ergocalciferol. Hay pocos alimentos ricos en vitamina D (huevos, algunos pescados marinos como la sardina, el atún y la caballa; leche, manteca, hongos) (1). Sea cual sea el origen de la vitamina D circulante (alimentario, cutáneo o farmacológico), durante su paso por hígado es hidroxilada en posición 25. La 25-hidroxivitamina D, 25OHD o calcidiol es el sustrato de la 1-alfa hidroxilasa, enzima normalmente operante en el parénquima renal, que lo convierte en 1-alfa,25-dihidroxivitamina D, calcitriol u “hormona D”, que es el metabolito activo.

Esta reacción resulta estimulada por la Hormona Paratiroidea (PTH), los estrógenos y la hipofosfatemia, entre otros factores, y resulta inhibida por su propio producto –el calcitriol–, la calcitonina, el fósforo y el factor de crecimiento fibroblástico 23 (FGF-23). El calcidiol se encuentra en suero en concentraciones del orden de ng/mL, mientras que el calcitriol está en cantidades de pg/mL. El metabolito que se usa para

evaluar el *status* de vitamina D corporal es el calcidiol, sobre todo porque aún en situación de hipovitaminosis severa, el nivel de calcitriol se mantiene dentro del rango normal, a expensas de un hiperparatiroidismo secundario. La vitamina D se almacena en los tejidos, sobre todo en hígado, músculos y grasa. Las personas que se exponen poco al sol, las de piel oscura y los obesos tienen mayor probabilidad de sufrir hipovitaminosis (1,7).

Más que una vitamina, la vitamina D constituye realmente una hormona que interviene en numerosos procesos fisiológicos. Hoy día se sabe que existen receptores de esta vitamina en toda la economía corporal que regulan aspectos del metabolismo fosfo-cálcico, la función neuromuscular, la inmunidad y el reconocimiento de células relacionadas con patología muscular y enfermedades autoinmunes. Por otra parte, las inconsistencias en los niveles de vitamina D y sus metabolitos activos pasaron de considerarse exclusivamente dentro del espectro de las enfermedades metabólicas óseas para analizarse en campos como la cardiología, oncología, inmunología y otras ramas de la medicina directamente relacionadas con el *continuum* salud-enfermedad (1,8 - 10).

Existe discrepancia en cuanto a los niveles que deben considerarse normales de vitamina D. Los autores han toma-

do los que recomienda el Consenso de expertos colombianos en vitamina D (8): normal un resultado por encima de 30 ng/mL, se considera deseable una medida por encima de 40 ng/ml, los niveles por encima de 150 ng/ mL se consideran tóxicos; se diagnostica insuficiencia si el resultado está por debajo de 30 ng/mL, se declara deficiencia con resultados por debajo de 20 ng/mL, se describe alto riesgo de osteomalacia y raquitismo con registros por debajo de 10 ng/mL.

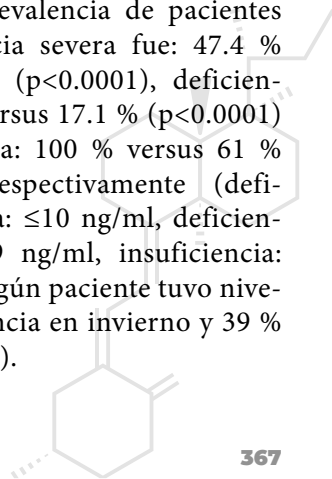
(Vale la pena anotar que en ciertos países utilizan la medición en nmol/L, con niveles de normalidad de 30 ng/mL que equivale a 75 nml/L (11). La conversión es sencilla: 1 ng/ml = 2,5 nmol/L).

Tanto en Colombia como en Latinoamérica y gran parte del mundo existe alta prevalencia de hipovitaminosis D, con una prevalencia hasta del 92 % en las poblaciones más afectadas (11). Diferentes estudios reportan el 61 %- 69,5 % de insuficiencia en población posmenopáusicas. Se documentan concentraciones plasmáticas entre 8-19 ng/mL en el 23,8 % de la población analizada, sin diferencia significativa entre hombres y mujeres. También se hace referencia a un nivel promedio de 26,7 ng/mL, el 55,1 % de las pacientes estudiadas presenta un registro insuficiente (20,1- 29 ng/mL) y el 16,6 %, deficiente (<20ng/mL)(1,8,12-14).

Niveles de vitamina D en el embarazo

El déficit de vitamina D en el embarazo reporta actualmente una prevalencia entre el 8 y el 70 % según la pigmentación de la piel y la exposición a la luz solar (15). En Argentina, se encontraron niveles en mujeres embarazadas de 6,3 ng/ml y 14,4 ng/ml, en Usuaia (ciudad muy austral) y Buenos Aires respectivamente (16). Otros estudios encuentran niveles siempre deficientes de vitamina D en embarazadas (alrededor de 20 ng/ml) (17-20) aunque ninguno tan bajo como en Usuahia (16).

Recientemente se publicó un estudio argentino que mostró alta prevalencia de déficit de vitamina D en embarazadas de alto riesgo (disfunción tiroidea, diabetes pregestacional, hipertensión inducida por el embarazo o diabetes gestacional), siendo distinto el comportamiento en invierno que en verano. Comparando los niveles de 25OHD en invierno versus verano, la prevalencia de pacientes con deficiencia severa fue: 47.4 % versus 2.5 % ($p < 0.0001$), deficiencia: 94.7 % versus 17.1 % ($p < 0.0001$) e insuficiencia: 100 % versus 61 % ($p = 0.001$), respectivamente (deficiencia severa: ≤ 10 ng/ml, deficiencia: 10.1-19.9 ng/ml, insuficiencia: 20-29.9). Ningún paciente tuvo niveles de suficiencia en invierno y 39 % en verano (21).



Un estudio entre mujeres árabes (Doha, Qatar), evidenció 48,4 % de incidencia de déficit de vitamina D entre 2 487 embarazadas (22). Otro estudio realizado en Toronto (Canadá) mostró, en población embarazada, tasas de prevalencia de déficit e insuficiencia de vitamina D (niveles inferiores a 30 ng/dl y 20 ng/dl respectivamente) de 31,5 % y 35,1 % respectivamente (23).

No hay duda entonces que el embarazo es un estado de alto riesgo de tener niveles inadecuados de vitamina D. Por otra parte, se ha postulado que los niveles de normalidad de 30 ng/dl en embarazadas es demasiado conservador y lo ideal es manejar normalidad por encima de 35-40 ng/dl (21), esto con el fin de garantizar niveles de al menos 50 nmol/L en el feto, teniendo en cuenta que solo el 60 - 80 % de la vitamina D materna pasa al feto a través de la circulación transplacentaria (11).

Ahora bien, como el embarazo es un estado fisiológico con alto riesgo de hipovitaminosis D, la pregunta a formular es: ¿Deben medirse “de rutina” los niveles de vitamina D a toda mujer embarazada? Teniendo en cuenta las condiciones socioeconómicas de algunos países, no se consideraría medir de rutina niveles de vitamina D, en función de que no se conoce por evidencia sólida si puede llegar a costo/efectivo; sin embargo, en razón de que la suplementación se indica de acuerdo a los niveles maternos de vitamina

D, dada la alta prevalencia de deficiencia de la misma en la población y su aparente asociación con múltiples enfermedades materno-perinatales, la realización de estudios encaminados a mostrar el costo/beneficio de la intervención pueda llegar a recomendar la realización de niveles de ella de forma rutinaria (11, 24).

Actualmente, teniendo en cuenta las recomendaciones de la Organización Mundial de la Salud (OMS) (25), y del Consenso colombiano (8), el cual este autor lideró. Se deben medir niveles preconcepcionales o prenatales a población en riesgo, esto es (1,8,10,25):

- Raquitismo.
- Osteomalacia.
- Osteoporosis.
- Enfermedad renal crónica.
- Falla hepática.
- Síndromes de malabsorción.
- Fibrosis quística.
- Enfermedad inflamatoria intestinal.
- Enfermedad de Crohn.
- Poscirugía bariátrica.
- Enteritis por radiación hiperparatiroidismo.
- Uso crónico (mayor a 3 meses) de los siguientes medicamentos: anticonvulsivos, glucocorticoides, medicaciones para HIV, antimicóticos, anticoagulantes, estatinas y colestiramina.
- Obesidad o delgadez (Índice de Masa Corporal (IMC) menor a 20 o mayor de 30).
- Trastornos de conducta alimentaria.
- Diabetes mellitus Tipo 2.

- Enfermedades granulomatosas.
- Fibromialgia.
- Historia de caídas frecuentes.

Impacto de la hipovitaminosis D en el embarazo

El impacto de la hipovitaminosis D en el embarazo ha sido estudiado, en la mayoría de los casos con estudios observacionales. Estudios controlados, aleatorizados, doble ciego, prospectivos y multicéntricos son difíciles de realizar y homogeneizar en población no embarazada y, por supuesto, con mayor razón en población embarazada. Existen situaciones patológicas propias del embarazo que han sido estudiadas por distintos grupos de investigadores y es en ellas donde se centrará este texto (26-30).

Hipertensión Inducida por el Embarazo, preeclampsia, eclampsia, (HIE)

Es una de las entidades donde más se ha investigado el papel de la vitamina D por la alta incidencia y gravedad de la enfermedad en nuestro subcontinente latinoamericano. Mayor incidencia de HIE se observa en mujeres con hipovitaminosis D. La preeclampsia es una endotelio-patía multisistémica asociada con mayor morbilidad y mortalidad materna y fetal. Se ha placentarios que la deficiencia de vitamina D interrumpe la invasión del trofoblasto extraveloso lo que afecta la placentación (17, 31).

El estudio árabe ya comentado, mostró incidencia de HIE de 19.8 % vs 11.4 % en embarazadas con niveles severamente deficitarios vs normales de vitamina D respectivamente ($p=0,031$); la deficiencia de vitamina D se mostró como un factor de riesgo para la aparición de HIE (OR 1.75, CI 1.16–2.58; $P = 0.010$) (22). Un estudio que incluyó maternas de 30 hospitales de Estados Unidos estudió gestantes con alto riesgo de desarrollar HIE; de ellas, las que tenían niveles de vitamina D menores a 30 ng/dl tenían 2,4 veces (95 % CI 1.0-5.6) mayor riesgo de desarrollar HIE temprana (antes de las 35 semanas de gestación), que aquellas que tenían niveles igual o mayores a 30 ng/dl, una vez que se controlaron los factores de confusión (32). Una revisión sistemática y metaanálisis (33) encontró que gestantes con niveles circulantes de 25 OH vitamina D menores a 50 nmol/l experimentaron riesgo incrementado de preeclampsia [Odds ratio (OR) 2.09 (95 % CI 1.50-2.90)]. Un estudio de cohorte que incluyó 3 129 mujeres de seis unidades de maternidad de Francia y Bélgica, dio como resultado una disminución estadísticamente significativa de incidencia de preeclampsia en mujeres con niveles de vitamina D mayor a 30 ng/ml (OR = 0,34; IC del 95 %: 0,13–0,86 (34). Una revisión sistemática muy completa hecha en Bucaramanga (Colombia) y publicada en 2018, encontró una relación inversa entre niveles de vitamina D y presencia de HIE, OR 0,57 95 % CI(0,51-0,65) (Fig. 1) (35).

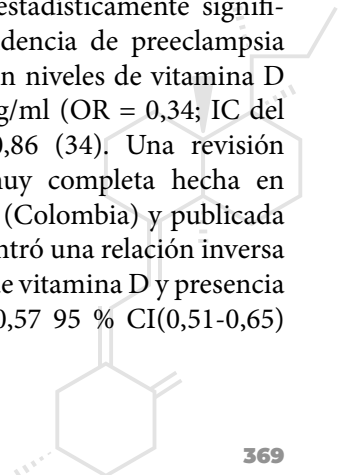
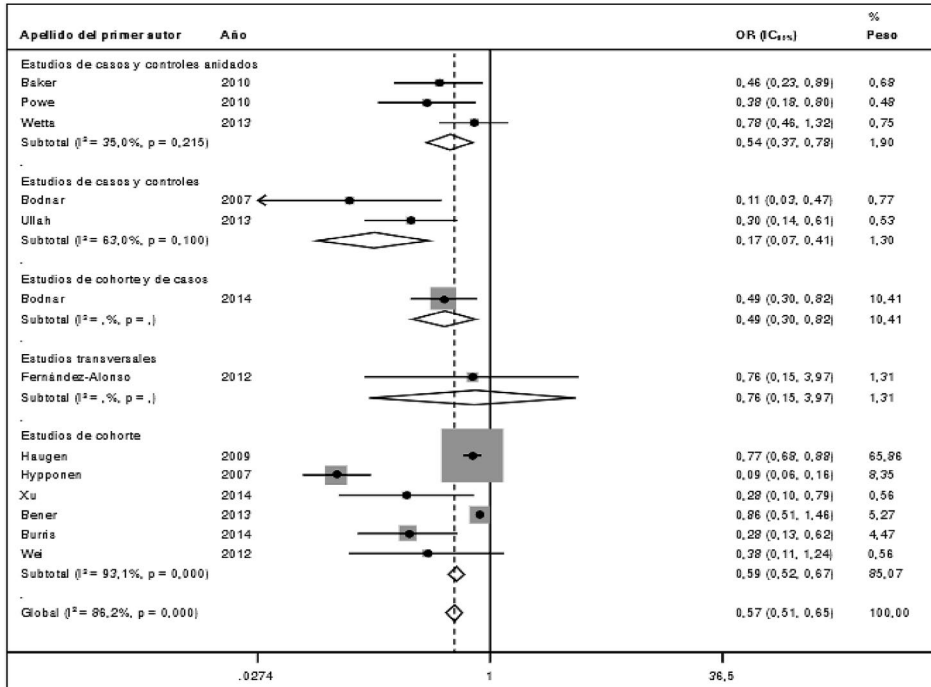


Figura 1.
Relación entre niveles de vitamina D y presencia de HIE.



Fuente: Serrano, N.G., Gamboa E., Dominguez, U. et al. *Biomédica*. 2018. 38:43-53

Recientemente se publicó una revisión sistemática que incluyó 22 estudios con 25 530 participantes donde se concluye que insuficiencia (20-30 ng/mL) o deficiencia (<20 ng/mL) de vitamina D en el embarazo temprano y medio se asoció con un mayor riesgo de preeclampsia, sugiriendo la posibilidad de que la suplencia de vitamina D pueda configurar una terapia modificadora del riesgo de preeclampsia en los embarazos tempranos y medios, aún con valores iguales o mayores a 30 ng/mL (17).

A pesar de algunas evidencias contradictorias basadas en estudios pe-

queños, los autores del presente texto recomiendan medir niveles séricos de vitamina D en gestantes que presentan alto riesgo de HIE y tratar los estados deficitarios.

Diabetes Mellitus Gestacional (DMG)

Otro de los cuadros clínicos en que se ha estudiado la relación entre su aparición y la hipovitaminosis D, es la DMG, teniendo en cuenta su alta prevalencia de hasta 7 - 10 % de los embarazos a nivel mundial (11). Sabido es que, en población no gestante, existe relación entre diabetes

mellitus, especialmente tipo II, e hipovitaminosis D, así como con síndrome metabólico (1,8), lo anterior explicado por la influencia de la vitamina D en el mantenimiento de los niveles normales de glucosa, por lo que la suplementación reduciría la progresión de patologías secundarias a resistencia a la insulina (11).

Un estudio de cohortes evaluó la relación entre niveles séricos de 25 OH vitamina D, medida al iniciar el segundo trimestre, y la aparición de DMG en el curso del embarazo. Quienes desarrollaron DMG tenían niveles más bajos de vitamina D 25[OH]D3 (23.9 vs. 26.7 ng/mL) comparadas con las que no desarrollaron DMG ($P < 0.05$) (36). Las conclusiones del estudio es que la deficiencia de vitamina D materna está asociada con riesgo elevado de DMG.

Recientemente se publicó un metaanálisis chino (37) evaluando la relación entre niveles de 25 OH vitamina D y riesgo de DMG, con base en datos de PubMed and CNKI. Se analizaron los niveles de vitamina D entre población saludable y con DMG, así como el coeficiente de correlación entre vitamina D y el modelo de homeostasis de *insulin resistance index* (HOMA-IR). Los resultados arrojaron niveles de vitamina D mucho más bajos entre población con DMG que población saludable (SMD = -0.71, 95 % CI: -0.91, -0.50). La deficiencia de vitamina D se asoció con mayor riesgo de DMG (OR =

1.15, 95 % CI: 1.07-1.23). La vitamina D se correlacionó negativamente con HOMA-IR ($r = -0.62$, 95 % CI: -0.85, -0.39). La conclusión del metaanálisis fue que el déficit de dicha vitamina se asocia con mayor riesgo de DMG.

Una publicación de 2015 no encontró diferencias estadísticamente significativas entre los valores medios de 25(OH)D de gestantes sanas (28,41 ng/mL) con respecto a las que sí desarrollaron DMG (28,42 ng/mL). Tampoco se encontró un aumento del riesgo de desarrollar DMG en las gestantes con valores de 25(OH)D en el rango de deficiencia frente a valores en el rango de insuficiencia o suficiencia, incluso ajustando el modelo con variables confusoras, coincidiendo con los resultados obtenidos con nuestras gestantes, tras el análisis multivariante. La prevalencia de DMG observada en su estudio fue del 5 % (38,39).

Los autores del presente texto recomiendan medir niveles de vitamina D en población gestante con riesgo de DMG y tratar los estados deficitarios.

Parto Prematuro (PP)

Uno de los más graves problemas de la Obstetricia, y más en los países en vías de desarrollo es el PP. Este suele ser consecuencia de un trabajo de Parto Prematuro o de una Ruptura Prematura de Membranas (RPM). Aunque la etiología del PP se considera multifactorial, existe algunos factores que

pueden predisponer a que esto ocurra, como sobredistensión uterina, gestación múltiple, HIE, hemorragia uterina, placenta previa, desprendimiento prematuro de placenta, infecciones e inflamaciones maternas y Retardo de Crecimiento Intrauterino (RCIU) (40). Se ha postulado que la vitamina D, por sus acciones inmunomoduladoras, antibacterianas y antiinflamatorias podría jugar un papel importante en la prevención del PP (41,42).

Una revisión sistemática de la literatura publicada en 2015 evaluó, al cabo de excluir múltiples estudios, 10 estudios observacionales con 10 098 participantes. Se encontró que las mujeres con niveles séricos de 25 OH vitamina D por debajo de 20 ng/mL tenían un riesgo incrementado de PP (odds ratio (OR) = 1.29, 95 % (CI): 1.16, 1.45) con baja heterogeneidad ($I^2 = 25 \%$, $p = 0.21$). Se concluyó que las mujeres gestantes con hipovitaminosis D tenían riesgo aumentado de PP (43).

Un metaanálisis (33) mostró significancia estadística al relacionar niveles bajos de vitamina D con incremento de riesgo de PP [OR 1.58 (1.08–2.31)]. También evidenció relación entre hipovitaminosis D y neonatos pequeños para la edad gestacional [OR 1.52 (1.08–2.15)]

Los autores del presente texto recomiendan medir niveles de vitamina D en población gestante con riesgo de PP y tratar los estados deficitarios.

Vaginosis Bacteriana (VB)

Sabido es que las propiedades inmunomoduladoras, antiinflamatorias y antibacterianas de la vitamina D conllevan a protección ante ciertas infecciones, por ejemplo, respiratorias (1,8-10). La VB es común en el embarazo (44) y se asocia con complicaciones perinatales como prematuridad, bajo peso al nacer y ruptura prematura de membranas (45, 46).

Un estudio de cohortes (47) evidenció que la presencia de VB se asociaba con niveles bajos de vitamina D (29.5 nmol/L; 95 % CI: 27.1, 32.0) al compararse con flora bacteriana vaginal normal (40.1 nmol/L; 95 % CI: 37.0, 43.5; $P < 0.001$). La presencia de VB disminuía a medida que aumentaban los niveles de vitamina D ($P < 0.001$). El 57 % de las mujeres con niveles séricos de 25(OH)D < 20 nmol/L tenían VB comparadas con el 23 % de mujeres con niveles por encima de 80 nmol/L. Hubo una asociación dosis-respuesta entre 25(OH)D y la prevalencia de VB.

Sabido es que la población afroamericana tiene mayor incidencia de VB. Un estudio reciente hecho en Estados Unidos entre población afroamericana mostró relación inversa entre niveles séricos de vitamina D y presencia de VB tanto en el primer como en el tercer trimestre del embarazo (48).

Los autores de este texto recomiendan medir niveles de 25 OH vitamina D a

gestantes en riesgo de sufrir vaginosis bacteriana y, en caso de presentar la enfermedad, tratar la vaginosis y suplementar con colecalciferol.

En cuanto al feto, vale la pena anotar textualmente lo expresado en una tesis de grado de la Universidad de Murcia (39): “Al ser la 25(OH)D el único metabolito que atraviesa la barrera placentaria para llegar al feto en desarrollo, las concentraciones plasmáticas de 25(OH)D fetales son completamente dependientes de las concentraciones maternas circulantes, por lo que un adecuado nivel de esta hormona va a garantizar la síntesis de la 1,25(OH)2D por el riñón fetal y asegurar un correcto desarrollo óseo del esqueleto fetal en el útero. Esto es debido a que la vitamina D favorece un adecuado aporte de Calcio y Fósforo al hueso en mineralización. También se ha constatado que la vitamina D va a influenciar la salud del niño en etapas tempranas e incluso en la edad adulta, no sólo previniendo deformidades óseas, ablandamiento de los huesos del cráneo y baja talla, sino también la fragilidad futura de los huesos, disfunción pulmonar, asma, infecciones del tracto respiratorio, esquizofrenia y Diabetes Mellitus tipo I” (39).

Restricción del Crecimiento Fetal (RCF)

Una entidad fuertemente relacionada con mortalidad perinatal y comorbilidades a corto y largo plazo (11, 49),

con una incidencia hasta del 20 % en países en vía de desarrollo (50).

Los estudios recientes proponen la influencia de la vitamina D en el flujo vascular fetal (49), la adecuada placentación y por lo tanto sobre el crecimiento fetal, dada la presencia de elementos placentarios involucrados en la activación de la vitamina D, que a su vez regula la expresión y secreción de gonadotropina coriónica humana en el sincitiotrofoblasto y aumenta la producción de esteroides placentarios (51).

Un estudio de cohorte realizado en Polonia y publicado en el 2022 que comparó pacientes con diagnóstico de RCF con suplementación de vitamina D de 2000 UI vs suplementación a dosis bajas de <500 UI o sin suplementación, mostró mejoría del peso estimado fetal en 59 gramos al seguimiento a la semana y de 141 gr a las dos semanas en las pacientes con suplementación de 2000 UI por lo que el estudio sugiere la relación de los niveles bajos de vitamina D materna con deficiencia en el crecimiento fetal (49). Otros estudios similares reportan igualmente una diferencia estadísticamente significativa de los niveles deficientes de vitamina D específicamente en fetos con RCF comparado con los fetos Pequeños para Edad Gestacional (PEG) (11).

En un estudio prospectivo reciente, los autores determinaron los niveles séri-

cos durante el embarazo y durante lactancia de 249 pacientes; 198 pacientes que cursaban con embarazo único y 51 pacientes que cursaban con embarazo gemelar, sin lograr determinar una clara asociación entre los niveles bajos y alteración en el peso fetal (52).

Otro estudio reciente también demuestra un hallazgo novedoso que parece explicar los mecanismos genéticos interesados en la relación entre el déficit de vitamina D y las alteraciones de la antropometría fetal, llegando hasta la Restricción del Crecimiento Fetal (RCIU) y tiene que ver con la detección de variaciones puntuales de la cadena del ADN (polimorfismo de nucleótido único) de la molécula de Vitamina D; sugiriendo que dichos polimorfismos en el compartimento materno se asocian al déficit de Vitamina D, en casos de RCIU (53).

Pese a lo anterior, es evidente la falta de ensayos aleatorios controlados y otros estudios adicionales de mayor peso estadístico que permitan asociar la deficiencia de vitamina D con la RCF, pero representan una inquietud respecto a su probable beneficio en la prevención de las alteraciones del crecimiento fetal.

Los autores del presente texto recomiendan medir niveles de vitamina D en población gestante con factores de riesgo o diagnóstico de RCF, con el fin de tratar los estados deficitarios.

Suplementación

La luz solar es una fuente importante de vitamina D y es suficiente en personas menores de 50 años, lo cual incluye –por supuesto– a las embarazadas (1,8). En el caso de las gestantes, es sabido que el sol puede ocasionar manchas en la piel, situación que es altamente probable en mujeres embarazadas. Por ello, los autores de este texto recomiendan suplementar con colecalciferol y no por medio de la luz solar. De hecho, se recomienda no exponerse a la luz solar y menos entre las 10 a.m. y las 4 p.m. (entrada perpendicular del rayo de sol) que es el horario recomendado en las no embarazadas. La suplementación debe hacerse con colecalciferol. No es adecuado el uso de calcitriol. No se ha demostrado toxicidad materna o fetal a las dosis recomendadas. Se han propuesto esquemas que oscilan entre 800 y 10 000 UI al día, sin riesgo de intoxicación. Los autores de este texto recomiendan las expuestas en el Consenso de expertos colombianos en vitamina D (8):

“Existen múltiples esquemas de dosificación dependiendo de grupo etario, sexo, raza y condición fisiológica o patológica del paciente. Para simplificar y hacer más práctica la formulación, el Consenso se permite recomendar los siguientes esquemas, aunque cada caso debe ser individualizado y cada esquema debe ser adaptado al entorno en que se la práctica clínica.

- *Suplementación: 1 000 UI/día.*
- *Insuficiencia: 1 000- 2 000 UI/día.*
- *Deficiencia: 2 000- 6 000 UI/día*

La dosis debe ser ajustada según la respuesta para lograr los niveles de 40 ng/mL. No debe superar el equivalente a 10 000 UI/día, salvo en circunstancias especiales o individuales. Si el paciente tiene obesidad (Índice de Masa Corporal (IMC) mayor de 30) se debe aumentar al doble la dosis recomendada (42). En Colombia, no existen presentaciones parenterales, solo orales, por dicha razón únicamente se hacen recomendaciones basadas en el suministro por la vía oral”.

El déficit de vitamina D en el embarazo se ha asociado con otras situaciones como anemia y aumento del índice de cesáreas, pero la evidencia es controvertida y menos contundente que en los ítems anteriormente anotados. El rigor científico, como siempre, debe primar no solo en los estudios y publicaciones sino también en el pensar y actuar de los médicos.

Conclusiones

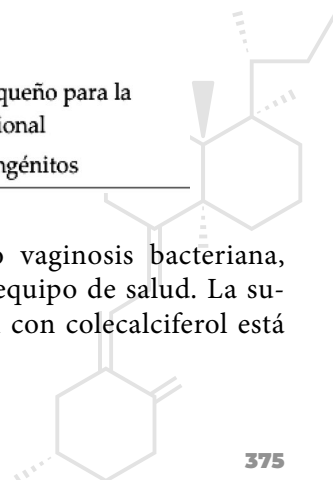
La hipovitaminosis D se ha relacionado con alteraciones en el embarazo que se resumen en la Tabla 1 (26,39):

Tabla 1.
Eventos maternos y perinatales relacionados con hipovitaminosis D

Eventos durante el Embarazo	Eventos Perinatales
Maternos	Maternos
HTA/Preeclampsia	Parto por cesárea
Diabetes Gestacional	Parto prematuro
Vaginosis bacteriana	
Salud ósea	
Neonatales	Neonatales
Desarrollo óseo	Talla baja
Crecimiento fetal restringido	Peso bajo
	Neonato pequeño para la edad gestacional
	Defectos congénitos

Evaluar niveles de 25 OH vitamina D en las gestantes que presenten riesgo de hipovitaminosis, o de padecer a futuro HIE, RCIU, DMG, parto

pretérmino o vaginosis bacteriana, es deber del equipo de salud. La suplementación con colecalciferol está indicada.



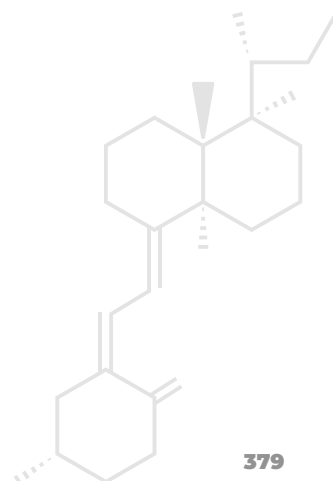
Referencias

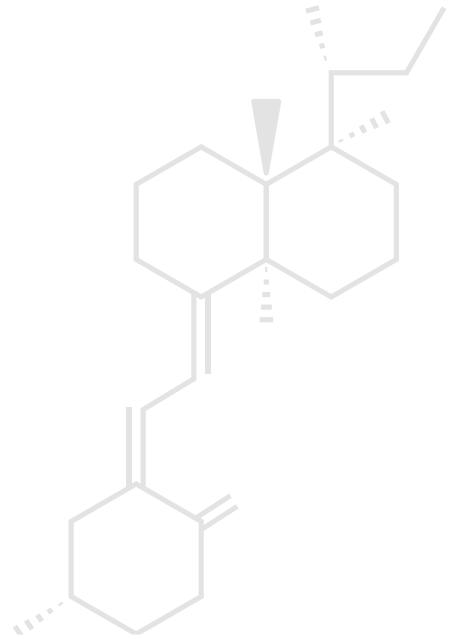
1. Vásquez-Awad D. Vitamina D y su importancia en la Salud Humana. *Medicina*. 2013;35 (3):214-226
2. Holick M. Vitamin D: A millennium perspective. *J Cell Biochem*. 2003;88(2):296—307. doi: 10.1002/jcb.10338.
3. Jerdrzej Sniadecki JS (1768-1838) on the cure of rickets. (1840) Cited by: W Mozolowski. *Nature*. 1939;143:121—4.
4. Hess A. The Prevention and Cure of Rickets by Sunlight. *Am J Public Health (NY)*. 1922;12(2):104—7. doi: 10.2105/ajph.12.2.104.
5. Bauer J, Freyberg R. Vitamin D intoxication with metastatic calcification. *J Am Med Assoc*. 1946;130:1208—15.
6. Romaní de Gabriel J. [Vitamin D.] *Actas Dermosifiliogr*. 2010;101(9):739—41
7. Sánchez Ariel. Citado en “Osteoporosis: enfoque clínico y tratamiento”, Vásquez Awad D, Guzmán R. Pág. 496-527. Editorial Kimpres 2012
8. Vásquez-Awad D, Cano-Gutiérrez C, Gómez-Ortiz A et al. Vitamina D. *Consenso colombiano de expertos. Med*. 2017;39(2):140-157 •
9. Iglesias A. *Historia de la Vitamina D*. 1a Ed. Barranquilla: Universidad Simón Bolívar; 2008.
10. Holick MF. Vitamin D: Photobiology, metabolism, mechanism of action, and clinical applications. *Primer on the Metabolic Bone Diseases and Disorders of Mineral Metabolism*. Washington: American society of Bone and Mineral Research: 2003:129-137.
11. Vestergaard, A. L., Christensen, M., Andreasen, M. F., Larsen, A., & Bor, P. Vitamin D in pregnancy (GRAVITD) - a randomised controlled trial identifying associations and mechanisms linking maternal Vitamin D deficiency to placental dysfunction and adverse pregnancy outcomes - study protocol. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2023;23(1):177. doi.org/10.1186/s12884-023-05484-x
12. Guzmán-Moreno RA, Piñeros LG, Teheran A, Flechas J, Mejía M. Hypovitaminosis D and calcium intake of adult population in Bogota. (DICA-VITD). *Ann Rheum Dis*. 2016;75 (2).
13. Hormaza MP, Cuesta D, Martínez LM, Massaro MM, Campo MN, Vélez MP et al. Niveles séricos de 25 hidroxivitamina D en mujeres no menopáusicas, menopáusicas y posmenopáusicas. *Rev Colomb Obstet Ginecol*. 2011;62(3):231-236. Recuperado de: http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-74342011000300003
14. Molina JF, Molina J, Escobar JA, Betancur JF, Giraldo A. Niveles de 25 hidroxivitamina D y su correlación clínica con diferentes variables metabólicas y cardiovasculares en una población de mujeres posmenopáusicas. *Acta Med Colomb*. 2011;36(1):18-23. Recuperado de: http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0120-24482011000100004
15. Hu K-L, Zhang C-X, Chen P, Zhang, D. & Hunt S. Vitamin D Levels in Early and Middle Pregnancy and Preeclampsia, a Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutrients*. 2022;14(5):999. doi:10.3390/nu14050999
16. Oliveri MB, Mautalen CA, Alonso A, et al. Estado nutricional de vitamina D en madres y neonatos de Ushuahia y Buenos aires. *Medicina (B Aires)*. 1993;53(4):315-20
17. Nicolaidou P, Hatzistamatiou Z, Papadopoulou A et al. Low vitamin D status in mother-newborn pairs in Greece. *Calcif Tissue Int*. 2006;78(6):337-42. doi: 10.1007/s00223-006-0007-5.
18. Bowyer L, Catling-Paull C, Diamond T, et al. Vitamin D, PTH and calcium

- levels in pregnant women and their neonates. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2009;70(3):372-7.
19. Kazemi A, Sharifi F, Jafari N, et al. High prevalence of vitamin D deficiency among pregnant women and their newborns in an Iranian population. *J Womens Health (Larchmt)*. 2009;18(6):835-9.
 20. Johnson DD, Wagner CL, Husley TC, et al. Vitamin D deficiency and insufficiency is common during pregnancy. *Am J Perinatol*. 2011;28(1):7-12
 21. C 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):27-32
 22. Bener A, Al-Hamaq A, Najah M Saleh N. Association Between Vitamin D Insufficiency and Adverse Pregnancy Outcome: Global Comparisons. *Int J Womens Health*. 2013 Sep 4;5:523-31. doi: 10.2147/IJWH.S51403.
 23. Kramer C, Chang Y, Swaminathan B, et al. The Persistence of Maternal Vitamin D Deficiency and Insufficiency During Pregnancy and Lactation Irrespective of Season and Supplementation. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2016 May;84(5):680-6. doi: 10.1111/cen.12989.
 24. Palmrich, P. et al. . Longitudinal Assessment of Serum 25-Hydroxyvitamin D Levels during Pregnancy and Postpartum—Are the Current Recommendations for Supplementation Sufficient? *Nutrients*. 2023;15(2):339. doi:10.3390/nu15020339
 25. World Health Organization. WHO recommendations on antenatal care for a positive pregnancy experience. Geneva. WHO:2016;152. Recuperado de: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28079998/>
 26. Thorne-Lyman A, Fawzi WW. Vitamin D during pregnancy and maternal, neonatal and infant health outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Pediatr Perinat Epidemiol*. 2012;26(Supl 1):75- 9.
 27. Aghajafari F, Nagulesapillai T, et al. Association between maternal serum 25-hydroxyvitamin D level and pregnancy and neonatal outcomes. *BMJ*. 2013;346:f1169. doi: 10.1136/bmj.f1169.
 28. De-Regil LM, Palacios C, Lombardo LK, Peña-Rosas JP. Vitamin D supplementation for women during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012; (2). doi: 10.1002/14651858.CD008873.pub3.
 29. Benachi A, Cordier AG, Courbebaïsse M, Souberbielle JC. Vitamin D and Pregnancy. *Presse Med*. 2013;42(10):1377- 1382.
 30. Pérez-López FR, Pasupuleti V, Mezones E, Benites VA, Thota P, Deshpande A, et al. Effect of Vit D Supplementation during Pregnancy on Maternal and Neonatal Outcomes: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized controlled trials. *Fertil Steril*. 2015;103(5):1278-1288
 31. Chan, S. Y. et al. (2015). Vitamin D promotes human extravillous trophoblast invasion in vitro. *Placenta*. 36(4):403–409. doi:10.1016/j.placenta.2014.12.021
 32. Gernand AD, Simhan HN, Baca KM et al. Vitamin D, Pre-Eclampsia, and Preterm Birth Among Pregnancies at High Risk for Pre-Eclampsia: An Analysis of Data from a Low-Dose Aspirin Trial. *BJOG* 2017 Nov;124(12):1874-1882. doi: 10.1111/1471-0528.14372. Epub 2016 Oct 5.
 33. Shu-Qin Wei, Hui-Ping Qi, Zhong-Cheng Luo, William D Fraser J Maternal vitamin D status and adverse

- pregnancy outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Matern Fetal Neonatal Med* 2013 Jun;26(9):889-99.
34. Vivanti A, Monier I, Salakos E, Elie C, Tsatsaris V, Senat MV, Jani J, Jouannic JM, Winer N, Zeitlin J, Mougneaud C, Souberbielle JC, Courbebaisse M, Benachi A. Vitamin D and pregnancy outcomes: Overall results of the FEPED study, *J Gynecol Obstet Hum Reprod* 2020; 49(8):101883. doi: 10.1016/j.jogoh.2020.101883
 35. Serrano-Díaz NC, Gamboa-Delgado EM, Domínguez-Urrego CL, Vesga-Varela AL, Serrano-Gómez SE, Quintero-Lesmes DC. Vitamina D y riesgo de preeclampsia: revisión sistemática y metaanálisis. *Biomédica* 2018;38:43-53. doi.org/10.7705/biomedica.v38i0.368
 36. Arnold D, Enquobahrie D, Qiu C, Huang J, Grote N, VanderStoep A, Williams M. Early pregnancy maternal vitamin D concentrations and risk of gestational diabetes mellitus. *Paediatr Perinat Epidemiol*. 2015 May;29(3):200-10. doi: 10.1111/ppe.12182.
 37. Wang L, Zhang C, Song Y, and Zhang Z. Serum vitamin D deficiency and risk of gestational diabetes mellitus: a meta-analysis. *Arch Med Sci*. 2020;16(4):742-751.
 38. Rodríguez A, García-Esteban R, Basterretxea M, Lertxundi A, Rodríguez-Bernal C, Iñiguez C, et al. Associations of maternal circulating 25-hydroxyvitamin D3 concentration with pregnancy and birth outcomes. *BJOG*. 2015;122(12):1695-704.
 39. Moreno Fuentes AM. Universidad de Murcia. Facultad de ciencias sociales y de la salud. Tesis Doctoral "Asociación de los niveles maternos de 25-hidroxivitamina D con la aparición de eventos adversos durante el embarazo, parto y en el neonato". Murcia, Mayo; 2017.
 40. Romero R, Mazor M, Muñoz M, Gómez R, Galasso G, Sherer D. The preterm labor syndrome. *Ann N Y Acad Sci*. 1994;734:414-29.
 41. Díaz L, Noyola-Martínez N, Barreira D, Hernández G, Ávila E, Halhali A, et al. Calcitriol inhibits TNF-alpha-induced inflammatory cytokines in human trophoblasts. *J Reprod Immunol*. 2009;81(1):17-24.
 42. Hewison M. Antibacterial effects of Vitamin D. *Nat Rev Endocrinol*. 2011;7(6):337-45 doi: 10.1038/nrendo.2010.226.
 43. Qin L, Lu F, Yang S, Xu H, Luo B. Does maternal Vitamin D deficiency increase the risk of preterm birth: a meta-analysis of observational studies. *Nutrients*. 2016;8(5):301-11
 44. Allsworth JE, Peipert JF. Prevalence of bacterial vaginosis: 2001-2004 National Health and Nutrition Examination Survey data. *Obstet Gynecol*. 2007;109:114-20.
 45. Hillier SL, Nugent RP, Eschenbach DA, Krohn MA, Gibbs RS, Martin DH, Cotch MF, Edelman R, Pastorek JG II, et al. Association between bacterial vaginosis and preterm delivery of a low-birth-weight infant. The Vaginal Infections and Prematurity Study Group. *N Engl J Med*. 1995;333:1737-42
 46. Meis PJ, Goldenberg RL, Mercer B, Moawad A, Das A, McNellis D, Johnson F, Iams JD, Thom E, et al. The preterm prediction study: significance of vaginal infections. National Institute of Child Health and Human Development Maternal-Fetal Medicine Units Network. *Am J Obstet Gynecol*. 1995;173:1231-5.
 47. Dunlop A, Jordan S, Ferranti E, Hill C, Patel S, Hao L, Corwin E, Tangpricha V. Total and Free 25-Hydroxy-Vitamin D and Bacterial Vaginosis in Pregnant African Ame-

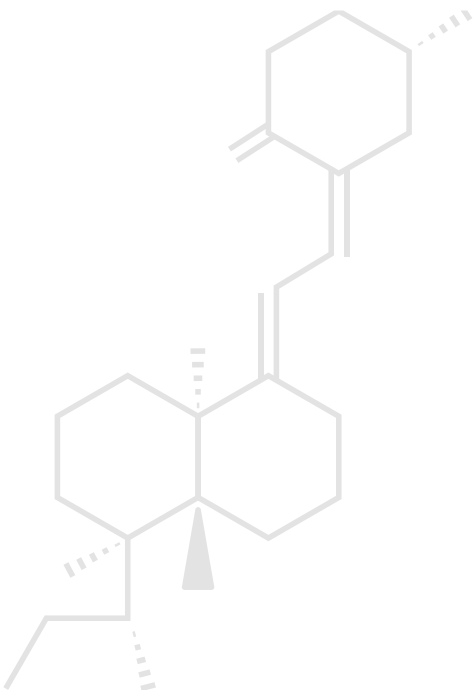
- rican Women. *Infect Dis Obstet Gynecol*. 2019 Jan 1;2019:9426795. doi: 10.1155/2019/9426795.
48. Powell AM, Shary J, Loudon C, Ramakrishnan V, Eckard AR, Wagner C. Association of Bacterial Vaginosis with Vitamin D in Pregnancy: Secondary Analysis from the Kellogg Pregnancy Study. *AJP Rep*. 2019 Jul;9(3): e226–e234. doi: 10.1055/s-0039-1693163
 49. Jakubiec-Wisniewska, K., Huras, H., & Kolak, M. Effect of Vitamin D Supplementation on the Fetal Growth Rate in Pregnancy Complicated by Fetal Growth Restriction. *Children (Basel)*.2022; 9(4), 549. doi: 10.3390/children9040549.
 50. Consenso de la Federación Colombiana de Asociaciones de Perinatología y Medicina Maternofetal (FECOPEN). Enfoque y manejo de la restricción del crecimiento fetal. Bogotá, 2018
 51. Barrera D., Avila E., Hernández G., Méndez I., González L., Halhali A., Larrera F, Morales A., Díaz L. El calcitriol afecta la transcripción del gen hCG en sincitiotrofo blastos humanos en cultivo. *Reprod. Biol. Endocrinol*. 2008;6:3. doi: 10.1186/1477-7827-6-3.
 52. Palmrich P, Thajer A, Schirwani N, Haberl C, Zeisler H, Ristl R, Binder J. Longitudinal Assessment of Serum 25-Hydroxyvitamin D Levels during Pregnancy and Postpartum—Are the Current Recommendations for Supplementation Sufficient? *Nutrients*. 2023 Jan 10;15(2):339. doi: 10.3390/nu15020339.
 53. Lee SS, Ling KH, Tusimin M, Subramaniam R, Rahim KF, and Loh SP. Interplay between Maternal and Neonatal Vitamin D Deficiency and Vitamin-D-Related Gene Polymorphism with Neonatal Birth Anthropometry. *Nutrients*. 2022 Feb;14(3): 564. doi: 10.3390/nu14030564.





15. VITAMINA D Y ENDOMETRIOSIS

Camilo Libos Sayegh



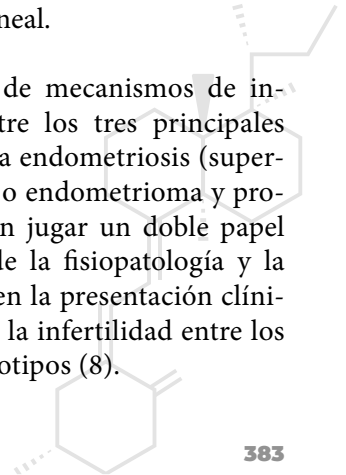
Camilo Libos Sayegh

Para averiguar sobre la asociación entre la vitamina D y la endometriosis, es necesario cruzar estas dos palabras en las bases de datos bibliográficas internacionales como Pubmed, Embase, Web of Science, Cochrane Library, Scopus, Medline y Cochrane Central Databases. De los casi 2000 estudios identificados; 29 cumplieron los criterios de elegibilidad después de analizar los títulos, resúmenes y texto; de estos 13 fueron estudios clínicos, 12 estudios preclínicos y 4 tuvieron los dos componentes. Gran parte de estudios mostraron la asociación entre los bajos niveles séricos de vitamina D y la endometriosis, sin descartar aquellos donde no encontraron correlación y uno de ellos mostró altos niveles de vitamina D (1).

La endometriosis es una enfermedad estrógeno-dependiente con inflamación crónica que afecta al 10-15% de las mujeres en edad reproductiva, con mayor incidencia en los casos con infertilidad o dolor pélvico crónico (2). La presentación clínica va desde personas asintomáticas hasta aquellas

con dolor, principalmente la dismenorrea, aunque puede tener dispareunia (dolor asociado a la relación sexual) o dolor pélvico crónico, infertilidad y sangrado uterino irregular (3, 4), con compromiso de la calidad de vida de quienes la padecen, de modo que muchas van a requerir cirugías extensas por fallas en el tratamiento médico (5, 6). La etiología es multifactorial en donde no ha sido dilucidado completa donde intervienen factores ambientales (dioxinas y derivados), genéticos e inmunes (7). La patogenia de la enfermedad está marcada por inflamación crónica, con participación de los neutrófilos y macrófagos que producen citoquinas proinflamatorias, factor de necrosis tumoral α (FNT- α) sobre todo en el líquido peritoneal.

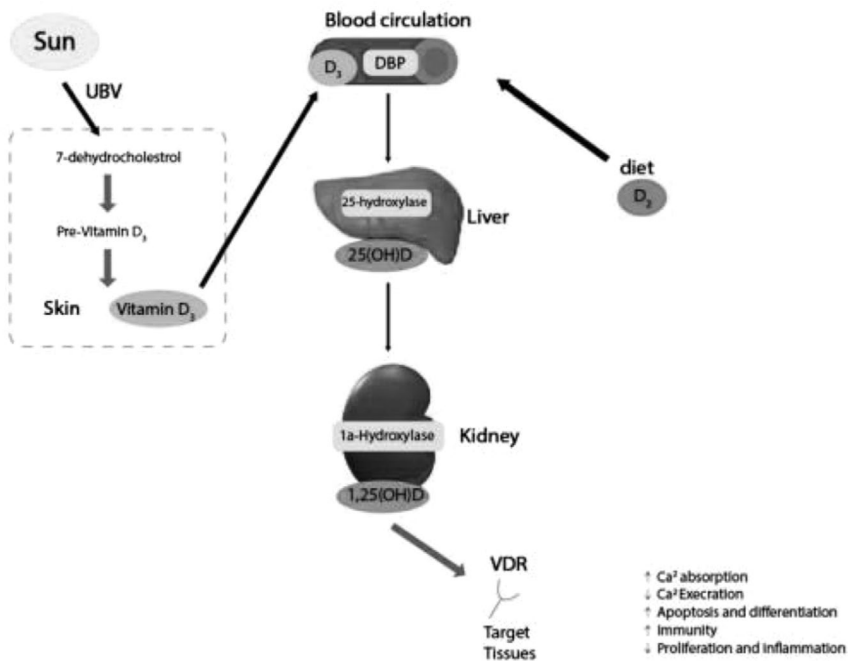
La variación de mecanismos de inflamación entre los tres principales fenotipos de la endometriosis (superficial, ovárica o endometrioma y profunda) pueden jugar un doble papel en la causa de la fisiopatología y la discrepancia en la presentación clínica del dolor y la infertilidad entre los diferentes fenotipos (8).



La vitamina D tiene un papel clásico como regulador de la concentración plasmática de calcio y de mineralización, pero últimamente también se le ha definido un papel como modulador del sistema inmune (9). El metabolismo de la vitamina D se define en la figura 1., los niveles de vitamina D se han definido así: deficiencia (<20ngl-

ml), insuficiencia (20-30ng/ml), suficiencia (30-100ng/ml) y toxicidad por encima de los 100 ng/ml. Algunos estudios en la literatura han demostrado los beneficios de la vitamina D en los síntomas de la endometriosis debido a sus propiedades anti-inflamatorias, inmunomoduladoras, anti-proliferativas y anti-invasivas.

Figura 1
Vía metabólica de la vitamina D



Fuente: Kalaitzopoulos DR, Lempesis IG, Athanaski E, Schizas D, Samartzis EP, Kolibianakis EM, Goulis DG. Association between vitamin D and endometriosis: a systematic review. Hormones 2020 19: 109-121.

La vitamina D suprime la proliferación linfocitaria, la síntesis de inmunoglobulinas e inhibe la acción de los factores de transcripción proinflamatorias y de producción de citoquinas (10). La

mayoría de las actividades biológicas del receptor de alta afinidad actúan como factores de transcripción. El gen que codifica el receptor de la vitamina D (VDR en inglés) se encuentra loca-

lizado en el cromosoma 12 (11). Algunas de las células que intervienen en las respuestas inmunológicas, como los linfocitos T Y B, monocitos y células de Langerhans, expresan el VDR (12). Existen estudios de asociación que incluyen polimorfismos nucleótidos simples (PNS) como los de la resistencia a la progesterona (PROGINS), citoquinas y exposición a agentes químicos como la dioxina (13).

Los estudios PROGINS muestran que existe un mecanismo alterado en el control de la proliferación de los receptores de estrógeno con sobreactivación de los focos (13). Algunos PNS de genes de citoquinas muestran la participación de las interleukinas -1,6 y 10 (1L-1, 1L-6, 1L-10) con sus receptores 1L-1RN, 1L-2RB y el factor de necrosis tumoral- α (TNF- α) en la patogénesis de la enfermedad (14).

Se han revisado la asociación entre los componentes metabólicos de la vitamina D y la endometriosis. Los componentes metabólicos son: Metabolitos de vitamina D (MDV); la proteína ligadora de la vitamina D (VDBP = *vitamine D biding protein*) enzimas regulatorias de la vitamina D y los receptores de la vitamina D (VDR=*Vitamin D receptor*).

Existen 11 estudios con los MVD que muestran resultados contradictorios, tres de ellos revelan niveles séricos altos (15,16,17), cuatro no muestran diferencia en los niveles (15,18,19,20) y

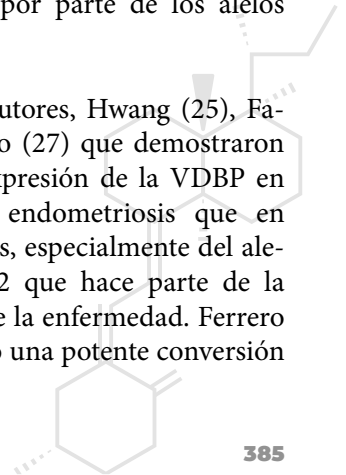
los restantes muestran bajos niveles de estos metabolitos (21,22,23,24).

Ocho estudios tratan de mostrar si existe la asociación VDBP con endometriosis: tres de ellos muestran altos niveles en suero, orina y tejido endometrial ectópico (25,26,27); tres no mostraron diferencias en el suero de la VDBP (21,22,28) y los faltantes mostraron niveles disminuidos en el líquido peritoneal de mujeres tratadas con análogos GnRH (29,30).

La VDBP hace parte de la fisiopatología de la endometriosis, ya que es el mayor transportador proteico de la vitamina D con sus metabolitos y precursor del potente factor activador de macrófagos Gc-MAF (31). Tiene 3 fenotipos: GC15, GC1F, GCZ que difieren entre ellos por 2 aminoácidos en el estado de glicosilación, y regulan directamente la función de activación de macrófagos (32,33).

Existe una mayor glicosilación de los alelos GC1 (10-30%) que de los alelos GC2 (1-5%) (34) dando una expresión de la VDBP por parte de los alelos GC1.

Existen tres autores, Hwang (25), Fasser (26) y Cho (27) que demostraron una mayor expresión de la VDBP en mujeres con endometriosis que en personas sanas, especialmente del alelo VDBP-GC2 que hace parte de la patogénesis de la enfermedad. Ferrero (30) demostró una potente conversión



local de VDBP sérica en el sitio de la inflamación (de acuerdo al fenotipo de la endometriosis: superficial, ovárica o profunda) gracias al factor activador de macrófagos MAF. Se sabe que los macrófagos peritoneales están aumentados en la endometriosis (35).

La inhabilidad para activar los macrófagos vía VDBP por una sobreexpresión de alelo GC2 en mujeres con endometriosis permite la implantación y supervivencia del tejido endometrial regurgitado en la actividad peritoneal. (36)

Existen otros estudios que muestran incrementos en las concentraciones en mujeres con endometriosis tratadas con anticonceptivos orales, (37) o en postmenopáusicas tratadas con estrógenos (38) contrario a aquellas tratadas con análogos GnRh, o postmenopáusicas sin tratamiento en donde los niveles son bajos (38).

Existe una mayor concentración de enzimas claves de la vitamina D que tienen un papel paracrino y autocrino en el endometrio eutópico de las personas con endometriosis, en vez de tener su clásico efecto endocrino.

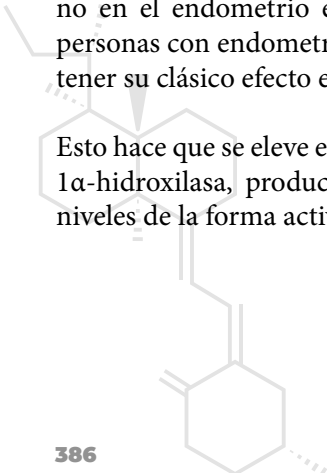
Esto hace que se eleve especialmente la 1α -hidroxilasa, produciendo mayores niveles de la forma activa de la vitamini-

na D, la $1-25(OH)_2$ vitamina D que juega un papel inhibitorio en el crecimiento de las células endometriósicas (18, 39).

Conclusiones

Las mujeres con bajos niveles de vitaminas tienen estadísticamente mayor riesgo de endometriosis, sugiriendo una asociación vitamina D-endometriosis que no se ha probado (40). Existen estudios donde comparan los niveles séricos bajos de $25(OH)$ vitamina D con altos niveles del receptor de Vitamina D (VDR: *Vitamin D receptor*) y fosfohistona H3 (PHH: *Phosphohistone H3*), donde estos dos últimos se asocian entre sí. Estas muestras se obtienen de las biopsias de pacientes intervenidas quirúrgicamente con sospecha de endometriosis, en donde el patólogo les realiza el estudio de inmunohistoquímica (41).

Se sugiere la necesidad de más estudios de asociación entre la vitamina D y cada uno de los subtipos de la endometriosis por separado (42), al igual que más estudios clínicos aleatorizados que incluyan la suplementación de la vitamina D en mujeres con endometriosis, para establecer si la vitamina D puede considerarse como una opción terapéutica en el tratamiento de la endometriosis.

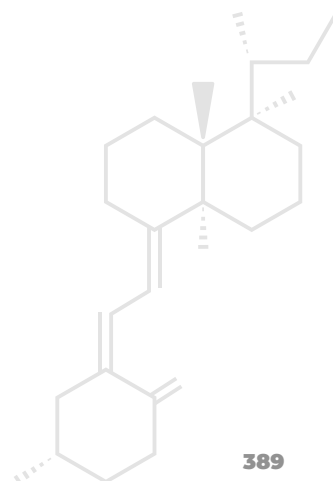


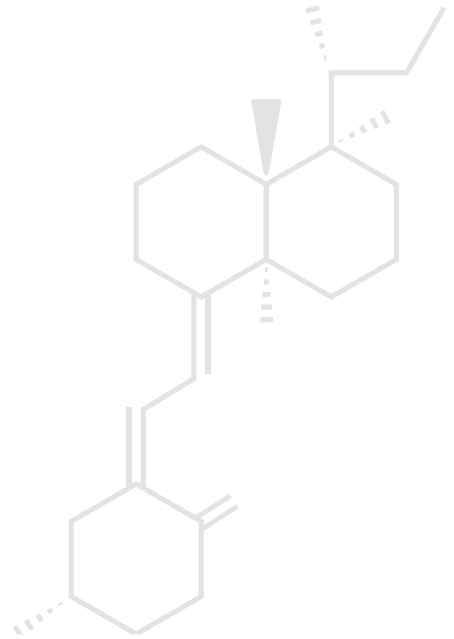
Referencias

1. Kahlon BK, Simon-Collins M, Nylander E, et al. A systematic review of vitamin D and endometriosis: role in pathophysiology, diagnosis, treatment and prevention. *Fer Ster* 2023 Jan; 4(1):1-4. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.xfnr.2022.11.005>.
2. Smolarz B, Szylo K, Romanowicz H. Endometriosis: Epidemiology, Classification, Pathogenesis, Treatment and Genetics (Review of Literature). *Int J Mol* 2021, 22, 10554.
3. Fuldeore MJ, Soliman AM. Prevalence and symptomatic burden of diagnosed endometriosis in the United States: National estimates from a cross-sectional survey of 59,411 women. *Gynecol Obstet Invest* 2017; 82 (5): 453-461. Doi: 10.1159/000452660.
4. Johnson NP, Hummelshoj L. For the World Endometriosis Society Montpellier Consortium. Consensus on current management of endometriosis. *Hum Reprod* 2013;28:1552-1568. Doi: 10.1093/humrep/det050.
5. Flyckt R, Kim S, Falcone T. Surgical management of endometriosis in patients with chronic pelvic pain. *Semin Reprod Med* 2017;35, Issue (1): 54-64. Doi:10.1055/s-0036-1597306.
6. Hickey M, Ballard K, Farquhar C. Endometriosis. *BMJ* 2014; 348: g1752. Doi:10.1136/bmj.g1752.
7. Viganó P, Somigliana E, Chiodo I, et al. Molecular mechanisms and biological plausibility underlying the malignant transformation of endometriosis: a critical analysis. *Hum Reprod Update* 2006 Jan-Feb. 12 (1): 77-89.
8. Tosti C, Pinzauti S, Santulli P, et al. Pathogenic mechanisms of Deep infiltrating endometriosis. *Reprod Sci* 2015; 22 (9): 1053-1059.
9. Holick MF. Vitamin D: its role in cancer prevention and treatment. *Prog Biophys Mol Biol* 2006; 92 (1) :49-59.
10. Froicu M, Weaver V, Wynn ta, et al. A crucial role for the vitamin D receptor in experimental inflammatory bowel diseases. *Mol Endocrinol* 2003; 17 (12): 2386-2392.
11. Whitfield GK, Hsieh JC, Jurutka PW, et al. Genomic actions of 1, 25-dihydroxyvitamin D3. *J Nutr* 1995; 125 (6 Suppl): 1690S-1694S.
12. van Etten E, Mathieu C. Immunoregulation by 1, 25-dihydroxyvitamin D 3: basic concepts. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2005; 97 (1): 93-101.
13. Bulun SE, Cheng YH, Pavone ME, et al. Estrogen receptor-beta, estrogen receptor-alpha, and progesterone resistance in endometriosis. *Semin Reprod Med* 2010; 28(1): 36-43. doi: 10.1055/s-0029-1242991.
14. Agostinis C, Balduit A, Mangogna A, Zito G, et al. Immunological Basis of the Endometriosis: The Complement System as a Potential Therapeutic Target. *Front Immunol* 2021;11:599117. doi: 10.3389/fimmu.2020.599117.
15. Hartwell D, Rødbro P, Jensen SB, et al. Vitamin D metabolites--relation to age, menopause and endometriosis. *Scand J Clin Lab Invest* 1990; 50 (2):115-121.
16. Somigliana E, Panina-Bordignon P, Murone S, et al. Vitamin D reserve is higher in women with endometriosis. *Hum Reprod* 2007; 22 (8): 2273-2278.
17. Miyashita M, Koga K, Izumi G, et al. Effects of 1,25-dihydroxy vitamin D3 on endometriosis. *J Clin Endocrinol Metab* 2016; 101 (6): 2371-2379.
18. Agic A, Xu H, Altgassen C, et al. Relative expression of 1,25-dihydroxyvitamin D3 receptor, vitamin D 1 alpha-hydroxylase, vitamin D 24-hydroxylase, and vitamin D 25-hy-

- droxylase in endometriosis and gynecologic cancers. *Reprod Sci* 2007; 14 (5): 486–497.
19. Dressler N, Chandra A, Aguirre Dávila L, et al. BMI and season are associated with vitamin D deficiency in women with impaired fertility: a two-centre analysis. *Arch Gynecol Obstet* 2016; 293 (4): 907–914.
 20. Buggio L, Somigliana E, Pizzi MN, et al. 25-hydroxyvitamin D serum levels and endometriosis: results of a case-control study. *Reprod Sci* 2018. p. 1933719118766259.
 21. Baek JC, Jo JY, Lee SM, et al. Differences in 25-hydroxy vitamin D and vitamin D-binding protein concentrations according to the severity of endometriosis. *Clin Exp Reprod Med* 2019; 46 (3): 125–131.
 22. Cho MC, Kim JH, Jung MH, et al. Analysis of vitamin D-binding protein (VDBP) gene polymorphisms in Korean women with and without endometriosis. *Clin Exp Reprod Med* 2019; 46 (3): 132–139.
 23. Harris HR, Chavarro JE, Malspeis S, et al. Dairy-food, calcium, magnesium, and vitamin D intake and endometriosis: a prospective cohort study. *Am J Epidemiol* 2013; 177 (5): 420–430.
 24. Anastasi E, Fuggetta E, De Vito C, et al. Low levels of 25-OH vitamin D in women with endometriosis and associated pelvic pain. *Clin Chem Lab Med* 2017; 55 (12): e282–e284.
 25. Hwang JH, Wang T, Lee KS, et al. Vitamin D binding protein plays an important role in the progression of endometriosis. *Int J Mol Med* 2013; 32 (6): 1394–1400.
 26. Faserl K, Golderer G, Kremser L, et al. Polymorphism in vitamin D-binding protein as a genetic risk factor in the pathogenesis of endometriosis. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96 (1): E233–E241.
 27. Cho S, Choi YS, Yim SY, et al. Urinary vitamin D-binding protein is elevated in patients with endometriosis. *Hum Reprod* 2012; 27 (2): 515–522.
 28. Borkowski J, Gmyrek GB, Madej JP, et al. Serum and peritoneal evaluation of vitamin D-binding protein in women with endometriosis. *Postepy Hig Med Dosw* 2008; 62: 103–109.
 29. Ferrero S, Gillott DJ, Anserini P, et al. Vitamin D binding protein in endometriosis. *J Soc Gynecol Investig* 2005; 12 (4): 276–277.
 30. Ferrero S, Gillott DJ, Remorgida V, et al. GnRH analogue remarkably down-regulates inflammatory proteins in peritoneal fluid proteome of women with endometriosis. *J Reprod Med* 2009; 54(4): 223–231.
 31. Grundmann M, von Versen-Höyneck F. Vitamin D-roles in women's reproductive health? *Reprod Biol Endocrinol* 2011; 9(1): 146.
 32. Yamamoto N, Naraparaju VR. Vitamin D3-binding protein as a precursor for macrophage activating factor in the inflammation primed macrophage activation cascade in rats. *Cell Immunol* 1996; 170(2): 161–167.
 33. Binder R, Kress A, Kan G, et al. Neutrophil priming by cytokines and vitamin D binding protein (Gc-globulin): impact on C5a-mediated chemotaxis, degranulation and respiratory burst. *Mol Immunol* 1999; 36(13–14): 885–892.
 34. Borges CR, Jarvis JW, Oran PE, et al. Population studies of vitamin D binding protein microheterogeneity by mass spectrometry lead to characterization of its genotype-dependent O-glycosylation patterns. *J Proteome Res* 2008; 7(9): 4143–4153.
 35. Berbic M, Schulke L, Markhan R, et al. Macrophage expression in endometrium of women with and wi-

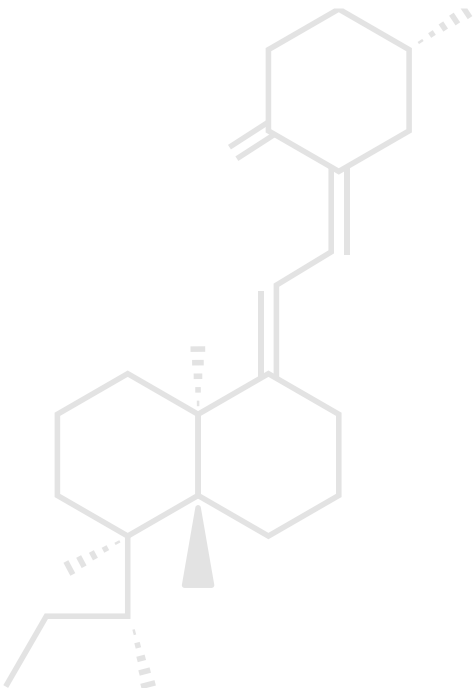
- thout endometriosis. *Hum Reprod* 2009;24:325-332.
36. Sidell N, Han SW, Parthasarathy S. Regulation and modulation of abnormal immune responses in endometriosis. *Ann N Y Acad Sci* 2002;955:159-173 discussion 199-200, 396-406.
 37. Santanam N, Murphy AA, Parthasarathy S. Macrophages, oxidation, and endometriosis. *Ann N Y Acad Sci* 2002;955:183-198 discussion 19-200, 396-406.
 38. Hashimoto S, Miwa M, Akasofu K, et al. Changes in 40 serum proteins of postmenopausal women. *Maturitas* 1991;13(1):23-33.
 39. Vigano P, Lattuada D, Mangioni S, et al. Cycling and early pregnant endometrium as a site of regulated expression of the vitamin D system. *J Mol Endocrinol* 2006;36(3):415-424.
 40. Alizadeh S, Nasiri D, Keikha F, et al. Comparison of vitamin D plasma level in women with or without endometriosis: a case-control study. *Res Square* 2023 Jun. doi.org/(0,21203/rs,2rs-3095590/v1.
 41. Matasariu DR, Mandici CE, Ursache A, et al. Vitamin D and mitosis evaluation in endometriosis: A step toward discovering the connection? *Biomedicines*. 2023,11,2102. <https://doi.org/10.3390/biomedicines11082102>.
 42. Kalaitzopoulos DR, Lempesis IG, Athanasaki F, et al. Association between vitamin D and endometriosis: a systematic review. *Hormones (Athens)* 2020 Jun;19(2):109-121.





16. VITAMINA D Y RIÑÓN

Martha Patricia Rodríguez Sánchez
Diana Carolina Vargas Ángel
Germán Gamara Hernández



*Martha Patricia Rodríguez Sánchez
Diana Carolina Vargas Ángel
German Gamarra Hernández*

La vitamina D, un determinante crucial en la enfermedad renal

La vitamina D es fundamental para diferentes procesos en el organismo humano. Los mecanismos que permiten su producción inician con la activación metabólica posterior a la absorción de alimentos provenientes de la dieta a nivel intestinal o por la generación de la vitamina D posterior a la exposición a rayos solares.

El daño renal impide que se produzca la forma activa de la vitamina D, lo que conlleva a múltiples manifestaciones clínicas, de acuerdo con la capacidad de expresión básica celular renal y de la progresión del daño, influenciada por la disminución de la masa renal.

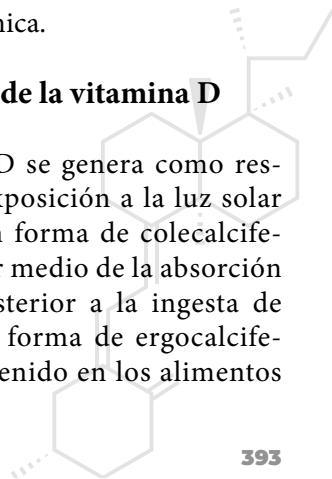
Existe gran controversia respecto a cuál es el momento adecuado de iniciar suplemento de vitamina D en pacientes con enfermedad renal

crónica y cuál de las moléculas disponibles que e debe usar para corregir su déficit con el fin de disminuir los efectos deletéreos de la alteración renal gracias a los mecanismos antiinflamatorios, inmunomoduladores y efecto antiproteinúrico de la vitamina D o los productos derivados de la misma, también denominados análogos de la vitamina D.

El objetivo de este capítulo es abordar las implicaciones que tiene la vitamina D en el funcionamiento renal, acorde con los mecanismos mediadores de la alteración y progresión del daño renal desde un amplio espectro que incorpora mecanismos fisiológicos, metabólicos, genéticos y hormonales que se producen en la enfermedad renal crónica.

Síntesis de la vitamina D

La vitamina D se genera como respuesta a la exposición a la luz solar UVB (1,2) en forma de colecalciferol (D3) o por medio de la absorción intestinal posterior a la ingesta de alimentos en forma de ergocalciferol (D2) contenido en los alimentos



de origen vegetal y (D3) de origen animal (2,3,4). Por cualquiera de las dos formas debe ser transportada por diferentes vías a los tejidos corporales (1).

Metabolismo renal de la vitamina D

Al ingresar al hígado va a ser metabolizada a su principal forma circulante, la 25 hidroxivitamina D (25(OH)D), mediante la actividad de diversas enzimas de base mitocondrial (2,4). Luego la 25(OH)D u hormona libre es transportada gracias a la expresión del complejo megalina/cubilina en las células del túbulo proximal del riñón (4) donde se convierte en el metabolito biológicamente activo, la 1,25 dihidroxivitamina D (1,25(OH)₂D) o calcitriol (4), a través de enzimas catalizadoras, como la CYP2R1, encargadas de ejercer un mecanismo de control celular específico (2,3,4).

La proteína transportadora o proteína de unión a la vitamina D (DBP) junto con la albúmina tiene la función de unir hasta un 99 % de los metabolitos circulantes de la vitamina D (1,2). Se conoce que el riñón, la paratiroides y la placenta tienen la capacidad de captar 25(OH)D unida a la DBP, sin embargo, la mayoría de los tejidos dependen del nivel libre (2).

La 1,25(OH)₂D incrementa la reabsorción de calcio y fosfato en el

intestino, aumenta la reabsorción de calcio a nivel tubular renal y favorece el adecuado desarrollo óseo y dental además de contribuir con el crecimiento (4). La forma activa de la vitamina D depende en gran parte de la melanina que, en personas de piel más oscura, ocasiona bloqueo de los rayos UVB limitando el mecanismo para mantener los niveles de vitamina D en valores óptimos y favoreciendo la menor producción de 1,25(OH)₂D a nivel renal (2).

En las células del riñón, la 1,25(OH)₂D regula la expresión de aproximadamente 900 genes implicados en procesos esenciales del funcionamiento humano como la regulación del fosfato, la inmunidad, el desarrollo de órganos y el ciclo celular (3). Al unirse al receptor nuclear y transcriptor de la vitamina D (VDR), cumple mecanismos efectoros, independiente del calcitriol (1).

Klotho y riñón

Klotho es una proteína transmembrana de un solo paso con expresión débil y fuerte en las células tubulares renales proximales y distales respectivamente (5), consta de 1012 aminoácidos (5). En la literatura se han descrito 4 tipos de proteínas *klotho* que comparten algunas características funcionales: *aklotho*, se expresa altamente en los túbulos del riñón para aumentar la excreción de fosfato por la nefrona (5).

Klotho también se puede expresar en otros órganos como paratiroides, corteza cerebral, células del músculo liso vascular, entre otros órganos o tejidos; β *klotho*, proteína relacionada con *Klotho* (KLRP), es una proteína citosólica β asociada con la enfermedad de Gaucher y la *Klotho* Lactase-Phlorizin Hidrolasa, también llamada γ *klotho* o KLPH expresada en riñones, piel y ojo (5). *Klotho* tiene expresión débil en las células tubulares renales proximales y fuerte en las distales (5,6) y actúa como co-receptor del Factor de Crecimiento Fibroblástico (FGF23).

En su forma soluble, por un lado, ejerce una acción como hormona fosfatúrica paracrina en el túbulo proximal y por otro, incrementa la reabsorción de calcio a nivel del túbulo distal (7).

FGF23 y *Klotho*, implicaciones a nivel renal

Los pacientes con Enfermedad Renal Crónica (ERC) presentan aumento de los niveles de FGF23 en un esfuerzo por mantener la normofosfatúria en un riñón con menor cantidad de unidades funcionales, lo cual implica una menor expresión del *klotho* en cada una de ellas, debido a la pérdida de masa renal (7). El incremento del FGF23 se puede presentar desde el estadio 1 de ERC, con la consecuente disminución de *klotho* en orina de fácil medición por la prueba de Western blot (7). En las cé-

lulas del túbulo renal a nivel proximal, el FGF23 se une al co-receptor *Klotho* y al receptor FGF (5,6).

Las acciones del FGF23 (figura 1) incorporan la inhibición de la 1- α -fahidroxilasa y de los canales de fosfato NPT2a y NPT2c causantes del descenso de la reabsorción de fosfato en el túbulo proximal y de modo secundario en el intestino a causa del descenso de los niveles de 1,25(OH)2D (5).

La progresión del daño renal reduce la síntesis de *klotho* debido a la metilación del gen *klotho* y como consecuencia de la disminución de la masa renal a medida que avanza el deterioro renal (5). La regulación negativa de la expresión de este grupo *klotho* como el co-receptor del FGF23, podría compartir una función reguladora positiva del ligando causando disminución de la expresión del receptor (6).

El FGF23, no actúa como un biomarcador determinante de la progresión de la ERC (6). Un dato de interés en los últimos años consiste en el aumento de las concentraciones de *klotho* en personas sanas porque posiblemente existe alguna implicación de la respuesta inflamatoria previo a la instauración del daño renal (5,6). Situación relacionada también con la aparición de raquitismo en niños y osteoporosis u osteopenia en adultos (2,5,8).

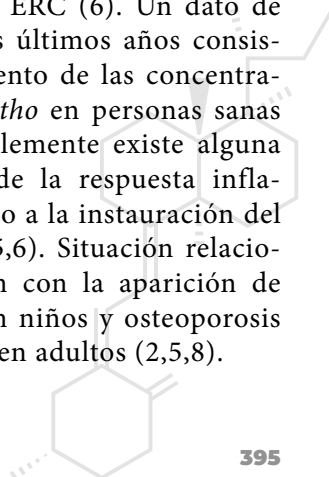
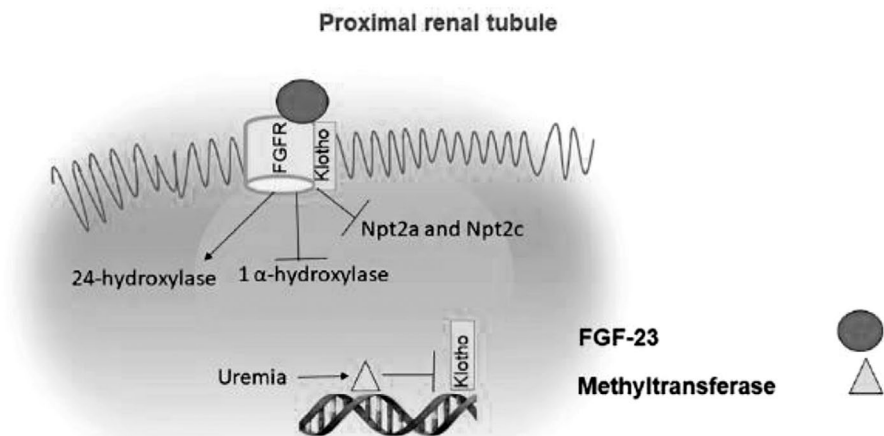


Figura 1.
Acciones del FGF23 en el túbulo renal proximal



Fuente: Adaptado de Portales-Castillo I, et al. (1)

Los FGF23 y FGF21 han sido considerados marcadores biológicos con implicaciones clínicas a nivel renal desde las fases más tempranas de su alteración hasta la evolución a cronicidad. Las manifestaciones relacionadas con el FGF23 determinan la actividad hormonal fosfatúrica derivada de hueso en la unión *klotho*-FGFR expresado en las células de los túbulos renales. Este mecanismo incrementa la excreción de fosfato y disminuye los niveles circulantes de calcitriol para evitar que ingrese de nuevo el fosfato al organismo desde el intestino o el hueso (7). Por otra parte, el incremento de la excreción del fosfato por la nefrona aumenta la presencia de calcificaciones cardiovasculares (5,8).

Algunos autores han reportado que la ausencia de *klotho* en humanos ocasiona

hiperfosfatemia, incremento de los niveles tanto de 1,25(OH)₂D como de calcio, efecto similar al que sucede con el déficit de FGF23 (9,10).

Independiente del grado de disminución de la filtración glomerular, se puede encontrar descenso de la 1,25(OH)₂D con la consecuente hipocalcemia, condiciones que a su vez llevan a hiperparatiroidismo secundario porque la vitamina D no podría frenar la expresión génica de la PTH (7).

A este mecanismo se suman los efectos de la disminución de *klotho* que limita la inhibición del FGF23 sobre la glándula paratiroides porque se frena la interacción con su receptor favoreciendo la presencia de hiperfosfatemia, aumentando así la libe-

ración y síntesis de PTH (7). Estas alteraciones sostenidas a medida que progresa el daño renal generan que las glándulas paratiroides se vuelvan hiperplásicas y nodulares ocasionando pérdida de la expresión del sensor de calcio y del receptor de vitamina D, (VDR por sus siglas en inglés), convirtiendo al paciente resistente al tratamiento (11).

Tanto la hipervitaminosis D como el déficit de vitamina D pueden ocasionar alteración renal de modo bidireccional por desregulación de la homeostasis o por cambios en los mecanismos de acción de la vitamina D de forma aguda con la consecuente Lesión Renal Aguda (LRA) (12). Se ha propuesto que la vitamina D cumple varias funciones multisistémicas, que incluyen mecanismos enzimáticos mediante acciones genómicas y no genómicas.

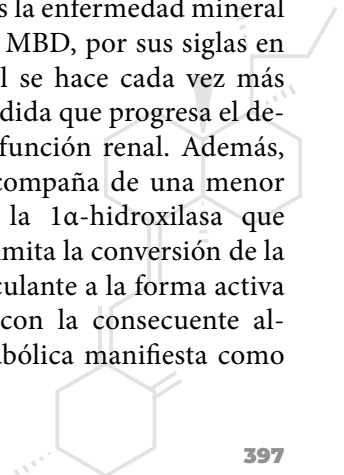
Por esa razón, se ha planteado que la vitamina D serviría como biomarcador en la afección renal temprana, tanto para establecer el riesgo como para determinar la evolución, el factor pronóstico y el riesgo de mortalidad (12). Se requiere más evidencia para soportar decisiones respecto a la utilidad tanto de la medición como de la suplementación de la vitamina D en pacientes con Lesión Renal Aguda (13,12). A medida que progresa la ERC, la expresión de *klotho* parece tener una regulación epigenética manifiesta por un descenso paralelo al incremento del FGF23 (9,14,1).

Control metabólico de la vitamina D

Una de las principales funciones de la vitamina D consiste en la regulación del fosfato y el calcio en el metabolismo óseo y renal (10,12). El déficit de vitamina D puede ser tanto causa como consecuencia de la pérdida progresiva de la función renal, el descenso de los niveles circulantes de la forma activa de la vitamina D puede ser debido a la eliminación de la actividad de la 1α -hidroxilasa por el riñón (12,14).

Se ha encontrado incremento de la mortalidad en pacientes con ERC asociada al déficit de vitamina D y han sido descritos los efectos deletéreos de esta asociación tales como la proteinuria, la Supresión del Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona (SRAA) y la activación de los mecanismos inflamatorios e inmunológicos (10,14).

Una de las principales complicaciones metabólicas que presentan los pacientes con ERC es la enfermedad mineral y ósea (CKD: MBD, por sus siglas en inglés) la cual se hace cada vez más evidente a medida que progresa el deterioro de la función renal. Además, la MBD se acompaña de una menor actividad de la 1α -hidroxilasa que por su parte limita la conversión de la 25(OH)D circulante a la forma activa 1,25(OH)₂D con la consecuente alteración metabólica manifiesta como



hipocalcemia debida a hiperparatiroidismo secundario (12,15).

Por lo anterior, se ha investigado sobre los verdaderos efectos renoprotectores de los análogos de vitamina D en la prevención de la progresión e incluso del daño renal crónico e irreversible (13). Otros mecanismos descritos son los efectos pleiotrópicos de estos medicamentos, dentro de los cuales están la mejoría del incremento de la renina, la reducción de la proteinuria, disminución de los niveles de PTH sérica, mejoría de marcadores cardiovasculares y de la respuesta inflamatoria como el factor de Von Willebrand, aplicable a las enfermedades glomerulares, patologías autoinmunes, pacientes en diálisis y receptores de trasplante de riñón (12,13,14).

Vitamina D y diálisis

La deficiencia (<20ng/mL) e insuficiencia (20-29ng/mL) de vitamina D son comunes en pacientes con ERC. Hay múltiples factores relacionados como el estado nutricional, poca exposición solar, raza, sexo, edad, obesidad y alteración de la síntesis y metabolismo de la vitamina D (14).

La ERC es una de las condiciones asociadas con bajos niveles de vitamina D. Los principales factores de riesgo son edad, sexo femenino, proteinuria, sedentarismo, diabetes, obesidad, síndrome metabólico, y se ha observado

que es menor en diálisis peritoneal que en hemodiálisis (14).

Bajos niveles de vitamina D se han asociado con alto recambio óseo, hiperparatiroidismo secundario y disminución de la densidad mineral ósea, así como con debilidad muscular, resistencia a la insulina, hipertrofia ventricular, enfermedad aterosclerótica; además de calcificaciones vasculares y riesgo de caídas en pacientes en diálisis (14). En pacientes en diálisis peritoneal, el déficit de vitamina D se ha asociado con alteraciones cognitivas (14).

En algunas cohortes en diálisis, como en la cohorte francesa, el riesgo de mortalidad incrementó en 30 % cuando los niveles de vitamina D fueron <18ng/mL (14). Sin embargo, la relación entre desenlaces y niveles de vitamina D deben interpretarse con niveles de PTH en suero y FGF23 (14). Zitt y colaboradores reportaron que una dosis semanal de 100 U/Kg en pacientes en diálisis permite lograr niveles de vitamina D óptimos en solo 27 % de los casos (14). En Francia, se prescribe comúnmente colecalciferol como 100 000 UI oral mensual, lo cual permite normalizar los niveles de vitamina D en >85 % de los casos (14). En Bélgica, Delanaye y colaboradores, han reportado su experiencia usando colecalciferol 25 000 UI cada dos semanas, logrando el objetivo de >30ng/mL después de 12 meses (14).

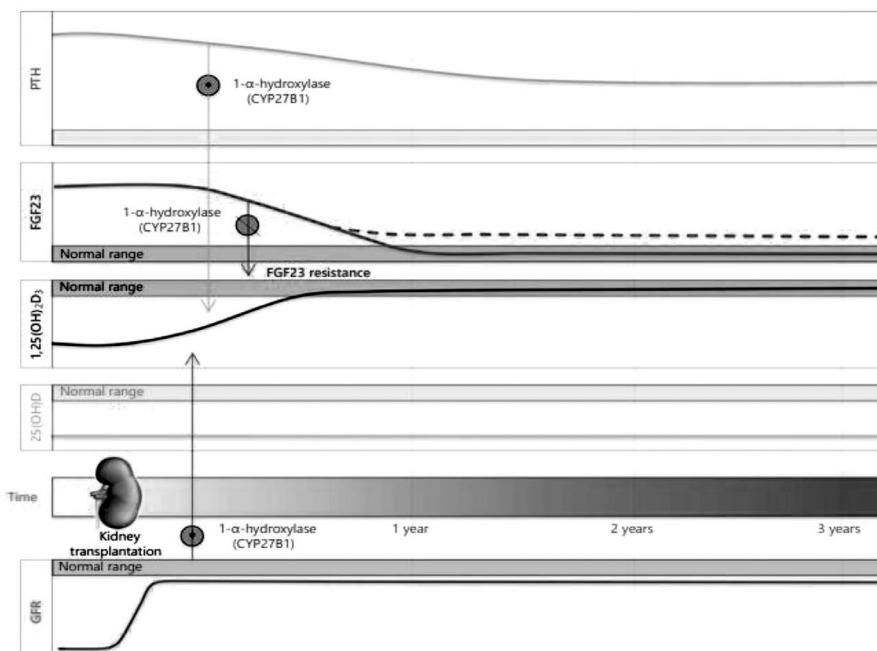
Vitamina D y trasplante renal

El espectro de enfermedad mineral ósea en pacientes con trasplante renal incluye hiperparatiroidismo secundario y enfermedad ósea postrasplante, se ha relacionado con peores desenlaces y afecta la supervivencia del injerto renal (15). Los niveles de vitamina D bajos son frecuentes en pacientes con trasplante renal (15). Se ha estimado una prevalencia de deficiencia e insuficiencia de hasta 30 % y 81 % respectivamente, y solamente 12 % de los pacientes tienen niveles mayores

a 30ng/mL en el primer año postrasplante (15).

El metabolismo de la vitamina D puede ser influenciado por la función alterada del injerto renal, así como PTH persistentemente elevada y la actividad del FGF23 (15). Niveles persistentemente elevados de PTH han sido reportados 1 o 2 años, e incluso a los 5 años postrasplante en 20 % de los casos, mientras que FGF23 declina 3 meses después del trasplante, pero puede elevarse en la medida que desciende el filtrado glomerular (15).

Figura 2.
Alteraciones de la enfermedad mineral ósea en pacientes con trasplante renal



Fuente: Adaptado de *Vitamin D in KT recipients Cianciolo Guiuseppe, 2016.*

Pueden presentarse modificaciones en los niveles de vitamina D en pacientes postrasplante renal relacionadas con cambios propios del eje PTH-FGF23, esquema inmunosupresor y factores ambientales. Niveles altos FGF23 durante los primeros meses postrasplante, causan inhibición de la 1-alfa-hidroxilasa e incremento de la 24 alfa hidroxilasa, lo cual reduce los niveles de 1,25(OH)2D3 y 25(OH)D respectivamente (15).

Interacción entre FGF23 y PTH

El FGF23 y la PTH se regulan mutuamente con un efecto de retroalimentación negativa; la PTH estimula la producción de FGF23, mientras que este a su vez suprime la síntesis de PTH actuando por la vía del complejo Klotho-FGF31 en la glándula paratiroides por la vía de señalización dependiente de calcineurina (15).

Se ha encontrado que existe una disminución en la expresión del complejo Klotho-FGFR1 en la glándula paratiroides, que puede causar resistencia de la paratiroides a FGF23, y en esta vía, la inhibición de la señal de la calcineurina puede incrementar la susceptibilidad a desarrollar o agravar el hiperparatiroidismo con reducción de la expresión de Klotho (15).

Así mismo, los esteroides alteran el metabolismo de la vitamina D, expresando enzimas involucradas en

el catabolismo de la vitamina D e incrementando los niveles de PTH y FGF23, causando un incremento de FGF23 y reducción de los niveles de 1,25(OH)2D. Los inhibidores del mTOR como el sirolimus, no tuvieron efecto en la excreción renal de calcio ni en el metabolismo de la vitamina D (15).

La enfermedad mineral ósea en el postrasplante se caracteriza por alteración del metabolismo mineral con calidad ósea reducida, pérdida ósea e incremento del riesgo de fractura. Se ha reportado pérdida significativa del hueso durante el primer año postrasplante con una tasa de 14.5 % en los primeros 6 meses, seguido por una leve mejoría después del segundo año postrasplante (15).

La regulación de la enfermedad mineral ósea a valores pretrasplante se ha observado solamente hasta 8 años después de trasplante. La presencia de osteoporosis puede darse en 11-56 % entre los pacientes con trasplante renal y se ha estimado un riesgo de fractura entre 5 % y 44 %, especialmente en los primeros 3 años postrasplante; sin embargo, es menor comparado con los pacientes en diálisis (15).

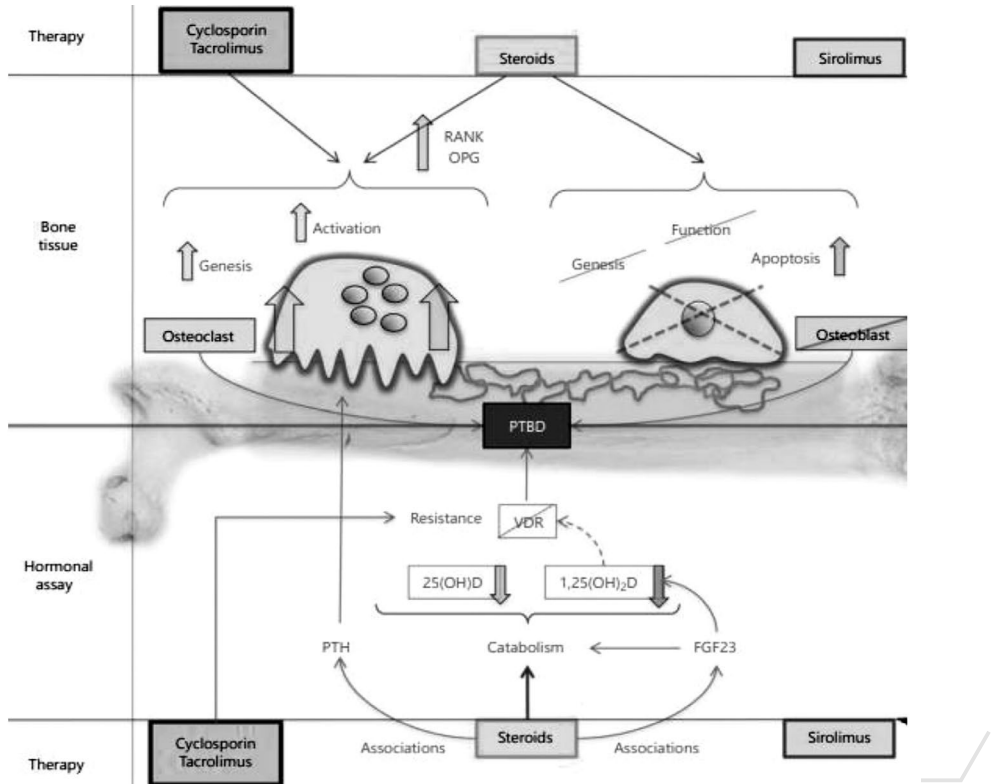
Existen limitaciones en el abordaje diagnóstico, dadas por la calcificación extra esquelética y la osteoesclerosis que alteran la interpretación de la densitometría ósea para medir la

densidad mineral ósea, y predecir el riesgo de fracturas. Los biomarcadores del metabolismo del hueso, como la PTH, osteocalcina, 25OHD, no se correlacionan con los patrones histo-

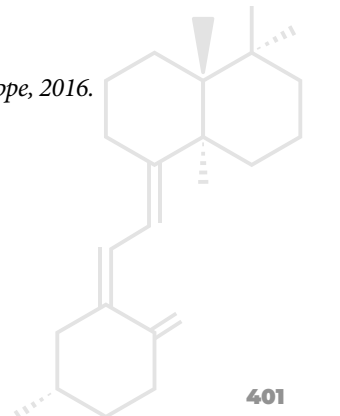
lógicos. Las dificultades para la realización de la biopsia de hueso, dado que es un procedimiento invasivo, requiere una adecuada interpretación (15).

Figura 3.

Efectos de la inmunosupresión en la enfermedad mineral ósea en pacientes con trasplante renal

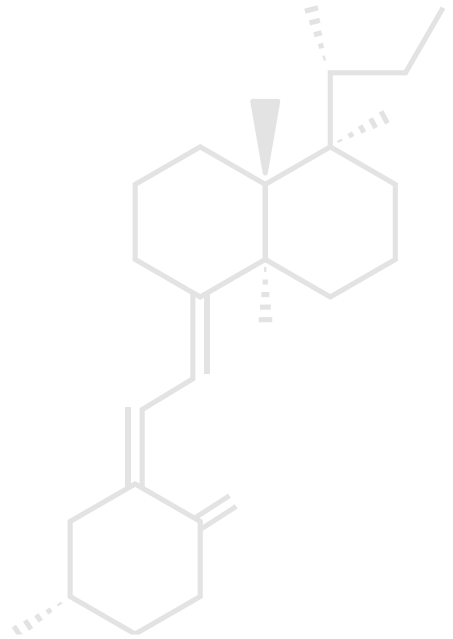


Fuente: Adaptado de Vitamin D in KT recipients Cianciolo Guiuseppe, 2016.



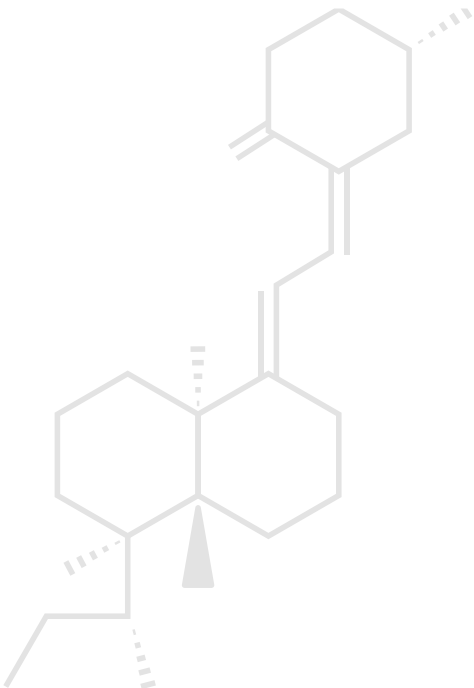
Referencias

1. Portales-Castillo I, Simic P. PTH, FGF-23, Klotho and Vitamin D as regulators of calcium and phosphorus: Genetics, epigenetics and beyond. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022;13:992666. doi:10.3389/fendo.2022.992666.
2. Bikle DD and Schwartz J. Vitamin D Binding Protein, Total and Free Vitamin D Levels in Different Physiological and Pathophysiological Conditions. *Front. Endocrinol*. 2019;10(2):317. doi: 10.3389/fendo.2019.00317
3. Haussler MR, Whitfield GK, Kaneko I, Haussler CA, Hsieh D, Hsieh J-C, et al. Molecular mechanisms of vitamin d action. *Calcif Tissue Int*. 2013;92(2):77-98. doi: 10.1126/science.6251551
4. Evenepoel P, Bover J, Torres PU. Parathyroid hormone metabolism and signaling in health and chronic kidney disease. *Kidney Int*. 2016;90(6):1184-90. doi: 10.1007/s00223-012-9619-0
5. Delgado Troche FV. El gran papel de Klotho. *Rev. Med.* [Internet]. 31 de diciembre de 2022 [citado 31 de diciembre de 2021];29(1):25-35. Disponible en: <https://revistas.unimilitar.edu.co/index.php/rmed/article/view/5021>
6. Becke A, Maass A, Kreutz MR, Duezel E. Serum α -Klotho levels correlate with episodic memory changes related to cardiovascular exercise in older adults [Internet]. 2020. doi: <https://doi.org/10.1101/2020.01.16.908913>
7. Hu MC, Shi M, Zhang J et al: Klotho deficiency causes vascular calcification in chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol*. 2011;22: 124-36.
8. Kuro-O M. Klotho and endocrine fibroblast growth factors: markers of chronic kidney disease progression and cardiovascular complications? *Nephrol Dial Transplant*. 2019;34(1):15-21.
9. Kim HR, Nam BY, Kim D.W, Kang MW, Han J-H, Lee MJ, et al. Circulating α -klotho levels in CKD and relationship to progression. *Am J Kidney Dis*. 2013;61(6):899-909. doi: 10.1007/s00109-021-02044-8
10. Sakan H, Nakatani K, Asai O, Imura A, Tanaka T, et al. Reduced Renal α -Klotho Expression in CKD Patients and Its Effect on Renal Phosphate Handling and Vitamin D Metabolism. *PLoS ONE*. 2014;9(1):e86301. doi:10.1371/journal.pone.0086301
11. Dusso AS and Rodriguez M. Enhanced induction of Cyp24a1 by FGF23 but low serum 24,25-dihydroxyvitamin D in CKD: implications for therapy. *Kidney Int*. 2012;82(10):1046-1049. doi: 10.1038/ki.2012.273.
12. Graidis S, Papavramidis TS and Papaioannou M. Vitamin D and Acute Kidney Injury: A Two-Way Causality Relation and a Predictive, Prognostic, and Therapeutic Role of Vitamin D. *Front. Nutr*. 2021;7:630951. doi: 10.3389/fnut.2020.630951
13. National Heart, Lung, and Blood Institute PETAL Clinical Trials Network, Ginde AA, Brower RG, et al. Early High-Dose Vitamin D3 for Critically Ill, Vitamin D-Deficient Patients. *N Engl J Med*. 2019;381(26):2529-2540. doi:10.1056/NEJMoa1911124
14. Agoro, R., White, K.E. Regulation of FGF23 production and phosphate metabolism by bone-kidney interactions. *Nat Rev Nephrol*. 2023;19(3):185-193. doi: 10.1038/s41581-022-00665-x.
15. Rebholz CM, Grams ME, Lutsey PL, et al. Biomarkers of Vitamin D Status and Risk of ESRD. *Am J Kidney Dis*. 2016;67(2):235-242. doi:10.1053/ajkd.2015.08.026



17. VITAMINA D Y SEXUALIDAD

Franklin José Espitia De La Hoz
José Luis Neyro



Franklin José Espitia De La Hoz
José Luis Neyro

Introducción

La vitamina D [25-hidroxivitamina D (25(OH)D)] es una hormona liposoluble que tiene funciones tanto autocrinas como endocrinas, mediante su Ubicuo Receptor (VDR), que se expresa en diferentes tipos de células del cuerpo humano (1,2). En las mujeres los bajos niveles de vitamina D afectan desfavorablemente la función sexual (3).

En los hombres se ha demostrado que tiene importantes funciones en el aparato reproductor; de hecho, en pacientes con hipovitaminosis D, los parámetros del semen se ven afectados negativamente, lo cual requiere la reposición y suplencia de dicha hormona (4).

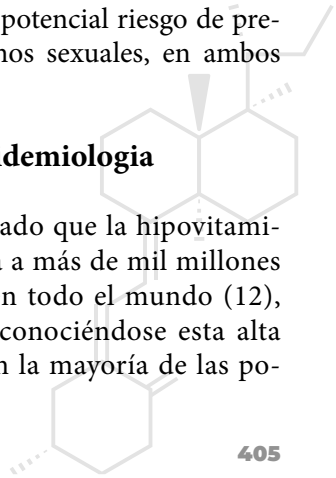
La hipovitaminosis D (sea deficiencia o insuficiencia), se define como una concentración sérica de 25(OH)D inferior a 50 nmol/l (20 ng/mL) o 75 nmol/l (30 ng/mL) respectivamente (5,6), y se ha asociado con numerosos

trastornos que pueden verse involucrados en la génesis de disfunciones sexuales, así como enfermedades cardiovasculares, HTA, dislipidemia, diabetes tipo 2, cáncer, esclerosis múltiple, depresión, demencia, enfermedades psiquiátricas, entre otras no menos significativas (7).

Se ha sugerido la suplementación con vitamina D como un tratamiento rentable, con pocos efectos secundarios que tiene efectos beneficiosos en la mejoría de las disfunciones sexuales (8). En efecto, generalmente se acepta como un tratamiento adyuvante de disfunciones sexuales, tanto en hombres como en mujeres, puesto que múltiples estudios reportan asociación entre el estado de los niveles de la vitamina D y el potencial riesgo de presentar trastornos sexuales, en ambos sexos (9-11).

Epidemiología

Se ha publicitado que la hipovitaminosis D afecta a más de mil millones de personas en todo el mundo (12), por lo que reconociéndose esta alta prevalencia en la mayoría de las po-



blaciones del mundo (y durante todas las etapas de la vida), ello representa un problema de salud pública mundial (13). En población colombiana, con un total de 7 181 participantes (entre 18 y 49 años), la prevalencia de deficiencia de vitamina D fue de 23,8 % y de insuficiencia de 46,8 % (14). Recientemente Espitia (15) publicó que, en mujeres en edad reproductiva del Eje Cafetero, la prevalencia de la hipovitaminosis D fue de 38,61 %; mientras que, en mujeres de Armenia, en posmenopausia, la prevalencia del déficit de vitamina D fue del 73,92 % (16); en gestantes del Quindío la prevalencia de déficit alcanzó el 32,14 % (17).

Hasta donde sabemos, la prevalencia de la hipovitaminosis D no ha sido ampliamente informada o bien establecida en pacientes con disfunciones sexuales; sin embargo, en 2020, en una muestra de 107 participantes, donde se incluyeron hombres y mujeres con diagnóstico de Trastorno de Deseo Sexual Hipoadectivo (TDSH), la prevalencia del déficit de vitamina D fue del 63,55 % (34,57 % en hombres y 28,97 % en mujeres) (18).

Recuerdo fisiopatológico

Una disfunción sexual se define como la dificultad, experimentada por un individuo o pareja, durante un mínimo de 6 meses y durante cualquier etapa de la actividad sexual normal (2); el

trastorno podría afectar negativamente su sexualidad y la calidad de vida (19,20).

Disfunción sexual es una expresión genérica que abarca varias facetas de la sexualidad en términos de deseo, excitación/lubricación, orgasmo y/o dolor sexual (21); tales disfunciones sexuales pueden presentarse en cualquier etapa de la vida, pudiendo reducir drásticamente la calidad de vida de las personas (22).

La etiología de las disfunciones sexuales es multifactorial y compleja; involucra una serie de componentes biológicos, psicológicos, sociales, contextuales y/o de pareja (23,24). Es conocido el fundamental papel de las hormonas (andrógenos, estrógenos, progesterona, etc.) como factores involucrados en la modulación de la respuesta sexual (25-27); por su parte, el bajo nivel sérico de vitamina D se asocia con un funcionamiento sexual deficiente, y a su vez, la severidad de la disfunción sexual dependerá de la gravedad de la deficiencia (8,28,29).

El efecto de la vitamina D, en la función sexual está mediado por diferentes mecanismos; en realidad, sus niveles séricos correlacionan positivamente con los niveles de testosterona, exhibiendo una fluctuación estacional concordante (9), e incrementa cuando se complementa con testosterona en hombres con defi-

ciencia de andrógenos (30) y viceversa; ello sugiere que la suplementación con vitamina D aumenta los niveles de testosterona (10). Por otra parte, se ha documentado que la vitamina D ejerce efectos específicos de tejido sobre la producción y metabolismo de estrógenos y andrógenos (31), así como en la conservación de la integridad arterial periférica (32).

En el hombre las actividades biológicas de la vitamina D se arbitran a través del VDR. El VDR y las enzimas que metabolizan vitamina D están presentes en los testículos (en células de Sertoli, células germinales, células de Leydig, espermatozoides) y en las células epiteliales que recubren el tracto reproductivo (33,34)

En síntesis, se puede resumir que la vitamina D ejerce su papel en la función sexual a través de tres diferentes mecanismos:

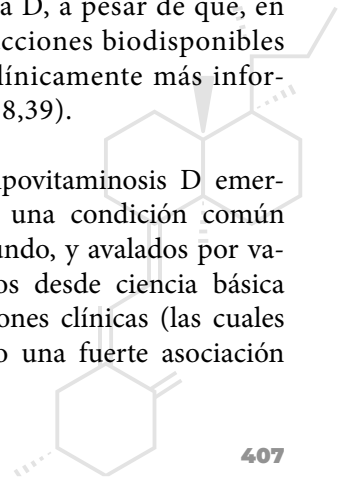
- a) Integridad endotelial (la hipovitaminosis D se correlaciona con la disfunción endotelial) (35);
- b) Estimula la producción de neurotransmisores y de NO (óxido nítrico) en las células endoteliales y las sintetas de NO (catalizan la producción de NO a partir de L-arginina) (36);
- c) Unión a los receptores de andrógenos [además de activar el VDR, la 1,25-D muestra una alta afinidad por otros receptores nucleares del

cuerpo (cuando la 1,25-D se eleva por encima del rango normal, se une a los receptores tiroideos α/β , el receptor de glucocorticoides y el receptor de andrógenos, desplazando a sus ligandos nativos)] (37). De tal manera, que los diferentes efectos pleiotrópicos de la vitamina D, se acompañan de asociaciones fisiopatológicas de esta con la homeostasis energética y la regulación de los sistemas vascular, neurológico y endocrino (8,18).

Manifestaciones clínicas

La hipovitaminosis D, en personas de cualquier edad, se puede acompañar de astenia, adinamia, parestesias, mialgias, artralgias; sin embargo, para evaluar el estado de la vitamina D es recomendable cuantificar los niveles séricos de 25-hidroxivitamina D (25(OH)D) (principal metabolito circulante, el cual refleja tanto la producción endógena como del aporte exógeno); ella expresa de forma fiable las fracciones libres de los metabolitos de la vitamina D, a pesar de que, en teoría, las fracciones biodisponibles pueden ser clínicamente más informativas (12,38,39).

Al estar la hipovitaminosis D emergiendo como una condición común en todo el mundo, y avalados por variados estudios desde ciencia básica hasta aplicaciones clínicas (las cuales han destacado una fuerte asociación



con enfermedades crónicas, así como con condiciones agudas) y dado que los niveles séricos de 25(OH)D presentan una regulación genómica y no genómica influenciada por una me-

diación epigenética (40,41), se recomienda medir siempre y de rutina los niveles de vitamina D en pacientes que manifiesten algunas de las siguientes circunstancias (tabla 1):

Tabla 1.
Condiciones clínicas que ameritan medir siempre y de rutina los niveles de 25(OH)D15,17,42,43,44

<p>Mayores de 65 años con historia de caídas (>2 / año). Mayores de 65 años (con-sin historia de fracturas por fragilidad) e institucionalizados.</p> <p>Diabetes mellitus Tipo 2.</p> <p>Embarazo y lactancia.</p> <p>Enfermedad de Crohn.</p> <p>Enfermedad inflamatoria intestinal.</p> <p>Enfermedad renal crónica.</p> <p>Enfermedades granulomatosas.</p> <p>Enteritis por radiación.</p> <p>Exposición solar restringida.</p> <p>Falla hepática.</p> <p>Fibromialgia.</p> <p>Fibrosis quística.</p> <p>Hipo e hiperparatiroidismo.</p>	<p>Historia de infertilidad.</p> <p>Obesidad y sobrepeso.</p> <p>Osteomalacia.</p> <p>Osteoporosis.</p> <p>Poscirugía bariátrica.</p> <p>Raquitismo y Osteomalacia.</p> <p>Raza no caucásica.</p> <p>Síndromes de malabsorción.</p> <p>Tabaquismo.</p> <p>Trastornos de conducta alimentaria.</p> <p>Uso crónico (mayor a 3 meses) de fármacos como: a) anticoagulantes, estatinas y colestiramina; b) anticonvulsivantes, c) glucocorticoides, d) medicaciones para HIV, e) antimicóticos.</p>
--	---

Fuente: elaboración propia (con citas mencionadas)

Adicionalmente, se sugiere medir los niveles séricos de Vitamina D en los siguientes casos particulares: disfunciones sexuales, posmenopausia, preconcepción, prenatal, lactancia, recién nacidos hijos de madres deficitarias y población infantil en riesgo de déficit deben ser evaluados de forma individual

(8,43, 44). No se recomienda hacer tamizaje en población de bajo riesgo de déficit (43).

Diagnóstico

Un rango menor de 75 nmol/L (30 ng/ml) en la concentración sérica/plasmática de la 25(OH)D, es con-

siderado como hipovitaminosis D (12, 15-17, 43, 44). En la tabla 2 se detallan los estadios de la hipovitaminosis D.

Tabla 2.
Estadios de la hipovitaminosis D

Interpretación	25-OH-vitamina D sérica	
	ng/mL	nmol/L
Tóxico	≥150	≥375
Exceso	>100 y <150	>250 y <375
Suficiencia	≥40 y <100	≥100 y <250
Deseable	>30 y <40	>75 y <100
Óptimo	≥30	≥75
Insuficiencia	≥20 y <30	≤50 y <75
Deficiencia	<20	<50
Deficiencia severa	<10	<25

Fuente: elaboración propia

Tratamiento

Antes del año 2010, la cantidad diaria recomendada de vitamina D, hasta los 50 años, era de 200 UI/día; pero después de 2010, se recomendó 400 UI/día para menores de hasta 12 meses, 600 UI/día para menores de 70 años y 800 UI/día para mayores de 70 años (45). En la tabla 3 se detalla la ingesta dietética diaria recomendada de vitamina D.

Tabla 3.
Ingesta dietética recomendada de vitamina D

Edad	Requerimientos medios (UI/día)	Aporte dietético recomendado (UI/día)	Nivel superior de ingesta tolerable (UI/día)
0 – 6 meses	400	400	1 000
7 – 12 meses	400	400	1 500
1 – 3 años	400	600	2 500
4 – 8 años	400	600	3 000
9 – 70 años	400	600	4 000
> 70 años	400	400	4 000

Fuente: elaboración propia

(Adaptada del Institute of Medicine) (46).

En personas con disfunciones sexuales, el tratamiento con vitamina D debe administrarse ante una concentración de 25(OH)D menor a 30 ng/ml (8,18). Sin embargo, no existe evidencia científica suficiente y sólida que respalde el uso clínico, sistemático y de rutina de vitamina D en todos los pacientes; lo que sí es incuestionable es que la suplementación con vitamina D es una medida relativamente barata, disponible y segura (8), con grandes bondades en la salud sexual por sus reconocidos efectos pleiotrópicos (aumenta los niveles de testosterona, promueve la salud

vascular al inhibir la inflamación, incrementa la producción de óxido nítrico endotelial, favorece los procesos neurotróficos, inmunomoduladores y mayor expresión de receptores de vitamina D en áreas clave del cerebro) (9 – 11).

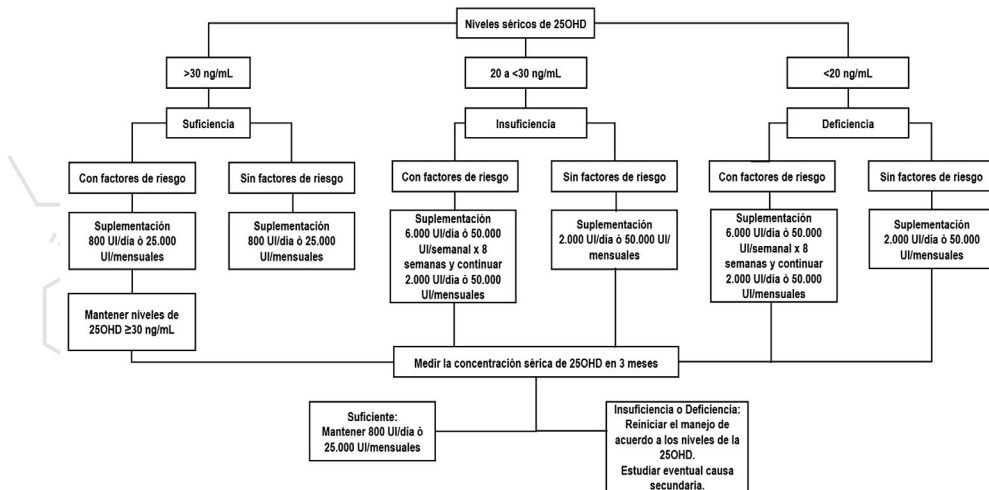
La suplementación con vitamina D en pacientes con disfunciones sexuales se puede hacer con la siguiente recomendación: 7 000 – 14 000 UI/día o 50 .000 UI/semanales durante 8 semanas para elevar los niveles séricos de 25(OH) D por encima de 30 ng/mL, seguido de una terapia de mantenimiento de 1500 – 2000 UI/día durante seis meses (8,39,47) (de acuerdo al algoritmo que se explica en la figura 1).

En fecha actual, aunque la *Endocrine Society* y otros grupos de expertos consideran insuficiencia con niveles entre

20-29 ng/mL y ≥ 30 ng/ml como niveles suficientes; para acciones no clásicas, algunos autores proponen alcanzar niveles >40 ng/mL (39); todo ello amparado en el creciente concepto de “nutriente umbral” que se le ha adjudicado a la vitamina D. De esta forma, niveles séricos de 25(OH)D por encima de 10 ng/mL evitan el raquitismo infantil; mayores de 20 ng/mL consiguen una adecuada masa ósea; superiores a 30 ng/mL corresponden al tratamiento habitual de la osteoporosis y el mantenimiento de una buena eficacia anti-fractura, mientras que valores mayores de 40 ng/mL ejercen una acción anti-inflamatoria y de inmuno-modulación. Por otra parte, recientemente ha surgido un debate interesante sobre la eficacia de la suplementación con vitamina D en dosis altas para el tratamiento y reducción del riesgo de disfunciones sexuales (8,48).

Figura 1.

Esquema terapéutico de la hipovitaminosis D en pacientes con disfunciones sexuales



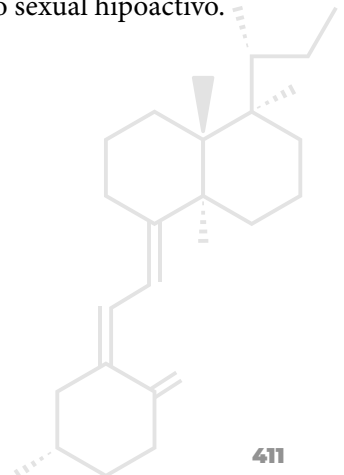
Fuente: elaboración propia.

Es menester aclarar no obstante lo anotado en nuestro algoritmo anterior que el uso de dosis supra fisiológicas de vitamina D no denota mayores beneficios clínicos en pacientes con niveles séricos insuficientes, de ahí la necesidad de individualizar la suplementación (8); de hecho, dosis diarias de 800 – 2000 UI/día, 7 000 – 14 000 UI/semanales, 25 000 – 50 000 UI/mensuales, son eficaces para mantener los niveles séricos por encima de 30 ng/ml (8,18); sin embargo, el suplemento de 300 000 UI administrado por inyección intramuscular (por dos dosis, al principio y a las cuatro semanas) ha reportado un efecto significativo en la función sexual ($p < 0,05$) (49). En otro orden de ideas, las dosis diarias de 1 000 UI, semanales de 7 000 UI o mensuales de 30 000 UI de vitamina D₃, han reportado un aumento sérico similar de la 25(OH)D, después de 3 meses de suplencia, con aumento de aproximadamente 1,3 ng/100 UI (48).

El bajo costo de la vitamina D, la fácil disponibilidad en el mercado farmacéutico mundial, la familiaridad de los médicos con la molécula y su meca-

nismo de acción, la demostrada seguridad (al menos hasta dosis de 4 000 UI/día), y la deficiencia prevalente en la población, convierten a la vitamina D en un fármaco adecuado para el manejo de los trastornos sexuales tanto en hombres como en mujeres (18). Todo ello no es nuevo, ya que el uso de suplementos de vitamina D para prevenir o tratar las dificultades sexuales, ya ha sido documentado por varios ensayos clínicos y revisiones sistemáticas, dejando claro que la suplementación con vitamina D mejora el funcionamiento sexual y el estado de ánimo en personas con niveles bajos de vitamina D (49-52).

Alineados con los prometedores resultados iniciales de Espitia (8,18), y a pesar de que ninguna agencia gubernamental ni la Organización Mundial de la Salud (OMS) han recomendado la integración de la vitamina D en las pautas preventivas o de tratamiento para las disfunciones sexuales, consideramos de utilidad su incursión en el arsenal terapéutico de dichos trastornos, en especial del abordaje del trastorno de deseo sexual hipoactivo.



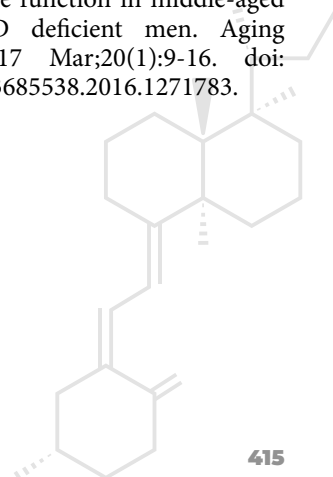
Referencias

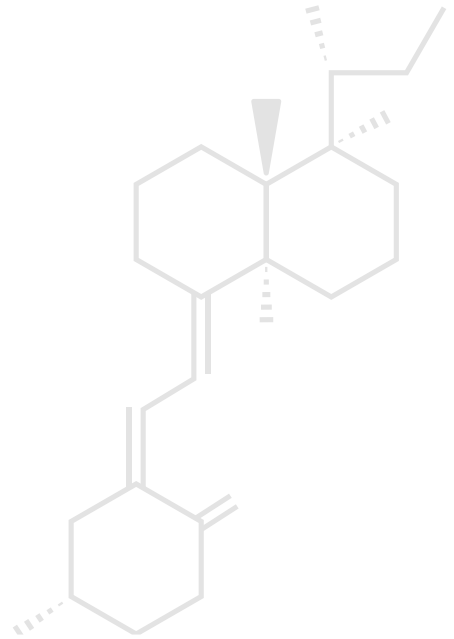
1. Heaney RP. Vitamin D in health and disease. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2008 Sep;3(5):1535-41. doi: 10.2215/CJN.01160308.
2. Silva T, Jesus M, Cagigal C, Silva C. Food with Influence in the Sexual and Reproductive Health. *Curr Pharm Biotechnol*. 2019;20(2):114-122. doi: 10.2174/1389201019666180925140400. PMID: 30255750.
3. Askin M, Koc EM, Soyoz M, Aksun S, Aydogmus S, Sozmen K. Relationship between Postmenopausal Vitamin D Level, Menopausal Symptoms and Sexual Functions. *J Coll Physicians Surg Pak*. 2019 Sep;29(9):823-827. doi: 10.29271/jcpsp.2019.09.823.
4. Özkaya F, Demirel A. Vitamin D deficiency in infertile patients. *Arch Esp Urol*. 2018 Dec;71(10):850-5.
5. Bouillon R, Van Schoor NM, Gielen E, Boonen S, Mathieu C, Vanderschueren D, Lips P. Optimal vitamin D status: a critical analysis on the basis of evidence-based medicine. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013 Aug;98(8):E1283-304. doi: 10.1210/jc.2013-1195.
6. Manson JE, Brannon PM, Rosen CJ, Taylor CL. Vitamin D Deficiency - Is There Really a Pandemic? *N Engl J Med*. 2016 Nov 10;375(19):1817-1820. doi: 10.1056/NEJMp1608005.
7. Milic S, Mikolasevic I, Krznaric-Zrnic I, Stanic M, Poropat G, Stimac D, et al. Nonalcoholic steatohepatitis: emerging targeted therapies to optimize treatment options. *Drug Des Devel Ther*. 2015 Aug 20;9:4835-45. doi: 10.2147/DDDT.S64877.
8. Espitia De La Hoz FJ. Efectividad de dos dosis de vitamina D3 en déficit de vitamina D, en mujeres con deseo sexual hipoactivo. Ensayo clínico aleatorizado. *Repert Med Cir*. 2022; 1-7. <https://doi.org/10.31260/Repert Med Cir.01217372.13349> – 11.
9. Wehr E, Pilz S, Boehm BO, März W, Obermayer-Pietsch B. Association of vitamin D status with serum androgen levels in men. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2010 Aug;73(2):243-8. doi: 10.1111/j.1365-2265.2009.03777.x.
10. Pilz S, Frisch S, Koertke H, Kuhn J, Dreier J, Obermayer-Pietsch B, Wehr E, Zittermann A. Effect of vitamin D supplementation on testosterone levels in men. *Horm Metab Res*. 2011 Mar;43(3):223-5. doi: 10.1055/s-0030-1269854.
11. Canguven O, Al Malki AH. Vitamin D and Male Erectile Function: An Updated Review. *World J Mens Health*. 2021 Jan;39(1):31-37. doi: 10.5534/wjmh.190151.
12. Holick MF. The vitamin D deficiency pandemic: Approaches for diagnosis, treatment and prevention. *Rev Endocr Metab Disord*. 2017 Jun;18(2):153-165. doi: 10.1007/s11154-017-9424-1.
13. Mansur JL, Oliveri B, Giacoia E, Fusaro D, Costanzo PR. Vitamin D: Before, during and after Pregnancy: Effect on Neonates and Children. *Nutrients*. 2022 May 1;14(9):1900. doi: 10.3390/nu14091900.
14. Martínez Torres J, Barajas Lizarazo MA, Cárdenas Malpica PA, Escobar-Velásquez K, Carvajal Suárez LS, Moreno-Bayona JA, Rangel Navia HJ. Prevalencia de la deficiencia e insuficiencia de vitamina D y factores asociados en mujeres colombianas en el 2015 [Prevalence of vitamin D deficiency and insufficiency and associated factors in Colombian women in 2015]. *Nutr Hosp*. 2022 Aug 25;39(4):843-851. Spanish. doi: 10.20960/nh.03928.
15. Espitia De La Hoz FJ. Prevalencia de hipovitaminosis D en mujeres en

- edad reproductiva del eje cafetero colombiano. Estudio de corte transversal. Revista de la Facultad de Ciencias de la Salud de la Universidad del Cauca. 2022;24(1):38-46. <https://doi.org/10.47373/rfcs.2022.v24.2089>.
16. Espitia De La Hoz FJ, Orozco Santiago L. Prevalencia del déficit de vitamina D en mujeres posmenopáusicas de Armenia. *Revista Colombiana De Endocrinología, Diabetes & Amp; Metabolismo*; 2019; 6(3):171-6. <https://doi.org/10.53853/encr.6.3.531>.
 17. Espitia De La Hoz FJ, Orozco Santiago L. Prevalencia del déficit de vitamina D y de los factores de riesgo asociados, en gestantes de Quindío. *Revista Colombiana De Endocrinología, Diabetes & Amp; Metabolismo*; 2018; 5(4):5-12.
 18. Espitia De La Hoz FJ. Déficit de vitamina D en hombres y mujeres con deseo sexual hipoactivo: estudio de prevalencia. *Revista Médica de Risaralda*. 2020; 26(2):123-9. <https://doi.org/10.22517/25395203.23251>.
 19. Cavalcanti IF, Farias PD, Ithamar L, Silva VM, Lemos A. Sexual function and factors associated with sexual dysfunction in climacteric women. *Rev Bras Ginecol Obstet*. 2014;36:497-502. <https://doi.org/10.1590/S0100-720320140004985>.
 20. Espitia De La Hoz FJ. Prevalence and characterisation of sexual dysfunctions in women, in 12 Colombian cities, 2009-2016. *Rev Colomb Obstet Ginecol* 2018; 69(1):9-21. doi:10.18597/rcog.30353.
 21. Reed MA. Female Sexual Dysfunction. *Clin Plast Surg*. 2022 Oct;49(4):495-504. doi: 10.1016/j.cps.2022.06.009.
 22. Kingsberg SA, Simon JA. Female Hypoactive Sexual Desire Disorder: A Practical Guide to Causes, Clinical Diagnosis, and Treatment. *J Womens Health (Larchmt)*. 2020; 29(8):1101-12. doi: 10.1089/jwh.2019.7865.
 23. Parish SJ, Hahn SR. Hypoactive Sexual Desire Disorder: A Review of Epidemiology, Biopsychology, Diagnosis, and Treatment. *Sex Med Rev*. 2016 Apr;4(2):103-120. doi: 10.1016/j.sxmr.2015.11.009.
 24. Espitia De La Hoz FJ. Fisiopatología del trastorno del deseo sexual en el climaterio. *Rev Méd Risaralda*. 2018; 23(1):54-9.
 25. Shifren JL, Braunstein GD, Simon JA, Casson PR, Buster JE, Redmond GP, Burki RE, Ginsburg ES, Rosen RC, Leiblum SR, Caramelli KE, Mazer NA. Transdermal testosterone treatment in women with impaired sexual function after oophorectomy. *N Engl J Med*. 2000 Sep 7;343(10):682-8. doi: 10.1056/NEJM200009073431002.
 26. Johansen N, Liavaag AH, Mørkrid L, Michelsen TM. Hormone Levels and Sexual Functioning After Risk-Reducing Salpingo-Oophorectomy. *Sex Med*. 2018 Jun;6(2):143-153. doi: 10.1016/j.esxm.2018.02.002.
 27. Flöter A, Nathorst-Böös J, Carlström K, von Schoultz B. Addition of testosterone to estrogen replacement therapy in oophorectomized women: effects on sexuality and well-being. *Climacteric*. 2002 Dec;5(4):357-65.
 28. Colonese F, Laganà AS, Colonese E, Sofo V, Salmeri FM, Granese R, Triolo O. The pleiotropic effects of vitamin D in gynaecological and obstetric diseases: an overview on a hot topic. *Biomed Res Int*. 2015;2015:986281. doi: 10.1155/2015/986281.
 29. Canat M, Canat L, Öztürk FY, Eroğlu H, Atalay HA, Altuntaş Y. Vitamin D3 deficiency is associated with female sexual dysfunction in premenopausal women. *Int Urol Nephrol*. 2016 Nov;48(11):1789- 1795. doi: 10.1007/s11255-016-1396-7.

30. Francis RM, Peacock M, Aaron JE, Selby PL, Taylor GA, Thompson J, et al. Osteoporosis in hypogonadal men: role of decreased plasma 1,25-dihydroxyvitamin D, calcium malabsorption, and low bone formation. *Bone*. 1986;7(4):261-8. doi: 10.1016/8756-3282(86)90205-x.
31. Lundqvist J, Norlin M, Wikvall K. 1 α ,25-Dihydroxyvitamin D3 exerts tissue-specific effects on estrogen and androgen metabolism. *Biochim Biophys Acta*. 2011 Apr;1811(4):263-70. doi: 10.1016/j.bbali.2011.01.004.
32. Melamed ML, Muntner P, Michos ED, Uribarri J, Weber C, Sharma J, Raggi P. Serum 25-hydroxyvitamin D levels and the prevalence of peripheral arterial disease: results from NHANES 2001 to 2004. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2008 Jun;28(6):1179-85. doi: 10.1161/ATVBAHA.108.165886.
33. Blomberg Jensen M, Nielsen JE, Jørgensen A, Rajpert-De Meyts E, Kristensen DM, Jørgensen N, et al. Vitamin D receptor and vitamin D metabolizing enzymes are expressed in the human male reproductive tract. *Hum Reprod*. 2010 May;25(5):1303-11. doi: 10.1093/humrep/deq024.
34. Blomberg Jensen M. Vitamin D and male reproduction. *Nat Rev Endocrinol*. 2014 Mar;10(3):175-86. doi: 10.1038/nrendo.2013.262.
35. Reis JP, von Mühlen D, Michos ED, Miller ER 3rd, Appel LJ, Araneta MR, Barrett-Connor E. Serum vitamin D, parathyroid hormone levels, and carotid atherosclerosis. *Atherosclerosis*. 2009 Dec;207(2):585-90. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2009.05.030.
36. Molinari C, Uberti F, Grossini E, Vacca G, Carda S, Invernizzi M, Cisari C. 1 α ,25-dihydroxycholecalciferol induces nitric oxide production in cultured endothelial cells. *Cell Physiol Biochem*. 2011;27(6):661-8. doi: 10.1159/000330075.
37. Proal AD, Albert PJ, Marshall TG. Dysregulation of the vitamin D nuclear receptor may contribute to the higher prevalence of some autoimmune diseases in women. *Ann N Y Acad Sci*. 2009 Sep;1173:252-9. doi: 10.1111/j.1749-6632.2009.04672.x.
38. Institute of Medicine (US) Committee to Review Dietary Reference Intakes for Vitamin D and Calcium. *Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D*. Ross AC, Taylor CL, Yaktine AL, Del Valle HB, editors. Washington (DC): National Academies Press (US); 2011.
39. 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 Jul;96(7):1911-30. doi: 10.1210/jc.2011-0385.
40. Saccone D, Asani F, Bornman L. Regulation of the vitamin D receptor gene by environment, genetics and epigenetics. *Gene*. 2015;561(2):171-80.
41. Wjst M, Heimbeck I, Kutschke D, Pukelsheim K. Epigenetic regulation of vitamin D converting enzymes. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2010 Jul;121(1-2):80-3. doi: 10.1016/j.jsbmb.2010.03.056.
42. Herrera-Molina E, González N, Low-Padilla E, Oliveros-Velásquez JD, Mendivelso-Duarte F, Gómez-Gómez OV. Recomendaciones para el uso racional de la prueba 25-hidroxivitamina D Resúmen de política. *Rev. colom. nefrol*. 2019; 6(2): 179-92.
43. Vásquez-Awad D, Cano-Gutiérrez CA, Gómez-Ortiz A, González, MÁ Guzmán-Moreno R, Martínez-Reyes JI, et al. Vitamina D. Consenso

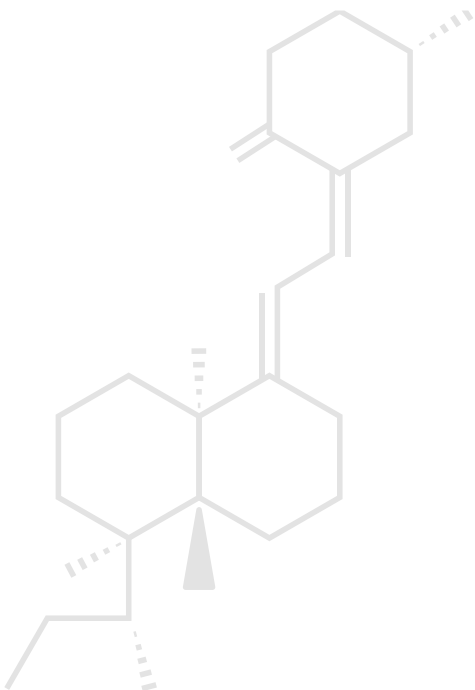
- colombiano de expertos. *Medicina (B Aires)*. 2017;39(2):140-57.
44. Casado E, Quesada JM, Naves M, Peris P, Jódar E, Giner M, Neyro JL, Del Pino J, Sosa M, De Paz HD, Blanch J. Recomendaciones de la SEIOMM (Sociedad Española de Investigación Ósea y del Metabolismo Mineral) en la prevención y tratamiento del déficit de vitamina D. *Rev Osteoporos Metab Miner*. 2021;13(2):84-97. doi: 10.4321/S1889-836X2021000200007
 45. Pludowski P, Holick MF, Grant WB, Konstantynowicz J, Mascarenhas MR, Haq A, et al. Vitamin D supplementation guidelines. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2018 Jan;175:125-135. doi: 10.1016/j.jsbmb.2017.01.021.
 46. Ross AC, Manson JE, Abrams SA, Aloia JE, Brannon PM, Clinton SK, et al. The 2011 report on dietary reference intakes for calcium and vitamin D from the Institute of Medicine: what clinicians need to know. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011 Jan;96(1):53-8. doi: 10.1210/jc.2010-2704.
 47. Pludowski P, Karczmarewicz E, Bayer M, Carter G, Chlebna-Sokół D, Czech-Kowalska J, et al. Practical guidelines for the supplementation of vitamin D and the treatment of deficits in Central Europe-recommended vitamin D intakes in the general population and groups at risk of vitamin D deficiency. *Endokrynol Pol*. 2013;64(4):319-27. doi: 10.5603/ep.2013.0012.
 48. Ish-Shalom S, Segal E, Salganik T, Raz B, Bromberg IL, Vieth R. Comparison of daily, weekly, and monthly vitamin D3 in ethanol dosing protocols for two months in elderly hip fracture patients. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008 Sep;93(9):3430-5. doi: 10.1210/jc.2008-0241.
 49. Jalali-Chimeh F, Gholamrezaei A, Vafa M, Nasiri M, Abiri B, Darooneh T, Ozgoli G. Effect of Vitamin D Therapy on Sexual Function in Women with Sexual Dysfunction and Vitamin D Deficiency: A Randomized, Double-Blind, Placebo Controlled Clinical Trial. *J Urol*. 2019 May;201(5):987-993. doi: 10.1016/j.juro.2018.10.019.
 50. Ghanbari-Homaie S, Ataei-Almanghadim K, Mirghafourvand M. Effect of vitamins on sexual function: A systematic review. *Int J Vitam Nutr Res*. 2021 Mar 29;1-10. doi: 10.1024/0300-9831/a000703.
 51. Krysiak R, Sz wajkosz A, Marek B, Okopień B. The effect of vitamin D supplementation on sexual functioning and depressive symptoms in young women with low vitamin D status. *Endokrynol Pol*. 2018;69(2):168-174. doi: 10.5603/EP.a2018.0013.
 52. Canguven O, Talib RA, El Ansari W, Yassin DJ, Al Naimi A. Vitamin D treatment improves levels of sexual hormones, metabolic parameters and erectile function in middle-aged vitamin D deficient men. *Aging Male*. 2017 Mar;20(1):9-16. doi: 10.1080/13685538.2016.1271783.





18. VITAMINA D Y SALUD MENTAL

David Felipe Vásquez Moreno



David Felipe Vásquez Moreno

Introducción

La vitamina D es una sustancia liposoluble cuya síntesis en la especie humana proviene mayormente de la exposición a los rayos del sol. Gracias a la transformación de fotones de rayos ultravioleta B (UVB) en colecalciferol a nivel cutáneo. Aunque también se obtiene una cantidad considerable a partir de la ingesta de alimentos ricos en ergocalciferol (vitamina D2) y en colecalciferol (vitamina D3), que posteriormente a través de distintos procesos a nivel renal y hepático llegan a su forma activa (1).

A pesar de que típicamente se le reconoce por el papel que juega en funciones esenciales a nivel del metabolismo del calcio y, en esa medida del metabolismo óseo, recientemente se ha investigado su posible beneficio en el manejo coadyuvante u optimizador en algunos trastornos psiquiátricos, así como la asociación de su déficit con la presentación clínica de entidades nosológicas psiquiátricas. Particularmente, se han llevado a cabo estudios

clínicos y revisiones sistemáticas que han buscado aproximarse a comprender el papel que juega la vitamina D en trastornos afectivos, con especial hincapié en trastornos depresivos, y en trastornos psicóticos, con un elevado número de investigaciones en infantes y adolescentes buscando la relación del déficit de la vitamina con trastornos del neurodesarrollo (2, 3, 4).

Trastornos afectivos y ansiedad

En el último lustro se ha publicado una cantidad considerable de estudios que buscan relacionar el déficit de vitamina D con el riesgo de padecer trastornos afectivos (mayormente trastornos depresivos) y trastornos de ansiedad o síntomas ansiosos e incluso en algunos ensayos se ha proporcionado suplemento de vitamina D como coadyuvante en trastornos afectivos y de ansiedad. En general, los resultados sugieren que los niveles bajos de vitamina D puede ser un factor de riesgo para padecer de trastornos depresivos y mientras que el tomar suplemento de la vitamina, mejora los desenlaces en términos severidad y persistencia del

cuadro depresivo (5), aunque parece ser un efecto dosis dependiente.

Un ensayo clínico a doble ciego aleatorizado publicado en 2020 realizó seguimiento durante 8 semanas a 56 sujetos en la quinta década de la vida, con una depresión leve a moderada (según el inventario de depresión de Beck), dividiendo la muestra en dos grupos donde uno recibía 50.000 UI de vitamina D o y el otro el placebo.

Mostrando que aquellos que recibieron suplemento presentaban una mejoría en la severidad del cuadro depresivo (6). Otro estudio a doble ciego y aleatorizado publicado en 2013, que incluyó a 42 pacientes con diagnóstico de trastorno depresivo mayor (en ese momento con diagnóstico según el DSM IV) se asignaron a dos grupos: el primero recibiendo 1500 UI con 20 mg de fluoxetina y el segundo recibiendo únicamente fluoxetina durante ocho semanas (7).

Los resultados mostraron que la severidad de la depresión (medida con el inventario de Beck y con la escala de depresión de Hamilton) mejoró de forma significativa tras la intervención con vitamina D, con resultados prometedores a partir de la cuarta semana de iniciado el tratamiento (7).

Otro estudio, de una metodología similar a los previamente descritos, realizado en 60 mujeres con síndrome de ovario poliquístico (según los criterios

de Rotterdam) entre los 18 y 40 años, mostró una mejoría en resultados de inventario de depresión de Beck y mejoría de síntomas depresivos (8).

Estos hallazgos han sido replicados incluso en poblaciones especiales, pues un ensayo clínico publicado en 2019 realizado en personas con trastornos depresivos mayores de 60 años mostró una mejoría significativa en la severidad del cuadro cuando recibían suplemento exógeno de vitamina D (9).

Es importante anotar que parece que el efecto benéfico de la vitamina D para trastornos depresivos es de dosis dependiente, pues un ensayo publicado en 2012 mostró que administrando menor dosis de vitamina D exógena no había una mejoría estadísticamente significativa en la población estudiada (10), lo cual ha sido replicado por otro estudio llevado a cabo entre 2010 y 2013 en población adulta, que no identificó una mejoría en la escala de depresión de Hamilton en pacientes recibiendo suplemento con respecto a aquellos que no lo recibían tras un seguimiento a los 3 y 6 meses (11).

Con respecto a los trastornos de ansiedad y a la sintomatología ansiosa, la evidencia muestra resultados poco concluyentes, con algunos estudios que revelan que la administración del suplemento no mejora este tipo de síntomas (8). Aunque otros ensayos han demostrado una mejoría estadísticamente significativa en el resultado de

la escala de ansiedad de Hamilton en sujetos recibiendo suplemento de vitamina D (12).

Trastornos psicóticos

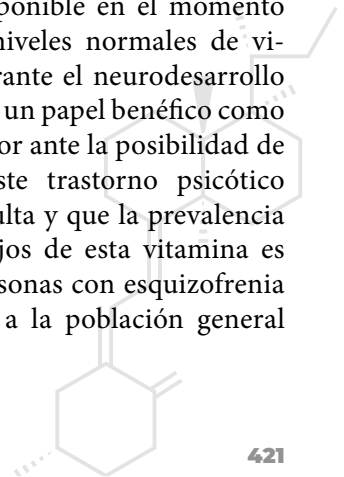
En los últimos veinte años, se han empezado a conocer algunos mecanismos a través de los cuales la vitamina D promueve efectos benéficos en el sistema nervioso central y que particularmente su déficit se ha ligado con la posibilidad de padecer esquizofrenia. Llama la atención que esta hipótesis fue inicialmente planteada a partir de sospecha epidemiológica, ya que muchos de los factores de riesgo conocidos para este trastorno (personas nacidas en invierno, en países alejados del Ecuador, migrantes de raza negra a zonas frías, etc.) también tienen una deficiencia de vitamina D por el hecho de que su síntesis depende de la exposición a la luz solar (13).

A pesar del origen de la teoría, recientemente estudios analíticos han respaldado hipótesis, demostrando que niveles neonatales alterados, tanto bajos como altos, de vitamina D se asociaban con mayor riesgo de padecer esquizofrenia (14, 15). Estudios en roedores han mostrado cómo el desarrollo del cerebro se puede alterar en relación con la deficiencia de la vitamina D, con un amplio abanico de alteraciones neurobiológicas y comportamentales con fenotipos llamativos para el estudio en esquizofrenia, identificándose por ejemplo alteraciones en la trans-

misión de la dopamina, catecolamina ampliamente relacionada con la sintomatología psicótica (4, 16).

Adicionalmente, se ha visto que los pacientes con esquizofrenia presentan déficit de vitamina D hasta en el 70% de los casos (17, 18), mientras que en la población general se estima que la prevalencia de déficit de esta vitamina es entre el 13% y el 40.4% (19). A pesar de lo anterior, es cierto que por la naturaleza de los síntomas negativos y de desorganización las personas con este diagnóstico pueden tener una menor ingesta de fuentes naturales de esta prohormona, así como una menor exposición al sol por la tendencia al aislamiento y el ensimismamiento, y en general, un peor estado de salud y menor expectativa de vida con respecto a personas sin este diagnóstico (4).

En conclusión, parece que a pesar de que en la actualidad no existe evidencia suficiente para recomendar el buscar niveles óptimos de vitamina D en etapas tempranas del desarrollo como prevención de la esquizofrenia, la evidencia disponible en el momento sugiere que niveles normales de vitamina D durante el neurodesarrollo podrían tener un papel benéfico como factor protector ante la posibilidad de desarrollar este trastorno psicótico en la vida adulta y que la prevalencia de niveles bajos de esta vitamina es mayor en personas con esquizofrenia con respecto a la población general (17, 18, 19).



Estudios en niños y adolescentes

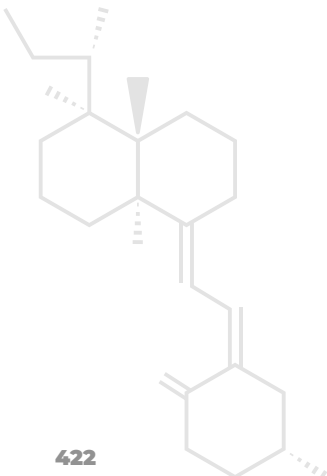
Recientemente, se ha publicado una cantidad considerable de estudios en niños y adolescentes con respecto al tema, que en general sugieren que niños con trastornos psiquiátricos podrían tener mayor prevalencia de hipovitaminosis D con respecto a la población pediátrica general (3, 20) y que la asociación observada en los adultos parece replicarse en la población infantil (2, 3).

Una revisión sistemática reciente (3) consideró a 24 estudios donde bien se proporcionaba la vitamina o se medían los niveles séricos y posteriormente se evaluaban parámetros en salud mental. Para la revisión se incluyeron ensayos en menores de edad excluyendo personas con dis-

capacidad intelectual, diagnósticos neurológicos y trastornos de la conducta alimentaria.

Los resultados observados fueron consistentes y sugieren el potencial beneficio de niveles normales de vitamina D en población pediátrica con respecto a desenlaces en salud mental. A pesar de eso, la cantidad de evidencia disponible sigue siendo limitada y heterogénea en términos metodológicos, lo que impide la realización de un meta análisis para la revisión (21) y varios investigadores plantean la posibilidad de que se trate de un caso de causalidad inversa.

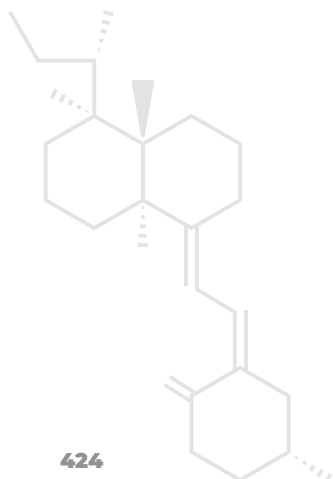
Esto bajo la premisa de que algunos de los síntomas psiquiátricos pueden implicar una menor exposición al sol y, en esa medida, menor síntesis de la prohormona (22, 23).

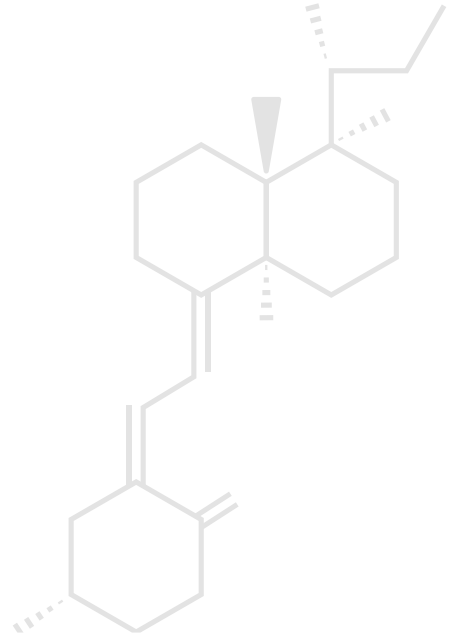


Referencias

1. Kouba BR, Camargo A, Gil-Mohapel J, Rodrigues ALS. Molecular basis underlying the therapeutic potential of vitamin D for the treatment of depression and anxiety. *Int J Mol Sci* [Internet]. 2022 [citado el 1 de septiembre de 2023]; 23 (13):7077. Disponible en: <https://www.mdpi.com/1422-0067/23/13/7077>,
2. Föcker M, Antel J, Ring S, Hahn D, Kanal Ö, Öztürk D, et al. Vitamin D and mental health in children and adolescents. *Eur Child Adolesc Psychiatry* [Internet]. 2017; 26 (9): 1043–66. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1007/s00787-017-0949-3>.
3. Głąbska D, Kołota A, Lachowicz K, Skolmowska D, Stachoń M, Guzek D. The influence of vitamin D intake and status on mental health in children: A systematic review. *Nutrients* [Internet]. 2021 [citado el 1 de septiembre de 2023]; 13 (3): 952. Disponible en: <https://www.mdpi.com/2072-6643/13/3/952>.
4. Cui X, McGrath JJ, Burne THJ, Eyles DW. Vitamin D and schizophrenia: 20 years on. *Mol Psychiatry* [Internet]. 2021 [citado el 1 de septiembre de 2023]; 26 (7): 2708–20. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/s41380-021-01025-0>.
5. Casseb GAS, Kaster MP, Rodrigues ALS. Potential role of vitamin D for the management of depression and anxiety. *CNS Drugs* [Internet]. 2019; 33 (7): 619–37. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1007/s40263-019-00640-4>.
6. Kaviani, M.; Nikooyeh, B.; Zand, H.; Yaghmaei, P.; Neyestani, T.R. Effects of Vitamin D Supplementation on Depression and Some Involved Neurotransmitters. *J. Affect. Disord.* 2020, 269, 28–35.
7. Khoraminy N, Tehrani-Doost M, Jazayeri S, Hosseini A, Djazayeri A. Therapeutic effects of vitamin D as adjunctive therapy to fluoxetine in patients with major depressive disorder. *Aust N Z J Psychiatry* [Internet]. 2013; 47 (3): 271–5. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1177/0004867412465022>.
8. Ostadmohammadi V, Jamilian M, Bahmani F, Asemi Z. Vitamin D and probiotic co-supplementation affects mental health, hormonal, inflammatory and oxidative stress parameters in women with polycystic ovary syndrome. *J Ovarian Res* [Internet]. 2019;12(1). Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1186/s13048-019-0480-x>.
9. Alavi NM, Khademalhosseini S, Vakil Z, Assarian F. Effect of vitamin D supplementation on depression in elderly patients: A randomized clinical trial. *Clin Nutr* [Internet]. 2019 [citado el 1 de septiembre de 2023]; 38 (5): 2065–70. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30316534/>.
10. Bertone-Johnson, E.R.; Powers, S.I.; Spangler, L.; Larson, J.; Michael, Y.L.; Millen, A.E.; Bueche, M.N.; Salmoirago - Blotcher, E.; Wassertheil-Smoller, S.; Brunner, R.L.; et al. Vitamin D Supplementation and Depression in the Women's Health Initiative Calcium and Vitamin D Trial. *Am. J. Epidemiol.* 2012, 176, 1–13.
11. Hansen, J.P.; Pareek, M.; Hvolby, A.; Schmedes, A.; Toft, T.; Dahl, E.; Nielsen, C.T. Vitamin D3 Supplementation and Treatment Outcomes in Patients with Depression (D3-Vit-Dep). *BMC Res. Notes* 2019, 12, 203.
12. Zhu, C.; Zhang, Y.; Wang, T.; Lin, Y.; Yu, J.; Xia, Q.; Zhu, P.; Zhu, D. Vitamin D Supplementation Improves Anxiety but Not Depression Symptoms in Patients with Vitamin D Deficiency. *Brain Behav.* 2020, 10, e01760.

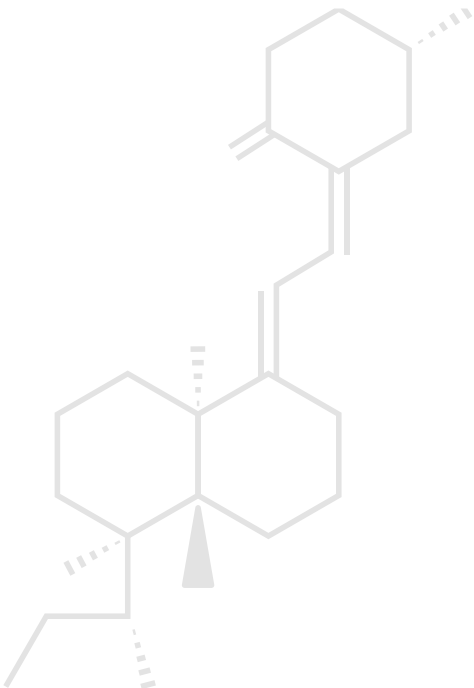
13. McGrath J. Hypothesis: Is low prenatal vitamin D a risk-modifying factor for schizophrenia? *Schizophr Res* [Internet]. 1999; 40 (3): 173–7. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0920996499000523>.
14. McGrath JJ, Eyles DW, Pedersen CB, Anderson C, Ko P, Burne TH, et al. Neonatal vitamin D status and risk of schizophrenia: a population-based case-control study. *Arch Gen Psychiatry*. 2010; 67: 889–94.
15. Eyles DW, Trzaskowski M, Vinkhuyzen AAE, Mattheisen M, Meier S, Gooch H, et al. The association between neonatal vitamin D status and risk of schizophrenia. *Sci Rep*. 2018; 8: 17692.
16. Cui X, Gooch H, Petty A, McGrath JJ, Eyles D. Vitamin D and the brain: genomic and non-genomic actions. *Mol Cell Endocrinol*. 2017; 453: 131–43.
17. Valipour G, Saneei P, Esmailzadeh A. Serum vitamin D levels in relation to schizophrenia: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014; 99: 3863–72.
18. Zhu JL, Luo WW, Cheng X, Li Y, Zhang QZ, Peng WX. Vitamin D deficiency and schizophrenia in adults: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Psychiatry Res*. 2020; 288: 112959.
19. Cashman, K.D.; Dowling, K.G.; Škra-báková, Z.; Gonzalez-Gross, M.; Val-tueña, J.; De Henauw, S.; Moreno, L.; Damsgaard, C.T.; Michaelsen, K.F.; Mølgaard, C.; et al. Vitamin D deficiency in Europe: Pandemic? *Am. J. Clin. Nutr.* 2016, 103, 1033–1044.
20. Zhang, M.; Cheng, K.; Rope, R.; Martin, E.; Jetmalani, A. Do children with mental disorders have higher prevalence of hypovitaminosis D? *F1000Res* 2013, 17, 159.
21. Campbell, M.; McKenzie, J.E.; Sowden, A.; Katikireddi, S.V.; Brennan, S.E.; Ellis, S.; Hartmann-Boyce, J.; Ryan, R.; Shepperd, S.; Thomas, J.; et al. Synthesis without meta-analysis (SWiM) in systematic reviews: Reporting guideline. *Br. Med. J.* 2020, 368, l6890.
22. Bertone-Johnson, E.R. Vitamin D and the occurrence of depression: Causal association or circumstantial evidence? *Nutr. Rev.* 2009, 67, 481–492.
23. Penckofer, S.; Kouba, J.; Byrn, M.; Estwing Ferrans, C. Vitamin D and depression: Where is all the sunshine? *Issues Ment. Health Nurs.* 2010, 31, 385–393.





19. ROL DE LA VITAMINA D EN ONCOLOGÍA

José Luis Mansur



José Luis Mansur

La relación del déficit de vitamina D con la incidencia de cáncer es un tema apasionante, que se va aclarando lentamente, y nos permite algunas conclusiones. Sin embargo, existen dificultades para esto ya que los estudios prospectivos se han basado en muestras de sangre extraídas en distintos momentos, a veces alejados de la aparición del cáncer, y típicamente con un sólo dosaje de 25OHD, sin mencionar a veces en qué estación del año fue tomado. Además, los primeros trabajos de suplementación se realizaron dosis sumamente bajas.

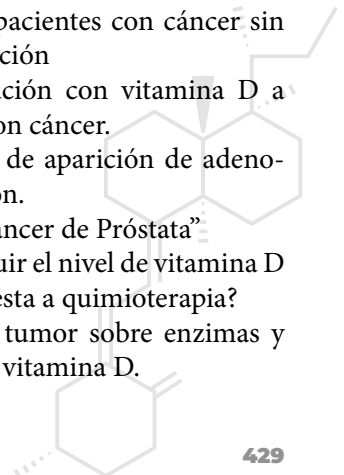
Desde hace ya dos décadas se han publicado estudios de laboratorio que demostraron que el agregado de vitamina D en cultivos de células con cáncer indujo diferenciación y apoptosis de células tumorales (1-3), disminuyó la invasión tisular (4) y la angiogénesis (5).

Posteriormente se han descrito más acciones que justifican un efecto anti-neoplásico de vitamina D. En una revisión sobre su rol en el cáncer de mama

se mencionan 6 efectos: disminuye la proliferación celular, aumenta la maduración celular y apoptosis, suprime la inflamación, inhibe al Sistema Renina Angiotensina, regula la secreción y acción de la Insulina, e inhibe la angiogénesis (6)

Analizaremos separadamente los siguientes temas:

- Estudios ecológicos
- Estudios prospectivos
- Estudios de Suplementación sobre aparición de cáncer en población general
- Estudios de Suplementación sobre mortalidad de cáncer en población general
- Estudios de observación de mortalidad en pacientes con cáncer sin suplementación
- Suplementación con vitamina D a pacientes con cáncer.
- Prevención de aparición de adenomas de colon.
- El tema “Cáncer de Próstata”
- ¿Puede influir el nivel de vitamina D en la respuesta a quimioterapia?
- Acción del tumor sobre enzimas y receptor de vitamina D.



Estudios ecológicos

Estas investigaciones comparan poblaciones de distintas latitudes, y es necesario saber que existen factores de confusión como raza, dieta, consumo de alcohol, estatus socio económico, residencia urbana o rural, etc. (7-8)

La hipótesis de relacionar cáncer con radiación UVB solar fue enunciada en 1974, al observar que los tumores de colon, mama y ovario tenían un riesgo de aparición inverso a la magnitud de esta radiación (9-11). Incluso se ha descrito que la incidencia del cáncer de mama humano tiene patrones estacionales, y que esto es mayor a mayor latitud y en zonas rurales (12).

Vale la pena señalar que varias enfermedades autoinmunes, que se asocian a deficiencia de vitamina D (Diabetes tipo 1, Enfermedad Inflamatoria Intestinal, Artritis Reumatoidea, Esclerosis Múltiple) son más frecuentes en la población que vive más allá de los paralelos 40 norte o sur (13).

Estudios prospectivos

Un estudio de 2004 mostró que los sujetos con valor de 25OHD (que es la sustancia que se mide en los análisis) en el quintilo superior (promedio 35,2 ng/ml) en un seguimiento a 11 años tuvieron un riesgo de cáncer de colon de 0.53 comparados con los del quintilo inferior (promedio 15,2 ng/ml) (14). Resultados similares se observaron en

mujeres en cuanto a aparición de cáncer de mama (15).

Sin embargo, otros estudios que relacionan el nivel de 25OHD con el riesgo de cáncer a varios años parecen confirmar esta relación más para el cáncer de colon que para el mamario.

Se ha sugerido que la causa podría ser que el tumor mamario se desarrolle más rápidamente que el colónico (por eso la mamografía se recomienda con menor intervalo que la colonoscopia como *screening*).

Un metaanálisis de Corea de 2014 analizó estudios que relacionaron riesgo de cáncer de mama con ingesta de vitamina D (n:10) o con nivel de 25OHD (n:14), concluyendo que no existía correlación. La clave para entender que este análisis no es de ninguna utilidad es leer la letra chica que nos muestra qué se estaba comparando.

En “ingesta de vitamina D” se comparó categorías definidas como la mayor (>500 UI/d) vs la menor (<148 UI/d) y en nivel de 25OHD se comparó >31 ng/ml vs <18 ng/ml. A la luz de los nuevos conocimientos, cuando esperamos suplementaciones y valores séricos muchísimo más elevados para tener algún tipo de efecto, debemos concluir que este metaanálisis sólo aporta confusión y un análisis totalmente equivocado. En el mismo artículo se analizaron 6 estudios sobre mortalidad en mujeres con cáncer de mama, y al comparar

niveles de >29.1 ng/ml vs <21 ng/ml se halló disminución significativa del RR (0.58, 95 % CI: 0.40–0.85) (16).

¿Debemos extraer como conclusión que para riesgo de aparición de cáncer el nivel debe ser mucho mayor que los estudios analizados y que en cambio para evaluar la progresión de la patología ya se nota diferencia con pequeños cambios de nivel sérico? Es posible.

Finalmente, la suposición de que la presencia de un cáncer pueda modificar el nivel de 25OHD no se confirmó (8).

Estudios de Suplementación sobre aparición de cáncer

Escasos trabajos están disponibles sobre este tema.

No analizaremos viejos estudios como el de Trivedi, el WHI y el de Avenell (17-19) por utilizar dosis muy bajas, ya que lo importante es que el nivel de 25OHD hallado al final de esas tres investigaciones fueron 29,0 en uno, 21,6 en otro y 24,8 en el restante, respectivamente, es decir ni siquiera llegaron al valor objetivo para salud ósea propuesto por la *Endocrine Society* (30 ng/ml a diferencia de IOM que propone 20 ng/ml).

Lappe realizó dos estudios en Nebraska, USA. En el de 2007 con 1 179 mujeres mayores de 55 años, el aporte de 1 100 UI/d de Vit D3 junto con calcio

disminuyó el riesgo de cáncer en los 4 años de seguimiento, comparado con placebo, a 0.4 (CI: 0.20, 0.82; $P<0.013$). En su segundo estudio en 2017 suplementó a 2 303 mujeres con 2 000 UI/d y 1 500 mg de calcio o placebo. El nivel de 25OHD pasó de 32,8 ng/ml (DS 10,5) en el basal a 43,9 en el grupo suplementado. Tuvieron un nuevo diagnóstico de cáncer 3.89 % en los suplementados y 5.58 % en el grupo placebo ($p=0.06$).

Los autores atribuyen esta falta de beneficio claro al elevado nivel basal de las mujeres (32,8 ng/ml), mucho mayor que el promedio de las habitantes de ese país (20). Pero en un análisis post hoc se evidenció que el nivel de 25OHD alcanzado se correlacionó inversamente con la incidencia de cáncer ($p=0.03$) y que comparado con un basal de 30 ng/ml, el HR de incidencia para un valor entre 30 y 55 ng/ml fue 0.65 (95 % CI, 0.44 to 0.97) (21).

Posteriormente Mcdonell analizó conjuntamente estos dos estudios y la cohorte de voluntarios *Grassroots Health* para tener un gran número de personas mayores de 55 años que llegaran a una concentración de 25OHD mayor de 40 ng/ml, y lo relacionó con aparición de cáncer de mama. Así se siguió la evolución de 5 038 mujeres por 4 años demostrando menor incidencia a mayor 25OHD. Comparando un nivel > 60 ng/ml con < 20 ng/ml el RR fue 0.18, (95 % CI: 0.04 ± 0.62 , $P = 0.006$). En el análisis Kaplan-Meier

la proporción de cáncer de mama fue 78 % menor para mayor de 60 ng/ml comparado con menor de 20 ng/ml ($P = 0.02$) (22).

Una limitación es que solo se incluyeron a mayores de 55 años. Sin embargo, esta asociación también se ha hallado en mujeres jóvenes (23).

Sobre la base de esos estudios podría decirse que la 25OHD sérica para la prevención y el tratamiento del cáncer debería ser al menos 40 ng/ml.

El estudio VITamin D and Omega-3 Trial (VITAL) tuvo resultados controvertidos.

Los sujetos participantes recibieron 2.000 UI/d o placebo por 5 años. El riesgo HR para incidencia de cáncer fue 0.96 (95 % CI=0.88-1.06) y para muerte por cáncer 0.83 (95 % CI=0.67-1.02), sin diferencia entre grupos (24). Sin embargo en análisis secundarios se hallaron resultados significativos para varias situaciones: aparición de cáncer avanzado en todo el grupo (metastático o fatal) HR, 0.83 [95 %CI, 0.69-0.99] y en sujetos de peso normal con BMI<25: HR, 0.62 [95 %CI, 0.45-0.86] pero no en sobrepeso u obesidad; aparición de cáncer en sujetos con índice de masa corporal (BMI) <25 kg/m², HR=0.76 (95 % CI=0.63-0.90); para participantes de raza negra HR=0.77 (95 % CI=0.50-1.01); y para muerte por cáncer si se omite el primer año, HR=0.79 (95 % CI=0.63-0.99) (25).

El estudio tiene varias limitaciones: el promedio de 25OHD basal era de 31 ng/ml, y se permitía que todos los participantes consumieran suplementos de 600-800 UI/d de vitamina D.

Estudios de Suplementación sobre mortalidad de cáncer

Varios metaanálisis analizaron estudios de suplementación con mortalidad. En los mismos fueron incluidos ensayos en los que se administró una dosis claramente baja de 400 o de 800 UI/d, o sujetos no deficientes, y muy diferentes intervalos de dosis, por lo que creemos que los resultados pueden estar alejados de la verdad. En 2019 se publicaron tres con un número muy distinto de estudios en cada uno. En el que analizó 10 estudios la disminución del riesgo con suplementación fue del 13 % (RR = 0.87, 95 % CI: 0.79-0.95, $P=0.003$) (26). En otro se incluyeron 50 artículos con una reducción de mortalidad del 15 % (RR= 0.85, 0.74-0.97) (27), y en el tercero, Keum, con 10 estudios (pero sólo 5 para mortalidad) el RR fue 0.87 (95 % CI, 0.79-0.96; $P = 0.005$) (28).

El mismo autor encontró posteriormente que la mortalidad era menor si los suplementados eran sujetos no obesos, y con posología de suplementación diaria (29). Sluyter en 2021 resumió los metaanálisis hasta ese momento concluyendo que la reducción era del 12-16 % (30). Guo en 2022 evaluando 26 estudios encontró una disminución

del riesgo del 12 % (RR=0.88, 95 % CI: 0.8, 0.96) en mortalidad, pero no en incidencia (31). Finalmente, un metaanálisis de 2023 concluyó que la suplementación con vitamina D3 produjo una mortalidad 12 % menor comparado con placebo en los 10 trials que incluían dosis diaria (RR [95 %CI]: 0.88 [0.78-0.98]) (32).

Estudios de observación d e sobrevida o mortalidad en pacientes con cáncer sin suplementación

Un número creciente de estudios han examinado la supervivencia (o tasas de mortalidad) de acuerdo a la concentración de 25OHD para personas con cáncer. Estos estudios suelen medir la 25OHD sérica cercana al momento del diagnóstico y luego monitorear durante muchos años.

Yao estudió esa correlación en 1 666 mujeres con dosaje de Vit D dentro de los 2 meses de diagnóstico de cáncer de mama, hallando menos 25OHD en estadios tumorales avanzados, con progresión de la enfermedad, y mayor sobrevida en las que estaban con un nivel en el tercio superior (HR)=0.72, 95 %, en post y premenopáusicas (33). Otros meta análisis sobre el tema llegaron a conclusiones semejantes (34-36). Con respecto a tipos de cáncer, se ha mencionado asociación de nivel sérico de 25OHD con cáncer de mama (37-38) y de colon (39), pero no con tumor de próstata (40).

Específicamente en cáncer de colon un gran trabajo multicéntrico europeo mostró en 2012 que en el seguimiento de los pacientes la mortalidad por cáncer de los sujetos en el quintilo superior fue 31 % menor (RR:0.69) y la mortalidad general fue 33 % menor (RR:0.67). También señalaron que comparando los sujetos con más de 40 ng/ml con los que tenían menos de 10 ng/ml el riesgo relativo de muerte en el seguimiento fue 0.55 (41).

Un metaanálisis de 2022 sobre 11 estudios en pacientes suplementados después de su diagnóstico de cáncer concluyó que los usuarios tuvieron 13 % mayor sobrevida, (RR=0.87 (95 % CI, 0.78-0.98; p = 0.02), pero que la diferencia no fue significativa en progresión de la enfermedad y recaídas (42).

Li en 2014 reportó asociación entre mayor nivel de 25OHD medido próximo al momento del diagnóstico de cáncer y menor mortalidad. En 25 estudios analizados encontró que el riesgo en el grupo que tenía valores en el cuartil mayor, comparado con el cuartil de sujetos del cuartil menor, era 0.55 (CI 0.33- 0.91) para sobrevida de cáncer colorectal, 0.63 (CI 0.51- 0.77) para cáncer de mama y 0.48 (CI 0.36 - 0.64) para linfoma, y que por cada 4 ng/mL de incremento de 25OHD en el momento del diagnóstico se asociaba a una reducción de muerte del 4 % concluyendo que tener mayor 25OHD al momento del diagnóstico se asocia a mejor evolución. Ellos plantean que

la dosis de suplementación óptima es desconocida, pero que para tener un aumento que sea significativo en pacientes con cáncer, dosis adecuadas podrían ser 10 000 UI/d o 50 000 UI/semana (43).

Un metaanálisis posterior confirmó estos datos reportando un 26 % menor riesgo de muerte en los grupos con mayor 25OHD, pero agregó interesantes datos genéticos, ya que los sujetos con determinados polimorfismos del gen del receptor VDR tenían mayor chance de supervivencia (44).

Suplementación con vitamina D a pacientes con cáncer

Un estudio irlandés con datos del “registro de pacientes con cáncer de mama” con 5 417 mujeres afectadas entre 2001 y 2011 y seguidas por 11 años analizó separadamente a las que compraron vitamina D luego de su cirugía. Las usuarias tuvieron una mortalidad relacionada con el cáncer 20 % menor (HR 0.80; 95 % CI 0.64–0.99, $p = 0.048$) y esa prevención fue mayor, de 49 % (HR 0.51; 95 % CI 0.34–0.74, $p < 0.001$), si se comenzaba el uso dentro de los primeros 6 meses (45).

El estudio SUNSHINE consistió en administrar vitamina D3 junto a quimioterapia a 139 pacientes con cáncer colorectal metastático o irreseccable, comparando dos dosis, una alta de 8

000 UI/d por dos semanas seguido de 4 000 UI/d posteriormente con otra de 400 UI/d. Los sujetos en la dosis mayor tuvieron una supervivencia mayor (13 vs 11 meses $P = 0.07$). Merece destacarse que el valor promedio de 25OHD alcanzado en el grupo de alta dosis fue 34,8 ng/ml (por debajo del ahora postulado límite de corte de 40 ng/ml mínimo para efecto en acciones no clásicas) y que el efecto fue menor en obesos (46).

El estudio AMATERASU en Japón administró 2 000 UI/d o placebo a sujetos con diversos cánceres digestivos y no mostró diferencias entre grupos, aunque sí en el subgrupo con 25OHD basal entre 20 y 40 ng/ml, en los cuales pasó de 26,5 a 45 ng/ml, pero no en el subgrupo de menos de 20 ng/ml, en el que llegó a 36 ng/ml (47).

Prevención de aparición de adenomas de colon

Barón publicó en 2015 que en 2 259 sujetos a los que se les había extraído un pólipo de colon y se los suplementó con 1 000 UI/d o placebo en el seguimiento a 5 años no hubo prevención de aparición de nuevos adenomas (48).

Un año después estudiaron 7 variantes genéticas y 41 polimorfismos de genes del receptor VDR y de enzimas responsables de la síntesis de vitamina D, hallando que los que

eran portadores del polimorfismo rs 7668585 en el genotipo AA del VDR (eran el 26 % del total de sujetos) tuvieron una disminución de riesgo de aparición de nuevo adenoma de un 64 % (RR:0.36) (49). Este importantísimo estudio, poco comentado en la bibliografía, pone en evidencia la interacción entre genética y nivel de 25OHD alcanzado.

El tema “Cáncer de Próstata”

En 2014 se publicó un estudio epidemiológico sobre sujetos de 3 países escandinavos, que mostró aumento de riesgo de cáncer de próstata en los hombres de los quintiles menor (< 8 ng/ml) y mayor (> 32 ng/ml) y se ha reportado una distribución en U para esta incidencia (50-51).

Incluso se ha reportado que la exposición a rayos UVB se asoció a incidencia de este tumor en un estudio en Australia (52).

En 2018 se publicó un metaanálisis sobre 19 estudios prospectivos que confirmó que un valor elevado de 25OHD se asocia a un riesgo aumentado de incidencia de cáncer de próstata (53).

William Grant argumenta que esta relación se debe a que la vitamina D aumenta la absorción de calcio dietaria (51), basándose en que Giovannucci publicó que una ingesta de calcio dietaria mayor de 2 gramos por día au-

mentaba el riesgo de cáncer de próstata (54).

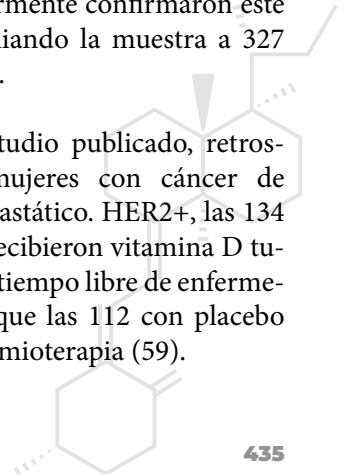
Incluso se ha reportado que la ingesta de calcio es un factor de riesgo para cáncer de próstata agresivo en afroamericanos (55).

Finalmente, un estudio preclínico en Francia planteó que una dieta muy alta en calcio aumentaba el riesgo de progresión de tumores en estadios tempranos, y que el aporte de vitamina D prevenía este efecto (56). Resulta evidente que no está clara todavía la relación entre vitamina D y cáncer de próstata.

¿Puede influir el nivel de 25OHD en la respuesta a quimioterapia?

Se ha publicado que las mujeres con cáncer de mama con un nivel de 25OHD menor de 20 ng/ml tuvieron menor respuesta completa a la quimioterapia en un grupo de 144 pacientes de Iowa (EEUU) y Montpellier (Francia) con un riesgo relativo de 2.68 (57). Posteriormente confirmaron este hallazgo ampliando la muestra a 327 pacientes (58).

En el otro estudio publicado, retrospectivo de mujeres con cáncer de mama no metastático. HER2+, las 134 mujeres que recibieron vitamina D tuvieron mayor tiempo libre de enfermedad (R:0.36) que las 112 con placebo durante la quimioterapia (59).



Acción del tumor sobre enzimas y receptor de vitamina D

Se ha encontrado que en cáncer la expresión de la enzima CYP27B1 es menor y su expresión está inversamente correlacionada con la progresión de tumores de próstata, pulmón, paratiroides, colon y piel.

Esto estaría causado por el microambiente proinflamatorio tumoral, y disminuiría el 1-25Vit D local (60). A la inversa, se ha demostrado mayor expresión de la enzima CYP24A1, que degrada a 25OHD y al calcitriol, en numerosos tipos de cáncer.

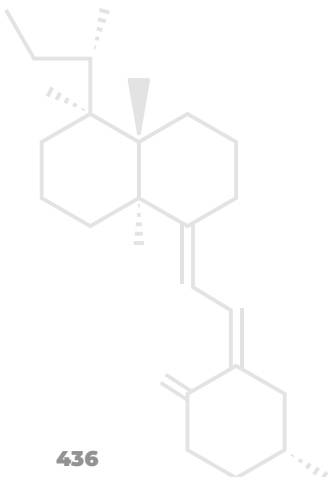
Además, se ha observado menor expresión del receptor VDR durante la progresión de numerosos cánceres.

De esta manera, menor síntesis, mayor degradación y menor sustrato por disminución de los receptores, son mecanismos por los cuales las células tumorales logran disminuir el efec-

to beneficioso de vitamina D sobre el cáncer.

Conclusiones

Recién en los últimos años tenemos información sobre la relación entre el cáncer y la vitamina D. Como en otras patologías existe asociación y mayor incidencia de cáncer en estudios prospectivos, pero todavía no hay datos concluyentes sobre los efectos de la suplementación en la aparición de cáncer en la población general y en la evolución en sujetos ya enfermos. Sin embargo, numerosos datos sugieren que el nivel de corte deseable de 25OHD para estos efectos debe ser de por lo menos de 40 ng/ml. Esto explica la divergencia de resultados en investigaciones que no alcanzaron este nivel. Por lo tanto, parecería adecuado mantener este valor en la población de riesgo de desarrollar cáncer, y sin duda en los sujetos ya afectados de tumores de mama y de colon, no habiendo datos suficientes para aconsejarlo en otros tipos de tumores.



Referencias

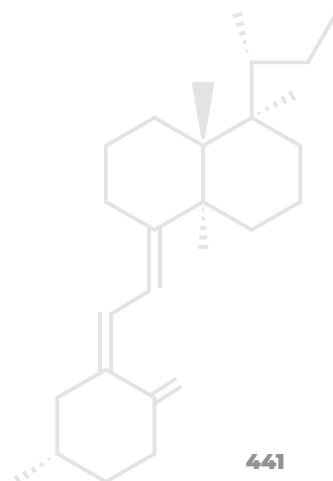
1. Moreno J, Krishnan AV, Feldman D. Molecular mechanisms mediating the anti-proliferative effects of Vitamin D in prostate cancer. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2005 Oct;97(1-2):31-6.
2. Holt PR, Arber N, Halmos B, Forde K, Kissileff H, McGlynn KA, Moss SF, Kurihara N, Fan K, Yang K, Lipkin M. Colonic epithelial cell proliferation decreases with increasing levels of serum 25-hydroxy vitamin D. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2002 Jan;11(1):113-9.
3. Elias J, Marian B, Edling C, Lachmann B, Noe CR, Rolf SH, Schuster I. Induction of apoptosis by vitamin D metabolites and analogs in a glioma cell line. *Recent Results Cancer Res.* 2003;164:319-32.
4. Koli K, Keski-Oja J. 1alpha,25-dihydroxyvitamin D3 and its analogues down-regulate cell invasion-associated proteases in cultured malignant cells. *Cell Growth Differ.* 2000 Apr;11(4):221-9.
5. Mantell DJ, Owens PE, Bundred NJ, Mawer EB, Canfield AE. 1 alpha,25-dihydroxyvitamin D(3) inhibits angiogenesis in vitro and in vivo. *Circ Res.* 2000 Aug 4;87(3):214-20.
6. de La Puente-Yagüe M, Cuadrado-Cenzual MA, Ciudad-Cabañas MJ, Hernández-Cabria M, Collado-Yurrita L. Vitamin D: And its role in breast cancer. *Kaohsiung J Med Sci.* 2018 Aug;34(8):423-427.
7. Grant WB: Re: Prospective study of ultraviolet radiation exposure and risk of breast cancer in the United States. *Environ Res.* 2017;152: 517-518, doi: 10.1016/j.envres.2016.09.011
8. Grant WB. Review of Recent Advances in Understanding the Role of Vitamin D in Reducing Cancer Risk: Breast, Colorectal, Prostate, and Overall Cancer. *Anticancer Res.* 2020 Jan;40(1):491-499
9. Garland, C.F.; Garland, F.C. Do sunlight and vitamin d reduce the likelihood of colon cancer? *Int. J. Epidemiol.* 2006 Apr;35(2):217-20. doi: 10.1093/ije/dyi229. Epub 2005 Nov 22.
10. Garland, F.C.; Garland, C.F.; Gorham, E.D.; Young, J.F. Geographic variation in breast cancer mortality in the United States: A hypothesis involving exposure to solar radiation. *Prev. Med.* 1990 Nov;19(6):614-22. doi: 10.1016/0091-7435(90)90058-r.
11. Lefkowitz, E.S., Garland, C.F. Sunlight, vitamin d, and ovarian cancer mortality rates in US women. *Int. J. Epidemiol.* 1994 Dec;23(6):1133-6. doi: 10.1093/ije/23.6.1133.
12. Oh EY, Ansell C, Nawaz H, Yang CH, Wood PA, Hrushesky WJ. Global breast cancer seasonality. *Breast Cancer Res Treat.* 2010 Aug;123(1):233-43.
13. Antico A, Tampioia M, Tozzoli R, Bizzaro N. Can supplementation with vitamin D reduce the risk or modify the course of autoimmune diseases? A systematic review of the literature. *Autoimmun Rev.* 2012 Dec;12(2):127-36.
14. Feskanich D, Ma J, Fuchs CS, Kirkner GJ, Hankinson SE, Hollis BW, Giovannucci EL. Plasma vitamin D metabolites and risk of colorectal cancer in women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2004 Sep;13(9):1502-8.
15. Garland CF, Gorham ED, Mohr SB, Grant WB, Giovannucci EL, Lipkin M, Newmark H, Holick MF, Garland FC. Vitamin D and prevention of breast cancer: pooled analysis. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2007 Mar;103(3-5):708-11.
15. Kim Y, Je Y. Vitamin D intake, blood 25(OH)D levels, and breast cancer

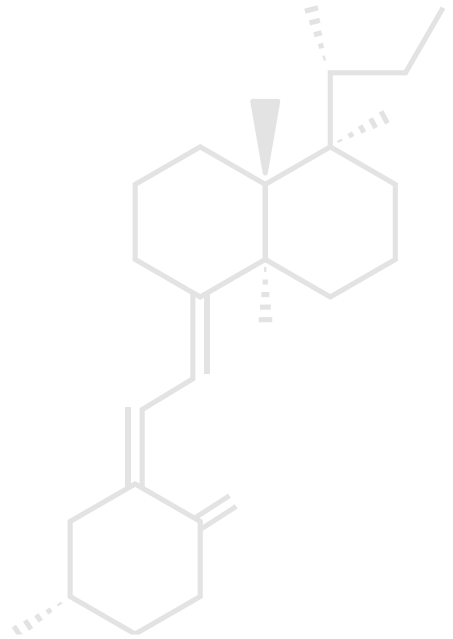
- risk or mortality: a meta-analysis. *Br J Cancer*. 2014 May 27;110(11):2772-84.
16. Trivedi DP, Doll R, Khaw KT. Effect of four monthly oral vitamin D3 (cholecalciferol) supplementation on fractures and mortality in men and women living in the community: randomised double blind controlled trial. *BMJ*. 2003 Mar 1;326(7387):469.
 17. Bolland MJ, Grey A, Gamble GD, Reid IR. Calcium and vitamin D supplements and health outcomes: a reanalysis of the Women's Health Initiative (WHI) limited-access data set. *Am J Clin Nutr*. 2011; 94(4):1144-9.
 18. Avenell A, MacLennan GS, Jenkinson DJ, McPherson GC, McDonald AM, Pant PR, Grant AM, Campbell MK, Anderson FH, Cooper C, Francis RM, Gillespie WJ, Robinson CM, Torgerson DJ, Wallace WA; RECORD Trial Group. Long-term follow-up for mortality and cancer in a randomized placebo-controlled trial of vitamin D(3) and/or calcium (RECORD trial). *J Clin Endocrinol Metab*. 2012 Feb;97(2):614-22
 19. Lappe JM, Travers-Gustafson D, Davies KM, Recker RR and Heaney RP: Vitamin D and calcium supplementation reduces cancer risk: Results of a randomized trial. *Am J Clin Nutr*. 85(6): 1586-1591, 2007. PMID: 17556697. DOI: 85/6/1586
 20. Lappe J, Watson P, Travers-Gustafson D, Recker R, Garland C, Gorham E, et al. Effect of vitamin D and calcium supplementation on cancer incidence in older women: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2017 Mar 28; 317(12):1234±1243.
 21. McDonnell SL, Baggerly CA, French CB, Baggerly LL, Garland CF, Gorham ED, Hollis BW, Trump DL, Lappe JM. Breast cancer risk markedly lower with serum 25-hydroxyvitamin D concentrations ≥ 60 vs < 20 ng/ml (150 vs 50 nmol/L): Pooled analysis of two randomized trials and a prospective cohort. *PLoS One*. 2018 Jun 15;13(6):e0199265
 22. Park S, Lee DH, Jeon JY, Ryu J, Kim S, Kim JY, Park HS, Kim SI, Park BW. Serum 25-hydroxyvitamin D deficiency and increased risk of breast cancer among Korean women: a case-control study. *Breast Cancer Res Treat*. 2015 Jul;152(1):147-154
 23. Manson JE, Cook NR, Lee IM, Christen W, Bassuk SS, Mora S, Gibson H, Gordon D, Copeland T, D'Agostino D, Friedenberg G, Ridge C, Bubes V, Giovannucci EL, Willett WC, Buring JE; VITAL Research Group. Vitamin D Supplements and Prevention of Cancer and Cardiovascular Disease. *N Engl J Med*. 2019 Jan 3;380(1):33-44.
 24. Chandler PD, Chen WY, Ajala ON, Hazra A, Cook N, Bubes V, Lee IM, Giovannucci EL, Willett W, Buring JE, Manson JE; VITAL Research Group. Effect of Vitamin D3 Supplements on Development of Advanced Cancer: A Secondary Analysis of the VITAL Randomized Clinical Trial. *JAMA Netw Open*. 2020 Nov 2;3(11):e2025850
 25. Zhang X, Niu W. Meta-analysis of randomized controlled trials on vitamin D supplement and cancer incidence and mortality. *Biosci Rep*. 2019 Nov 29;39(11):BSR20190369.
 26. Zhang Y, Fang F, Tang J, Jia L, Feng Y, Xu P, Faramand A. Association between vitamin D supplementation and mortality: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2019 Aug 12;366:l4673. doi: 10.1136/bmj.l4673.
 27. Keum N, Lee DH, Greenwood DC, Manson JE, Giovannucci E. Vitamin D supplementation and total cancer incidence and mortality: a

- meta-analysis of randomized controlled trials. *Ann Oncol*. 2019 May 1;30(5):733-743.
28. Keum N, Chen QY, Lee DH, Manson JE, Giovannucci E. Vitamin D supplementation and total cancer incidence and mortality by daily vs. infrequent large-bolus dosing strategies: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Br J Cancer*. 2022 Sep;127(5):872-878
 29. Sluyter JD, Manson JE, Scragg R. Vitamin D and Clinical Cancer Outcomes: A Review of Meta-Analyses. *JBMR Plus*. 2020 Nov 4;5(1):e10420.
 30. Guo Z, Huang M, Fan D, Hong Y, Zhao M, Ding R, Cheng Y, Duan S. Association between vitamin D supplementation and cancer incidence and mortality: A trial sequential meta-analysis of randomized controlled trials. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2022 Mar 30:1-15.
 31. Kuznia S, Zhu A, Akutsu T, Buring JE, Camargo CA Jr, Cook NR, Chen LJ, Cheng TD, Hantunen S, Lee IM, Manson JE, Neale RE, Scragg R, Shadyab AH, Sha S, Sluyter J, Tuomainen TP, Urashima M, Virtanen JK, Voutilainen A, Wactawski-Wende J, Waterhouse M, Brenner H, Schöttker B. Efficacy of vitamin D3 supplementation on cancer mortality: Systematic review and individual patient data meta-analysis of randomised controlled trials. *Ageing Res Rev*. 2023 Mar 31;87:101923
 32. Yao S, Kwan ML, Ergas IJ, Roh JM, Cheng TD, Hong CC, McCann SE, Tang L, Davis W, Liu S, Quesenberry CP, Jr., Lee MM, Ambrosone CB and Kushi LH: Association of serum level of vitamin D at diagnosis with breast cancer survival: A case-cohort analysis in the pathways study. *JAMA Oncol* 3(3): 351-357, 2017.
 33. Kim Y, Je Y. Vitamin D intake, blood 25(OH)D levels, and breast cancer risk or mortality: a metaanalysis. *Br J Cancer*. 2014; 110(11):2772-2784.
 34. Mohr SB, Gorham ED, Kim J, Hofflich H, Garland CF. Meta-analysis of vitamin D sufficiency for improving survival of patients with breast cancer. *Anticancer Res*. 2014; 34(3):1163-1166.
 35. Bjelakovic G, Gluud LL, Nikolova D, et al. Vitamin D supplementation for prevention of mortality in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011; (7):CD007470. doi: 10.1002/14651858.CD007470.pub2.
 36. Maalmi H, Ordonez-Mena JM, Schöttker B and Brenner H: Serum 25-hydroxyvitamin d levels and survival in colorectal and breast cancer patients: Systematic review and meta-analysis of prospective cohort studies. *Eur J Cancer*. 2014;50(8): 1510-1521.
 37. Hu K, Callen DF, Li J and Zheng H. Circulating vitamin D and overall survival in breast cancer patients: A dose-response meta-analysis of cohort studies. *Integr Cancer Ther*. 2018;17(2): 217-225. doi: 10.1177/1534735417712007.
 38. Maalmi H, Walter V, Jansen L, Boakye D, Schöttker B, Hoffmeister M and Brenner H. Association between blood 25-hydroxyvitamin D levels and survival in colorectal cancer patients: An updated systematic review and meta-analysis. *Nutrients*. 2018;10(7):896. doi: 10.3390/nu10070896.
 39. Song ZY, Yao Q, Zhuo Z, Ma Z and Chen G. Circulating vitamin d level and mortality in prostate cancer patients: A dose-response meta-analysis. *Endocr Connect*.2018; 7(12): R294-R303.
 40. Fedirko V, Riboli E, Tjønneland A, Ferrari P, Olsen A, Bueno-de-Mesquita HB, van Duijnhoven FJ, Norat T, Jansen EH, Dahm CC, Overvad K, Boutron-Ruault MC, Clavel-Cha-

- pelon F, Racine A, Lukanova A, Teucher B, Boeing H, Aleksandrova K, Trichopoulou A, Benetou V, Trichopoulos D, Grioni S, Vineis P, Panico S, Palli D, Tumino R, Siersema PD, Peeters PH, Skeie G, Brustad M, Chirlaque MD, Barricarte A, Ramón Quirós J, Sánchez MJ, Dorronsoro M, Bonet C, Palmqvist R, Hallmans G, Key TJ, Crowe F, Khaw KT, Wareham N, Romieu I, McKay J, Wark PA, Romaguera D, Jenab M. Prediagnostic 25-hydroxyvitamin D, VDR and CASR polymorphisms, and survival in patients with colorectal cancer in western European populations. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2012 Apr;21(4):582-93.
41. Chen QY, Kim S, Lee B, Jeong G, Lee DH, Keum N, Manson JE, Giovannucci EL. Post-Diagnosis Vitamin D Supplement Use and Survival among Cancer Patients: A Meta-Analysis. *Nutrients*. 2022 Aug 19;14(16):3418
 42. Li M, Chen P, Li J, Chu R, Xie D, Wang H. Review: the impacts of circulating 25-hydroxyvitamin D levels on cancer patient outcomes: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014 Jul;99(7):2327-36.
 43. Vaughan-Shaw PG, O'Sullivan F, Farrington SM, Theodoratou E, Campbell H, Dunlop MG, Zgaga L. The impact of vitamin D pathway genetic variation and circulating 25-hydroxyvitamin D on cancer outcome: systematic review and meta-analysis. *Br J Cancer*. 2017 Apr 11;116(8):1092-1110.
 44. Madden JM, Murphy L, Zgaga L, Bennett K. De novo vitamin D supplement use post-diagnosis is associated with breast cancer survival. *Breast Cancer Res Treat*. 2018 Nov;172(1):179-190
 45. Ng K, Nimeiri HS, McCleary NJ, Abrams TA, Yurgelun MB, Cleary JM, Rubinson DA, Schrag D, Miksad R, Bullock AJ, Allen J, Zuckerman D, Chan E, Chan JA, Wolpin BM, Constantine M, Weckstein DJ, Faggen MA, Thomas CA, Kournioti C, Yuan C, Ganser C, Wilkinson B, Mackintosh C, Zheng H, Hollis BW, Meyerhardt JA, Fuchs CS. Effect of High-Dose vs Standard-Dose Vitamin D3 Supplementation on Progression-Free Survival Among Patients With Advanced or Metastatic Colorectal Cancer: The SUNSHINE Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2019 Apr 9;321(14):1370-1379.
 46. Urashima M, Ohdaira H, Akutsu T, Okada S, Yoshida M, Kitajima M, Suzuki Y. Effect of Vitamin D Supplementation on Relapse-Free Survival Among Patients With Digestive Tract Cancers: The AMATERASU Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2019 Apr 9;321(14):1361-1369.
 47. Baron
 48. Baron.
 49. Tuohimaa P, Tenkanen L, Ahonen M, Lumme S, Jellum E, Hallmans G, Stattin P, Harvei S, Hakulinen T, Luostarinen T, Dillner J, Lehtinen M and Hakama M: Both high and low levels of blood vitamin d are associated with a higher prostate cancer risk: A longitudinal, nested case-control study in the Nordic countries. *Int J Cancer*. 2004;108(1): 104-108.
 50. Grant WB. Geographic variation of prostate cancer mortality rates in the United States: Implications for prostate cancer risk related to vitamin D. *Int J Cancer*. 2004;111(3):470-471; author reply 472. doi: 10.1002/ijc.20220.
 51. Nair-Shalliker V, Smith DP, Egger S, Hughes AM, Kaldor JM, Clements M, Krickler A and Armstrong BK: Sun exposure may increase risk of prostate cancer in the high UV environment of New South Wales,

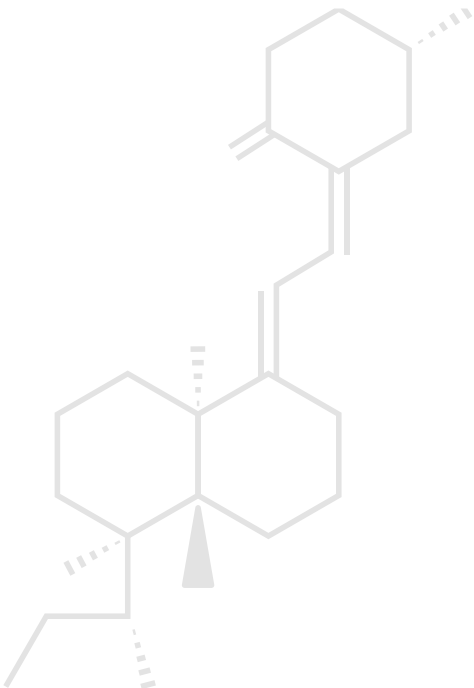
- Australia: A case-control study. *Int J Cancer* 131(5): E726-732, 2012.
52. Gao J, Wei W, Wang G, Zhou H, Fu Y and Liu N: Circulating vitamin D concentration and risk of prostate cancer: A doseresponse meta-analysis of prospective studies. *Ther Clin Risk Manag.* 2018; 14: 95-104, 2018.
 53. Giovannucci E, Rimm EB, Wolk A, Ascherio A, Stampfer MJ, Colditz GA and Willett WC: Calcium and fructose intake in relation to risk of prostate cancer. *Cancer Res.* 1998;58(3):442-447.
 54. Batai K, Murphy AB, Ruden M, Newsome J, Shah E, Dixon MA, Jacobs ET, Hollowell CM, Ahaghotu C and Kittles RA: Race and BMI modify associations of calcium and vitamin D intake with prostate cancer. *BMC Cancer.* 2017;17(1):64.
 55. Capiod T, Barry Delongchamps N, Pigat N, Souberbielle JC and Goffin V: Do dietary calcium and vitamin D matter in men with prostate cancer? *Nat Rev Urol.*2018;15(7):453-461.
 56. Chiba A, Raman R, Thomas A, Lamy PJ, Viala M, Poudroux S, Mott SL, Schroeder MC, Thezenas S, Jacot W. Serum Vitamin D Levels Affect Pathologic Complete Response in Patients Undergoing Neoadjuvant Systemic Therapy for Operable Breast Cancer. *Clin Breast Cancer.* 2018 Apr;18(2):144-149.
 57. Viala M, Chiba A, Thezenas S, Delmond L, Lamy PJ, Mott SL, Schroeder MC, Thomas A, Jacot W. Impact of vitamin D on pathological complete response and survival following neoadjuvant chemotherapy for breast cancer: a retrospective study. *BMC Cancer.* 2018 Jul 30;18(1):770.
 58. Zeichner SB, Koru-Sengul T, Shah N, Liu Q, Markward NJ, Montero AJ, Glück S, Silva O, Ahn ER. Improved clinical outcomes associated with vitamin D supplementation during adjuvant chemotherapy in patients with HER2+ nonmetastatic breast cancer. *Clin Breast Cancer.* 2015 Feb;15(1):e1-11
 59. Gabryanczyk A, Klimczak S, Szymczak-Pajor I, Śliwińska A. Is Vitamin D Deficiency Related to Increased Cancer Risk in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus? *Int J Mol Sci.* 2021 Jun 16;22(12):6444.





20. VITAMINA D – DOSIS

Ana María Vásquez Moreno
David Felipe Vásquez Moreno
David Vásquez Awad



Ana María Vásquez Moreno
David Felipe Vásquez Moreno
David Vásquez Awad

Introducción

La palabra “dosis” viene del griego antiguo δόσις (dosis) “acción de dar”, y está relacionado con la raíz δίδωμι (didōmi), “acción de dar”, “porción”, que deriva del verbo *didónai*, ‘dar’ del mismo origen y en el sentido a su equivalente latino *dare* ‘dar’. En medicina y derecho se equivale con el valor de ‘porción’, “medida administrada de una vez”. Tiene el mismo significado desde Hipócrates, en el siglo V a.C.; pasó al latín tardío como “dosis”; documentado en español por primera vez en 1450 (1). Su significado literal es “Toma de medicina que se da al enfermo cada vez” (2). En farmacología se entiende por dosis a “la cantidad de principio activo de un medicamento, expresado en unidades de volumen o peso por unidad de toma en función de la presentación, que se administrará de una vez”. También, se define como “la cantidad de medicamento que contiene la medida exacta de principio ac-

tivo para que éste sea eficaz, efectivo y seguro para el paciente y le resuelva el problema de salud para el que ha estado indicado” (3). De manera que, la dosis es la cantidad de medicamento administrada en cada una de las veces que es suministrada al paciente. Puede ser en el intervalo de minutos, horas, días, semanas, meses, años, etc.

El Consenso colombiano de expertos en vitamina D (4) publicado en 2017, conceptuó que la vitamina D es importante en procesos fisiológicos y patológicos en los humanos, en prevención primaria y secundaria. También anotan que el papel de la vitamina D no está sobredimensionado. En esta obra y a lo largo de los capítulos, se ha confirmado este posicionamiento colombiano.

El Consenso colombiano (4) es claro en la importancia del sol como fuente primordial de vitamina D: “La adecuada exposición a la luz solar representa la mejor estrategia para obtener cantidades adecuadas de Vitamina D3 endógena, la cual se almacena en el tejido graso para los momentos en que se experimenta menor exposición. Sin

embargo, hay factores que afectan negativamente esta producción inducida por la radiación ultravioleta (UVB) y, por ende, se debe aumentar el tiempo de exposición solar. Estos factores incluyen la presencia de piel oscura, encontrarse en un mayor ángulo en el cenit de los rayos solares (mayor latitud), la presencia de mayor capa de ozono, la polución, nubosidad, situarse en lugares de menor altitud, el acortamiento de la duración del día solar en invierno (en países con estaciones), la exposición de una menor superficie

de piel, el uso excesivo de protectores solares y el incremento de la edad. En efecto, con el paso del tiempo disminuye la capacidad renal para convertir 25 OH Vitamina D en 1,25 OH Vitamina D y la CYP24A1 se incrementa, aumentando el catabolismo de 1,25 OH Vitamina D” (4).

Los alimentos como fuente de vitamina D no son la mejor opción. Si bien muchos alimentos la contienen, el aporte de ellos no es significativo. La tabla 1 lo ilustra:

Tabla 1.
Alimentos ricos en vitamina D

Alimento	UI/ración
Aceite de hígado de bacalao (5 ml)	1.360
Salmón (100 g)	360
Caballa (100 g)	345
Sardinas (en aceite) (100 g)	500
Atún (en aceite) (100 g)	238
Leche, desnatada, semi, entera, supl. vit. D. (250 ml)	115-124
Zumo de naranja, supl vitD (250 ml)	100
Yogurt, supl. 20% (1,5 l)	80
Margarina (5 ml)	60
Cereales, supl. vit. D 10% (250 ml)	40
Huevos (1)	25
Queso (28 g)	6-12

Adaptado de: <http://dietary-supplements.info.nih.gov/factsheets/vitamind.asp#h3>

Como se observa, solo el aceite de hígado de bacalao en una dosis de 5 mg al día, proporcionaría el requerimiento diario mínimo. Sin embargo, en la práctica es difícil que un paciente lo ingiera, dado su sabor y la resistencia que

desde la infancia se genera en su toma. Por eso, la suplementación con formas farmacéuticas es la más adecuada y asegura su toma. Los demás alimentos que son comunes en muchas dietas cotidianas, ayudan a suplementar.

¿A quién suplementar?

Un tema puntual y de importancia mayúscula dentro de la práctica clínica y en salud pública es a quién está indicado suplementar. El Consenso colombiano (4) lo concreta así:

“Lo ideal, antes de suplementar, es medir los niveles séricos de vitamina D en los pacientes. En caso de no disponer de esta opción, se recomienda suplementar a los pacientes de alto riesgo de déficit o a aquellos para los que alcanzar niveles normales les ayudaría a mejorar el cuadro clínico de la enfermedad o de la situación clínica, como, por ejemplo, en casos de:

- Osteoporosis.
- Síndromes de mala absorción (enteritis, por radiación, cirugía bariátrica, fibrosis quística, enfermedad celíaca), estos pacientes requieren dosis mayores a las convencionales.
- Enfermedad hepática o renal crónica.
- Sarcopenia.
- Población institucionalizada.
- Pacientes osteopénicas que manifiestan factores de riesgo asociados.
- Pacientes con alta frecuencia de caídas y alto riesgo de caídas.
- Pacientes con antecedentes de fracturas de bajo impacto.
- Pacientes con consumo crónico (mayor a 3 meses) de anticonvulsivantes, corticoides, antirretrovirales, anticoagulantes, antimicóticos e inhibidores de aromataasa.

- Antes de iniciar el consumo de estatina o que la estén recibiendo, para prevenir la mialgia asociada al uso de esta sustancia.
- Después de cirugía articular y por un término de 3- 6 meses.
- Osteomalacia.
- Diabetes mellitus Tipo 2 y síndrome metabólico.
- TBC, Enfermedades granulomatosas crónicas.
- Esclerosis múltiple.
- Enfermedades autoinmunes inflamatorias.
- Falla ovárica prematura” (4).

El mismo Consenso (4) no recomienda suplementar de manera rutinaria a población mayor de 50 años ni a embarazadas. Aunque reconoce el alto riesgo de hipovitaminosis D en esta población y la necesidad en lo posible, de pesquisar niveles de 25OH vitamina D. Asimismo, se recomienda suplementar de manera juiciosa y rápida a estas poblaciones, especialmente en la consulta preconcepcional y prenatal.

Frecuencia de la dosis

Uno de los puntos que siempre llama a la controversia es el de la frecuencia de la dosis. El mismo Consenso anota que “La adecuada exposición a la luz solar representa la mejor estrategia para obtener cantidades adecuadas de Vitamina D3 endógena, la cual se almacena en el tejido graso para los momentos en que se experimenta menor

exposición” (4). Este concepto es muy importante al hablar de dosis, ya que es el soporte fisiológico al hecho de que al depositarse la vitamina D3 en el tejido graso, permite su almacenamiento y, de la misma forma, permite que dosis espaciadas diferentes a las diarias.

Esto es, semanales, quincenales, mensuales o mayores, sean recomendadas para evitar la polimedicación y, por ende, mejorar la adherencia que es una de las dificultades más grandes al administrar medicamentos, especialmente en adultos mayores que ya de por sí están polimedificados.

El Consenso colombiano lo puntualiza así: “Se recomienda cualquier esquema de frecuencia de dosificación, diaria, semanal o mensual, en las dosis recomendadas en la declaración de Consenso. Es importante acordar con el paciente la frecuencia de la dosis que él prefiere, diaria, semanal o mensual, para mejorar adherencia” (4).

Las Guías argentinas “Diagnóstico, prevención y tratamiento de la hipovitaminosis D” concuerdan con el Consenso colombiano en que “la suplementación del calciferol puede ser diaria, semanal, quincenal, mensual o trimestral” (5).

Igualmente, el Consenso de la Sociedad Iberoamericana de Osteoporosis y Metabolismo Mineral (SIBOMM) (6) da importancia a las dosis no diarias

de suplementación. Es así como, afirma que “Varios estudios han evaluado y confirmado la similitud de la eficacia y seguridad de una dosis equivalente a 1.000 UI diarias, administrada en una sola toma de 1.000 UI/día, 7.000 UI/semanal o 30.000 UI/mensual para 3 meses o incluso 1,00,000 UI mensuales o trimestrales”. Una buena cantidad de evidencia apoya la idea de la factibilidad de administrar dosis no diarias de vitamina D (4,7-11).

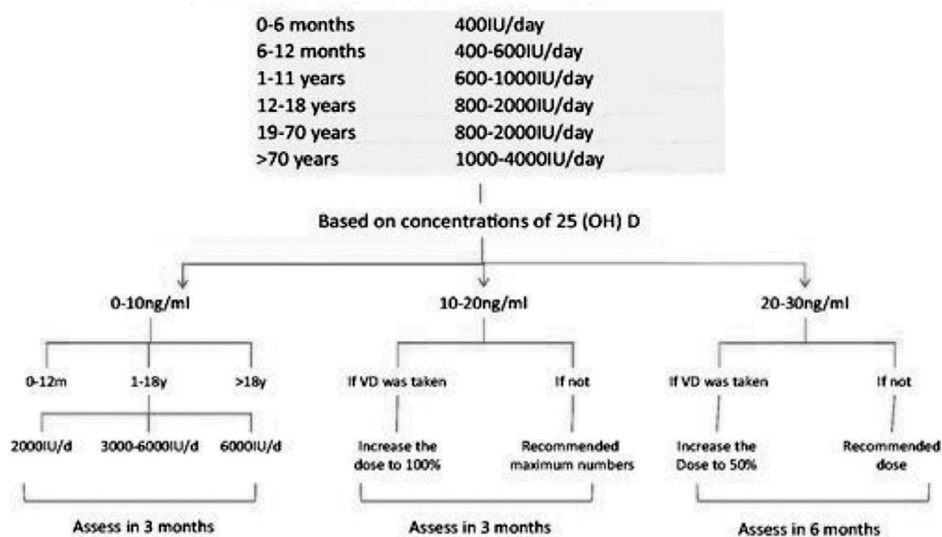
El consenso de SIBOMM trae la siguiente tabla guía para la suplementación (6), que bien puede extrapolarse la dosis diaria a dosis menos frecuentes, semanales, quincenales, mensuales, bimensuales, etc. (ver tabla 2).

Parece haber acuerdo en que la dosis diaria (o su equivalente) está en el orden de 1000 a 4000 UI al día (6,12-15). El Consenso colombiano (4) lo resume de manera práctica, aclarando que la dosis depende de grupo etario, sexo, raza y condición fisiológica o patológica del paciente:

- Suplementación: 1.000 UI/día.
- Insuficiencia: 1.000- 2.000 UI/día.
- Deficiencia: 2.000- 6.000 UI/día

Estas dosis (o su equivalente) puede administrarse con una frecuencia diaria, semanal, quincenal, mensual, etc. Es necesario consensuar con el paciente y escoger la frecuencia que más garantiza adherencia.

Tabla 2.
Vitamin D supplementation



También se hace énfasis en que “La dosis no debe superar el equivalente a 10.000 UI/día, salvo en circunstancias especiales o individuales”. Muy importante, y dada la alta prevalencia de obesidad, “Si el paciente tiene obesidad (Índice de Masa Corporal -IMC- mayor de 30) se debe aumentar al doble la dosis recomendada” (4,16). También puede establecerse la dosis en población obesa con base en la siguiente fórmula (17):

$$\text{Dosis necesaria de vitamina D en UI} = [\text{Peso} \times \text{cambio deseado en } 25(\text{OH}) \times 2,5] - 10.$$

La duración del tratamiento dependerá de la gravedad de la deficiencia, la condición clínica y el entorno del paciente, pero no debe ser menor a 3 me-

ses. La meta es lograr niveles séricos de 25(OH)D entre 30 y 60 ng/mL.

Una vez alcanzada, se debe establecer una dosis de mantenimiento, y se recomienda evaluar nuevamente los niveles séricos en 3-4 meses después y luego 2 veces al año (6,11).

Dosis altas y megadosis

La adherencia se ha convertido en un punto que siempre debe tenerse en cuenta al formular un medicamento o una terapia. Es lógico que no sirva de nada una recomendación si esta no se cumple.

Algunas variables asociadas al cumplimiento (o incumplimiento) terapéutico son la edad, polimedicación,

dependencia, los problemas cognitivos y de memoria, la motivación y la ayuda familiar (18). Las principales estrategias para lograr una buena adherencia son (18,19):

- Pautar dosis menos frecuentes.
- Buscar un régimen de tratamiento más simple.
- Usar una forma de liberación controlada.
- Emplear presentaciones que combinen varios fármacos en el mismo comprimido.

Entonces, es claro que mientras menos frecuentes sean las dosis, más adherencia habrá. El tema de las dosis altas y megadosis han sido motivo de controversia y discusión. Como ya se mencionó la dosis de vitamina D no tiene que ser necesariamente diaria.

Megadosis se define como “el consumo o administración de nutrientes en dosis suprafisiológicas que exceden la ración dietética recomendada diez o más veces” (20). En concordancia con el Consenso colombiano, se tomarán por estos autores dos conceptos:

- Dosis altas: Entre 25.000 UI y menos de 300.000 UI
- Megadosis: Igual o superiores a 300.000UI

Las Guías argentinas (5,21) traen esta recomendación:

- Deberían considerarse dos etapas en el tratamiento con vitamina D para

un sujeto cuya concentración sérica de 25OHD es inferior a 30 ng/ml:

- Una fase de corrección del déficit, que durante un tiempo utiliza dosis altas de vitamina D.
- Una etapa de mantenimiento, en donde las dosis administradas tienen como objetivo mantener la concentración sérica de 25OHD en el rango deseable.

Las dosis para corregir el déficit serán 2.000-5.000 UI/día, 50.000 UI/semana, o 100.000 UI cada 15-30 días, hasta alcanzar niveles adecuados, lo que generalmente ocurre en un lapso cercano a 2-3 meses. Se sugiere controlar los niveles alcanzados a los 3 meses, por la variedad de respuesta individual (5,22).

Igualmente, las Guías argentinas recomiendan: “Los niveles máximos de ingesta se han establecido según el grupo etario: 1.000 UI de 0 a 6 meses, 1.500 entre 6 y 12 meses, 2.500 de 1 a 3 años, 3.000 de 4 a 6 años y 4.000 de 9 años en adelante (5,23). En mayores de 19 años pertenecientes a grupos de riesgo la dosis nunca debería superar las 10.000 UI diarias (5, 24)”.

Una publicación de 2020 (25) habla de “megadosis” para referirse a “dosis superiores a 100.000 UI de vitamina D”. Otros autores consideran “megadosis” a aquellas superiores a 200.000 UI (26). Tarcin y cols., hablan de megadosis para referirse a dosis de 300.000 UI (27).

Existe amplia controversia acerca de los beneficios o complicaciones de

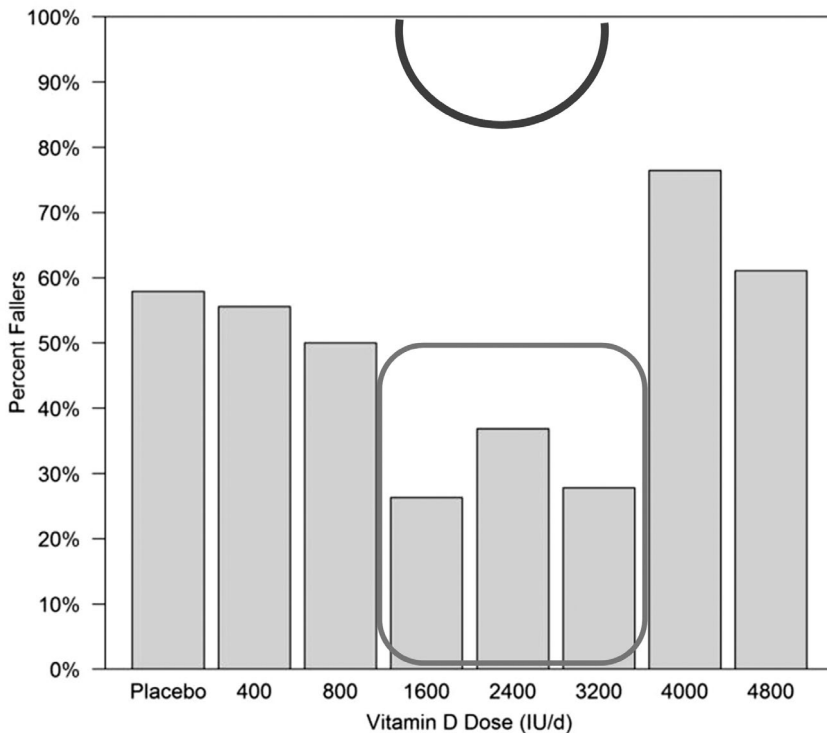
usar megadosis de colecalciferol. En general, estos autores no ven problema alguno en el uso de altas dosis de colecalciferol, hasta 100.000 UI. Hay evidencia a favor, indiferente o en contra del uso de megadosis y diferentes estudios apoyan una u otra posición.

En cuanto a megadosis (iguales o mayores de 300.000 UI), al igual que el Consenso colombiano, no las recomendamos a la luz de la evidencia actual. La duda está en si dosis mayores a 100.000UI al día o su equivalente aumentaría el riesgo de caídas.

das. Al respecto, resulta muy útil el estudio publicado en 2017 (28) por el grupo de Chris Gallagher en donde se observó que el comportamiento en cuanto a riesgo de caídas y dosis de vitamina D mostraba una especie de curva en U.

Esto es que la tasa de caídas (proporción de sujetos con una o más caídas a los 12 meses) se analizó en los 8 grupos y mostró la incidencia más baja de caídas en las dosis de 1600–3200 UI diarias en comparación con todas las demás dosis y placebo. Tabla 3.

Tabla 3.
Tasa de caídas - 12 meses



Smith LM, Gallagher JC, Suiter C. Medium doses of daily vitamin D decrease falls and higher doses of daily vitamin D3 increase falls: A randomized clinical trial. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2017 Oct; 173:317-322. doi: 10.1016/j.jsbmb.2017.03.015. Epub 2017. Mar 18. PMID: 28323044; PMCID: PMC5595629.

Como se observa en la gráfica, las dosis ideales para reducir caídas están en el orden de 1600 a 3200 UI al día (o su equivalente). Un sujeto con antecedentes de caídas tenía 2,6 veces más probabilidades de caerse a los 12 meses que aquellos sin antecedentes de caídas ($p=0,018$). La categoría de dosis fue un predictor significativo de sufrir caídas después de ajustar las covariables ($p=0,0024$). Un sujeto en la categoría de dosis de 4000-4800 tenía 5,6 (IC 95 %: 2,14-14,85) veces más probabilidades de sufrir una caída a los 12 meses que un sujeto en la categoría de dosis de 1600-3200 (p adj ajustado= 0,0027). Los sujetos del grupo 1600-3200 tenían menos probabilidades de haberse caído a los 12 meses que los del grupo placebo y el grupo 400-800 también, pero después de ajustar las comparaciones múltiples, el resultado es marginalmente significativo (p adj= 0,063 y p adj= 0.062 respectivamente).

Es importante tener en cuenta este hallazgo especialmente en personas mayores, quienes deben ser suplementadas debido a que, la piel ya no sintetiza de manera adecuada el colexicalferol

a partir de la luz solar, son más propensas a caídas y tienen mayor riesgo de fractura y mayor morbilidad asociada.

Los autores tampoco recomiendan la administración de “bolos” de vitamina D. La administración en “bolo” de vitamina D puede provocar un aumento de las tasas de caídas y fracturas. Un estudio de Australia de 2256 mujeres mayores, asignadas al azar a una dosis oral anual de vitamina D3 de 500 000 UI o placebo, mostró un aumento de caídas y fracturas que alcanzó su punto máximo aproximadamente 3 meses después de la dosis y este patrón se repitió en el segundo año (RR = 1,31; IC 95%: 1,12-1,54)(29).

El límite superior tolerable (TUL, por sus siglas en inglés) para la vitamina D se incrementó recientemente de 2000 UI diarias a 4000 UI diarias por parte de los Institutos de Medicina de Estados Unidos (23); las pautas de la *Endocrine Society* (24) recomendaron un TUL de 10 000 UI diarias.

Toxicidad de la Vitamina D

El Consenso colombiano (4) estableció los límites de toxicidad por encima de 150 ng/ml. La *Endocrine Society* (24) diferencia entre “Exceso” -por encima de 100 ng/ml- e “Intoxicación” -por encima de 150 ng/ml-. La intoxicación por vitamina D es muy rara. Generalmente, cuando se presenta es por consumo accidental por parte de niños

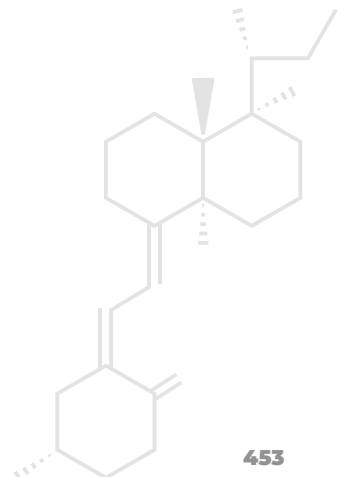
(uno de los autores tuvo un caso) o por alta ingesta de “alimentos” o productos “fortificados”. Los autores no recomiendan el consumo masivo de nutrientes, mezclas, o polivitamínicos que se venden libremente. Incluso, hay registros de intoxicaciones fatales (30). Se aconseja suplementar bajo la supervisión de personal de salud, según las deficiencias, y teniendo en cuenta las circunstancias en tiempo y persona.

Los principales síntomas de una intoxicación por vitamina D son el resultado de la hipercalcemia. Pueden desarrollarse anorexia, náuseas y vómitos, con frecuencia seguidos por poliuria, polidipsia, debilidad, nerviosismo, prurito y, finalmente, insuficiencia renal. Pueden aparecer proteinuria, cilindros urinarios, uremia y calcifica-

ciones metastásicas (sobre todo en los riñones) (31).

La intoxicación crónica puede dar lugar a los siguientes síntomas: Estreñimiento; anorexia; deshidratación; fatiga y confusión; polaquiuria; poliuria, irritabilidad, debilidad muscular, vómitos, polidipsia e hipertensión (32).

El tratamiento consiste en hidratación por vía IV más corticosteroides o bifosfonatos. Después de suspender la ingestión de vitamina D, se indica hidratación (con solución fisiológica) y se administran corticosteroides o bifosfonatos (que inhiben la reabsorción), para reducir las concentraciones séricas de calcio. El daño renal o las calcificaciones metastásicas pueden ser irreversibles (31, 32).

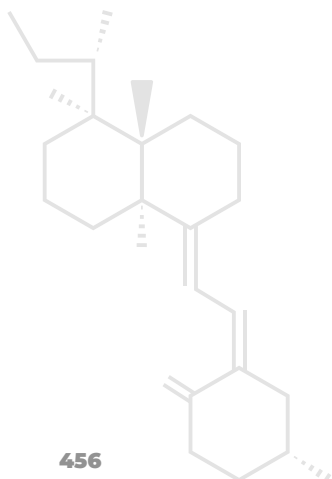


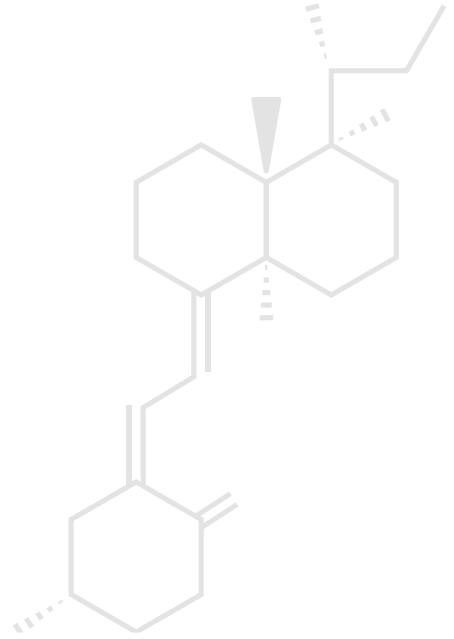
Referencias

1. Dicciomed, Universidad de Salamanca, 2006.
2. Diccionario de la lengua española. VIGESIMOTERCERA EDICIÓN 2014. REAL ACADEMIA ESPAÑOLA DE LA LENGUA. EDICIÓN DEL TRICENTENARIO.
3. María Estrada Campmany. Dosis y márgenes terapéuticos. *Offarm.* Vol. 25. Núm. 5: 76-80 (mayo 2006).
4. Vasquez-Awad D, Cano-Gutierrez CA, Gomez-Ortiz A, et al. Vitamina D. Consenso colombiano de expertos. *Medicina.* 2017; 39 (2): 145-157.
5. Sánchez Ariel, Oliveri Beatriz, Mansur José Luis, Fradinger Erich, Mastaglia Silvina. Diagnóstico, prevención y tratamiento de la hipovitaminosis D. *Rev. argent. endocrinol. metab.* [Internet]. 2013 Jul [citado 2023 Jul 30] ; 50(2): 140-156. Disponible en: http://www.scielo.org.ar/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1851-30342013000200009&lng=es.
6. Santiago Palacios, Sonia Cerdas, Ramiro Da Silva, Alejandro Paradas, Jorge Vargas, Desiré Mostajo, Konstantinos Tserotas, Luis Danckers, Mario Moreno, Maria Navas, Roberto Muñoz-Louis, Tatiana Maida, Oscar Rosero, Camilo Rueda, David Vasquez, Luciano Melo, Santiago Córdoba, Luis Rasac-Morales & Nilson Roberto de Melo (2021) Vitamin D supplementation: position Statement of the Iberoamerican Society of Osteoporosis and Mineral Metabolism (SIBOMM), *Gynecological Endocrinology*, 37:1, 10-14, DOI: 10.1080/09513590.2020.185878.
7. Cianferotti L, Cricelli C, Kanis JA, et al. The clinical use of vitamin D metabolites and their potential developments: a position statement from the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO) and the International Osteoporosis Foundation (IOF). *Endocrine.* 2015; 50 (1): 12-26.
8. Yang J, Ou-Yang J, Huang J. Low serum vitamin D levels increase the mortality of cardiovascular disease in older adults: a dose/response meta-analysis of prospective studies. *Medicine.* 2019;98(34):e16733.
9. Sempos CT, Heijboer AC, Bikle DD, et al. Vitamin D assays and the definition of hypovitaminosis D: results from the First International Conference on Controversies in Vitamin D. *Br J Clin Pharmacol.* 2018; 84 (10): 2194-2207.
10. Da Silva L, Libre R, Barrios Matamoros JD, Gorriz A norbes L, et al. Consenso de uso de vitamina D. Consenso Panameño de expertos. *Rev Med Cient.* 2020; 32: 320. <https://revistamedicocientifica.org/index.php/rmc/article/view/542/912>.
11. Takacs I, Toth BE, Szekeres L, et al. Randomized clinical trial to comparing efficacy of daily, weekly and monthly administration of vitamin D3. *Endocrine.* 2017; 55 (1): 60-65.
12. Rusinska A, Ludowski P, Walczak M, et al. Vitamin D supplementation guidelines for general population and groups at risk of vitamin D deficiency in poland-recommendations of the polish society of pediatric endocrinology and diabetes and the expert panel with participation of National Specialist Consultants and Representatives of Scientific Societies-2018 Update. *Front Endocrinol.* 2018; 9: 246.
13. Pludowski P, Holick MF, Grant WB, et al. Vitamin D supplementation guidelines. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2018; 175: 125-135.

14. Lips P, Cashman KD, Lamberg-Allardt C, et al. Current vitamin D status in European and Middle East countries and strategies to prevent vitamin D deficiency: a position statement of the European Calcified Tissue Society. *Eur J Endocrinol*. 2019; 180(4): P23–P54.
15. American Geriatrics Society Workgroup on Vitamin D Supplementation for Older Adults. Recommendations abstracted from the American Geriatrics Society Consensus Statement on vitamin D for Prevention of Falls and Their Consequences. *J Am Geriatr Soc*. 2014; 62 (1): 147–152.
16. Ekwaru JP, Zwicker JD, Holick MF, Giovannucci E, Veugelers PJ. The importance of body weight for the dose response relationship of oral vitamin D supplementation and serum 25-hydroxyvitamin D in healthy volunteers. *PLoS One*. 2014; 9 (11): e11265.
17. Drincic A, Fuller E, Heaney RP, Armas LA. 25-hydroxyvitamin D Response to Graded Vitamin D3 Supplementation Among Obese Adults. *J Clin Endocrinol Metab* 2013 Sep. 13 (Epub ahead of print).
18. Rodríguez Chamorro MA, Pérez Merino EM, García Jiménez E, Rodríguez Chamorro A, Martínez Martínez F, Faus Dader MJ. Revisión de estrategias utilizadas para la mejora de la adherencia al tratamiento farmacológico. *Pharm Care Esp*. 2014; 16 (3): 110-120.
19. Alcantarilla Roura D, Güell Figa E, Bello Mayoraz J. La comunicación con el paciente y la adherencia al tratamiento. *FMC*. 2014; 21 (9): 538-40.
20. Megadose vitamin supplementation and immunological function in the elderly. *Nutr Rev*. 1984; 42 (2): 46–48. doi:10.1111/j.1753- 4887.1984.tb02282.x.
21. Mastaglia S, Mautalen C, Parisi M, Oliveri B. Vitamin D2 dose required to rapidly increase 25OHD levels in osteoporotic women. *Eur J Clin Nutr* 60:1-7, 2006.
22. Dawson-Hughes B, Mithal A, Bonjour J. y col. IOF position statement: Vitamin D recommendations for older adults. *Osteoporosis Int* 21: 1151-4, 2010.
23. IOM (Institute of Medicine) Dietary reference intakes for calcium and vitamin. Washington, DC: The National Academies Press; 2011.
24. Holick M, Binkley N, Bischoff-Ferrari H et al. Evaluation, Treatment, and Prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 96: 1911-30, 2011.
25. Narvaez J et al. Vitamin D Megadose: Definition, Efficacy in Bone Metabolism, Risk of Falls and Fractures. *Open Access Rheumatology: Research and Reviews* 2020: 12 105–115.
26. Cavalcante IG, de M, Silva AS, et al. Effect of vitamin D3 supplementation and influence of BsmI polymorphism of the VDR gene of the inflammatory profile and oxidative stress in elderly women with vitamin D insufficiency vitamin D3 megadose reduces inflammatory markers. *Exp Gerontol*. 2015; 66: 10–16. doi:10.1016/j.exger.2015.03.011.
27. Tarcin O, Yavuz DG, Ozben B, Telli A, Ogunc AV, Yuksel M, et al. Effect of vitamin D deficiency and replacement on endothelial function in asymptomatic subjects. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009; 94 (10): 4023–30.
28. Smith LM, Gallagher JC, Suiter C. Medium doses of daily vitamin D decrease falls and higher doses of daily vitamin D3 increase falls: A randomized clinical trial. *J Steroid Biochem*

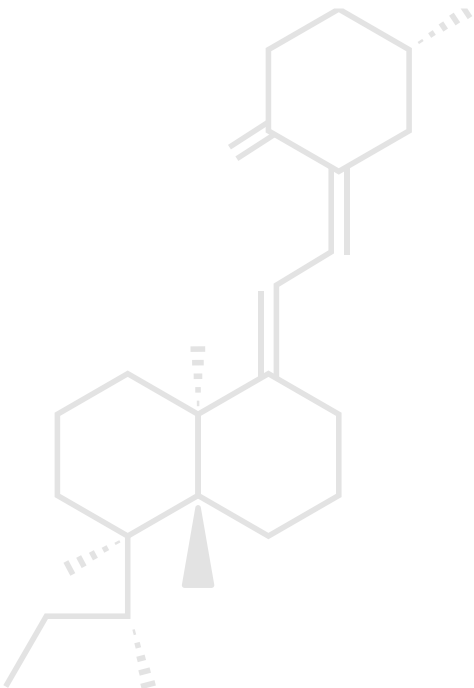
- Mol Biol. 2017 Oct; 173: 317-322. doi: 10.1016/j.jsbmb.2017.03.015. Epub 2017 Mar 18. PMID: 28323044; PMCID: PMC5595629.
29. Sanders KM, Stuart AL, Williamson EJ, Simpson JA, Kotowicz MA, Young D, Nicholson GC. Annual high-dose oral vitamin D and falls and fractures in older women: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2010 May 12; 303 (18): 1815-22.
 30. Blank S, Scanlon KS, Sinks TH, Lett S, Falk H. An outbreak of hypervitaminosis D associated with the overfortification of milk from a home-delivery dairy. *Am J Public Health*. 1995; 85 (5): 656-9.
 31. Larry E. Johnson, MD, PhD, Intoxicación por vitamina D. University of Arkansas for Medical Sciences. Manual MSD. Revisado medicamento Nov. 2022.
 32. Taylor PN, Davies JS. A review of the growing risk of vitamin D toxicity from inappropriate practice. *Br J Clin Pharmacol*. 2018; 84 (6): 1121-1127. PMID: 29498758 pubmed. [ncbi.nlm.nih.gov/29498758/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29498758/).





21.RELACIÓN ENTRE VITAMINA D Y VITAMINA K: ASPECTOS CLÍNICOS

Santiago Palacios



Santiago Palacios

Introducción

En las últimas dos décadas el uso de suplementos nutricionales para la prevención de enfermedades se ha incrementado de manera importante. El calcio y la vitamina D son los dos de los principales suplementos usados para lograr una mejor salud ósea. Desde hace 10 años, existe un gran interés en la vitamina K en general y en la vitamina K2 en especial cuando se habla de salud ósea.

La vitamina K es un compuesto bioactivo esencial requerido para una función corporal óptima. La vitamina K puede estar presente en varias isoformas, distinguibles por dos estructuras principales, a saber; filoquinona (K1) y menaquinona (K2). Se ha demostrado que la vitamina K2 es un compuesto bioactivo en la regulación de la osteoporosis, la aterosclerosis, el cáncer y las enfermedades inflamatorias sin riesgo de efectos secundarios negativos o sobredosis (1, 2). Esta revisión es para destacar la importancia de la K2 en la salud ósea.

Vitamina K: concepto y metabolismo

El término vitamina K representa a un grupo de compuestos liposolubles, químicamente muy parecidos. Hay dos formas naturales de la vitamina K: vitamina K1 y vitamina K2. La vitamina K1, también llamada filoquinona, es sintetizada por las plantas y es la forma predominante de vitamina K en la dieta humana (1). La vitamina K1 es un producto final de la ruta del ácido shikímico (conjunto de reacciones metabólicas de gran relevancia en la biosíntesis de los tres aminoácidos proteínicos aromáticos fenilalanina, tirosina y triptófano, así como una extensa gama de metabolitos secundarios) fundamental en el proceso de fotosíntesis y por lo tanto, se puede encontrar en todos los organismos fotosintéticos, incluyendo las plantas, algas y cianobacterias. Las principales fuentes de vitamina K1 en la dieta son las verduras de hoja verde como: la col rizada; lechuga romana; el brócoli; repollo y espinacas. Los aceites vegetales son la siguiente mejor fuente dietética de K1 como el de soja, girasol, oliva y canola. También se pueden encontrar

cantidades bajas de K1 en frutas, cereales, carne y productos lácteos (1).

La vitamina K2 incluye un rango de formas de vitamina K referidas como menaquinonas-n (MK-n), donde la n refleja el número de unidades repetidas de 5-carbonos. Las principales menaquinonas de la dieta incluyen desde la MK-4 a la MK-10, y se consumen principalmente en alimentos que contienen grasa, la cual puede favorecer su absorción y biodisponibilidad comparados con la filoquinona (2). Las menaquinonas son producidas especialmente, por las bacterias, excepto la MK-4 (o menatetrenona). A pesar de su baja biodisponibilidad en los alimentos, la MK-4 es la forma predominante de vitamina K en el organismo. Por

ello, algunos científicos sugieren que la MK-4 es producida a través de la conversión endógena de las filoquinonas endógenas y de las MK-7, 8, y 9 (2). La MK-4 puede también encontrarse en pescados, huevos, hígado, riñones, leche, mantequilla, quesos fermentados y algunos vegetales. La cantidad y tipos de menaquinonas en los productos fermentados, depende del tipo de bacteria presente dentro de los productos. Natto, un condimento japonés de soja fermentada es la fuente dietética más rica en menaquinonas (especialmente en MK-7) conocida en la actualidad. Las menaquinonas de más larga cadena (MK-10 a MK-13) son producidas por las bacterias anaeróbicas del colon, pero tienen muy baja biodisponibilidad y poca actividad como vitamina K [1,2] (**Tabla 1**).

Tabla 1.
Alimentos con vitamina k

Tipo de comida	K1	K2 MK-4	K2 MK-7
Coles	440	0	0
Espinacas	360-380	0	0
Brócoli	113-180	0	0
Repollo	98-145	0	0
Natto	No medido	0	939-998
Pollo	0-4.5	8.5-60	0
Cerdo	0-3.4	2.1-6	0.5-0.12
Ternera	0.7-2.4	1.1-15	0-0.12
Hígado ternera	2.7	0.82	18.2
Huevos	0.3-12	7-9	No medido
Yemas de huevos	No medido	15.5-64	0
Mantequilla	7	15-21	0
Queso azul	No medido	No medido	2.5-22
Cheddar	2.1	10.2	0-2.3

La MK-7 es la que tiene mayor biodisponibilidad y vida media comparada con la filoquinonas y MK-4 (3).

La vitamina K de la dieta se absorbe en el intestino delgado, a través de un proceso que requiere la presencia de sales biliares. Después de la absorción intestinal, las vitaminas K1 y K2 son transportadas en lipoproteínas ricas en triglicéridos (quilomicrones) por la circulación linfática hacia el hígado y otros tejidos. La vitamina K1 es primariamente captada por el hígado para ser metabolizada y excretada (1). Una pequeña proporción de vitamina K1, que vuelve a la circulación sistémica en partículas de lipoproteínas de muy baja densidad segregadas por el hígado, es transportada a los tejidos extra-hepáticos, tales como el hueso (1). La excepción es la MK-4, la cual es trasladada por las lipoproteínas, tanto de baja densidad como de alta densidad. La vitamina K1 y las menaquinonas de larga cadena son almacenadas fundamentalmente en el hígado, mientras que la MK-4 se almacena predominantemente en el cerebro, los órganos reproductores y el páncreas (1).

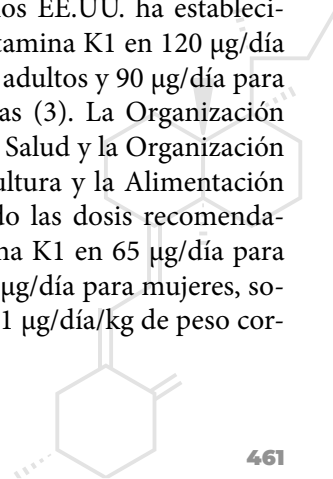
Funciones de la vitamina K

La vitamina K funciona como cofactor de la enzima γ -glutamil carboxilasa, que cataliza la carboxilación del ácido glutámico (Glu) al ácido γ -carboxiglutámico (Gla). Esta γ -carboxilación ocurre solo en residuos de áci-

do glutámico específicos en proteínas dependientes de vitamina K. Hay 14 proteínas diferentes dependientes de la vitamina K que se encuentran en la sangre, los huesos, la dentina, los cálculos renales, las placas ateroscleróticas, el semen, el surfactante pulmonar, el tejido neural y la orina. Las proteínas dependientes de la vitamina K sintetizadas, principalmente en el hígado, son factores de coagulación (VII, IX, X, protrombina), proteína C, proteína S y proteína Z. Hay tres proteínas dependientes de la vitamina K en el hueso: osteocalcina, proteína Gla de la matriz y proteína S. La vitamina K2, la forma más abundante de vitamina K en el tejido no hepático, participa en la carboxilación de las proteínas dependientes de la vitamina K asociadas al metabolismo óseo (4).

Recomendaciones dietéticas

Actualmente, la ingesta diaria recomendada (IDR) o ingesta adecuada (AI) de vitamina K se basa en el mantenimiento de la coagulación sanguínea normal. La Academia Nacional de Medicina de los EE.UU. ha establecido la IA de vitamina K1 en 120 $\mu\text{g}/\text{día}$ para hombres adultos y 90 $\mu\text{g}/\text{día}$ para mujeres adultas (3). La Organización Mundial de la Salud y la Organización para la Agricultura y la Alimentación han establecido las dosis recomendadas de vitamina K1 en 65 $\mu\text{g}/\text{día}$ para hombres y 55 $\mu\text{g}/\text{día}$ para mujeres, sobre la base de 1 $\mu\text{g}/\text{día}/\text{kg}$ de peso corporal (5).



Si bien estos requerimientos son de vitamina K en general, los estudios señalan que para conseguir los beneficios óseos (activación de la osteocalcina) con MK7 se necesitan de 50-200 microgramos diarios (6).

No se han informado casi ningún caso de toxicidad sistémica de la vitamina K natural, ni en animales ni humanos. Ha existido cierta preocupación de que una ingesta elevada de vitamina K pueda dar lugar a una coagulación excesiva. Los datos disponibles en humanos muestran que 10 mg/día de vitamina K1 administrados durante 1 mes, no están asociados con ningún efecto adverso. Es como se encuentra en consonancia con los hallazgos de experimentos en animales, en los que incluso 2 g/kg durante el mismo período de tiempo fueron seguros. En general, los efectos secundarios informados de la vitamina K solo han sido locales y desaparecen tras detener su administración (7).

Déficit de vitamina K

Los síntomas de la deficiencia de vitamina K son púrpura cutánea espontánea, epistaxis, sangrado gastrointestinal, genitourinario, gingival u otro. Aunque la deficiencia de vitamina K no es común en adultos, puede ocurrir por varias razones: contenido dietético deficiente de vitamina K; muchos estados patológicos (ej.: enfermedad hepática, colestasis, fibrosis quística, alcoholismo); estados de malabsor-

ción (incluidos estados inflamatorios enfermedad intestinal); intervención quirúrgica bariátrica, y farmacoterapia con varios fármacos (principalmente anticoagulantes cumarínicos, pero también los fármacos anteriormente mencionados que interfieren en la absorción, metabolismo y síntesis de la vitamina K, como la rifampicina y los antibióticos). En los recién nacidos, también existe el riesgo de hipovitaminosis, ya que tienen reservas deficientes de vitamina K, los niveles de vitamina K son bajos en la leche materna y TGI inmaduro. Es probable que la microflora no sea una fuente de la vitamina K, más específicamente en el caso de la VK2 MK7, donde su déficit se ha asociado con mayor riesgo cardiovascular y de fracturas óseas (7).

Suplementos de vitamina K

La síntesis química de la vitamina K2, se describió hace casi 40 años [8]. La vitamina K2 sintetizada químicamente ha ganado un interés renovado con métodos nuevos y optimizados para una producción eficiente y estereoselectiva de vitamina MK-7 totalmente trans de alta pureza (99,9 %) (9).

En los últimos años, la investigación sobre la producción biotecnológica de vitamina K2 ha pasado de la identificación de tipos bacterianos que producen K2, a la detección de cepas bacterianas altamente productoras de K2. Estas a menudo son combinadas con mutaciones genéticas y mutantes resistentes

que conducen a mejores rendimientos de K2. Más recientemente, se han descrito rutas metabólicas de K2 creadas mediante bioingeniería, utilizando cepas bacterianas de alta producción y condiciones de cultivo mejoradas.

Se han desarrollado estrategias biotecnológicas que utilizan procesos de fermentación en estado líquido y sólido (LSF y SSF) y modificaciones en las condiciones de cultivo, como la composición del medio y la fuente de carbono, la temperatura, la velocidad de agitación y el tiempo de cultivo, para la producción de vitamina K2 en varios tipos de bacterias.

En general, las especies de *Bacillus* producen los niveles más altos de vitamina K2. Dado que, en la *Bacillus subtilis* se le ha otorgado el estatus de GRAS [8], y varios métodos para mejorar la productividad bacteriana de vitamina K2 han dado como resultado un alto rendimiento. Estos se posicionan entre los productores industriales de vitamina K más importantes, para su uso como suplementos dietéticos que brindan beneficios para la salud humana.

En particular, se ha demostrado que *Bacillus subtilis natto* produce una variedad de homólogos de la vitamina K2 (MK-4, MK-5, MK-6, MK-7 y MK-8), siendo el componente principal MK7 y representando más del 90% de la producción total de vitamina K2 [9]. En la actualidad, se han informa-

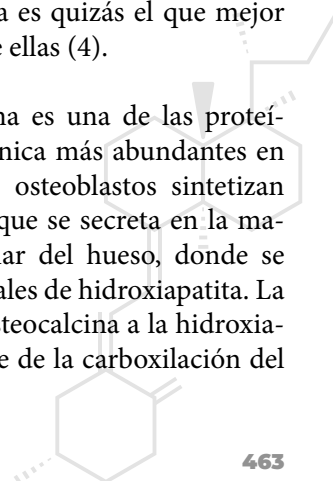
do enfoques de ingeniería metabólica para mejorar la producción de MK-7 en *Bacillus subtilis* (10).

Los suplementos de vitamina K son bien tolerados y seguros, como se ha mencionado en algunos estudios. En ellos se han señalado la existencia de efectos raros con suplementos de MK4, tales como incidencia de lesiones cutáneas y efectos gastrointestinales (11). Hay que recordar que la VK puede disminuir el efecto de los anticoagulantes como la Warfarina (11).

Vitamina K y actuación en el metabolismo óseo

La vitamina K está involucrada en la regulación del manejo del calcio en el organismo. Aunque la vitamina K previene las calcificaciones vasculares y de los tejidos blandos, también promueve la integración del calcio en el hueso. Hay 3 proteínas de vitamina K-dependientes en el hueso: la osteocalcina (también llamada bone Gla protein); la proteína Gla de la matriz y la proteína S. El efecto de la vitamina K en la osteocalcina es quizás el que mejor entiende entre ellas (4).

La osteocalcina es una de las proteínas no colagénicas más abundantes en el hueso. Los osteoblastos sintetizan osteocalcina que se secreta en la matriz extracelular del hueso, donde se une a los cristales de hidroxapatita. La unión de la osteocalcina a la hidroxapatita depende de la carboxilación del



ácido glutámico (Glu) por la VK(12) MK7 es más eficaz para carboxilar la osteocalcina que la VK1.

Además, da la carboxilación de la osteocalcina la VK también puede afectar la transcripción de los genes necesarios para la expresión de los marcadores osteoblásticos y el ensamblaje del colágeno (4).

RAZONES DE DAR VITAMINA K2 PARA LA SALUD OSEA

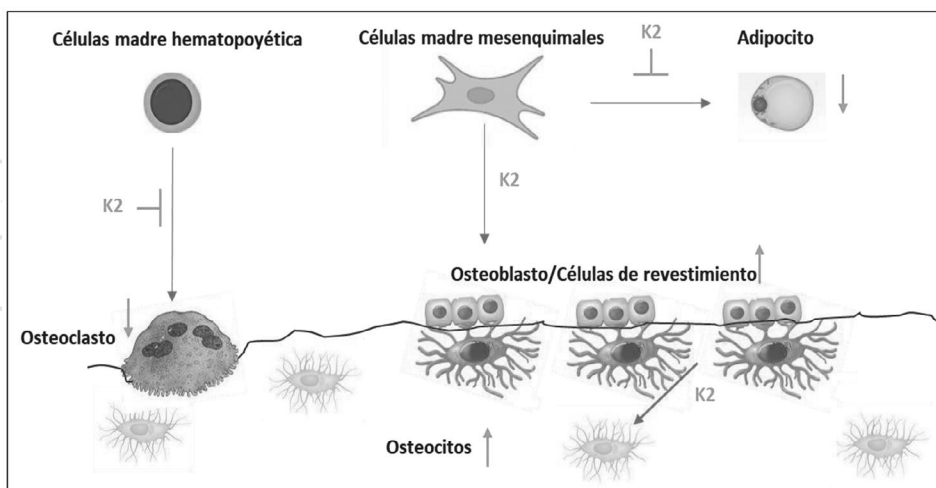
Estudios in vitro y en animales

La vitamina K2 promueve la proliferación de células madre de la médula ósea, estimula la diferenciación de osteoblastos e inhibe la diferenciación de adipocitos. Esto no se observó con la vitamina K1. La vitamina K2 protege

a los osteoblastos de la apoptosis (13). El aumento en el número de osteoblastos da como resultado la formación de más osteocitos, una mayor ocupación lacunar por parte de estas células y una reducción de la porosidad cortical (14). Por otro lado, la vitamina K2 inhibe la formación de osteoclastos al inhibir la expresión de RANKL, y promueve la apoptosis de los osteoclastos (15).

La vitamina K2 también inhibe la formación de osteoclastos indirectamente, al disminuir la expresión de RANKL y aumentar la expresión de osteoprotegerina (factor inhibidor de osteoclastos) en las células del estroma humano (16). Estos estudios in vitro sugieren que la vitamina K2 regula las células óseas directa o indirectamente (**Figura 1**). En general, tiene un efecto anabólico sobre los huesos.

Tabla 1.
Alimentos con vitamina k



Estudios en humanos

Estudios observacionales

En la mayoría de los estudios observacionales, los bajos niveles séricos de vitamina K1, baja ingesta de vitamina K1, baja ingesta de vitamina K2 (MK-7), y altos niveles séricos de osteocalcina no carboxilada, se han asociado con un aumento del riesgo de fracturas de cadera (17-19). Por ejemplo, en el *Nurses' Health Study* han realizado en mujeres entre 30 y 88 años (n=72.327), con una ingesta de filoquinonas inferior a 109 µg/día, tenían un aumento del riesgo de fractura a 10 años mayor comparadas con las que tomaban una ingesta superior de filoquinona (20).

De manera similar en el *Framingham Heart Study*, en un grupo de 888 hombres y mujeres con una edad media de 75 años y una media de ingesta de filoquinona de 56 µg/día. Se observó que tenían un mayor del riesgo de fractura de cadera en los siguientes 7 años, comparados con los que ingerían una media de 254 µg/día. En este estudio no existió asociación entre la ingesta de vitamina K y la DMO (21).

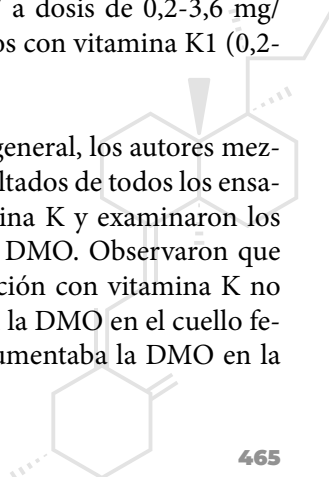
Aunque pocos estudios han mostrado, de manera global, la asociación entre la baja ingesta de vitamina K y disminución de la DMO en mujeres, hay menos evidencia entre la asociación de altos niveles de ingesta de vi-

tamina K1 y el aumento de la DMO en los estudios observacionales (18). De estos estudios se sugieren: que una adecuada ingesta de vitamina K puede ser necesaria para reducir la reabsorción ósea; las necesidades para mantener una adecuada salud ósea deben ser mayores que los valores de ingesta adecuada propuestos; y que, una vez que las necesidades de vitamina K para la salud ósea se alcanzan, no es necesario una ingesta adicional.

Ensayos clínicos y metaanálisis

Varios ensayos clínicos en diferentes poblaciones han examinado el efecto de la vitamina K en la DMO. Dos revisiones sistemáticas y metaanálisis han realizado un resumen de estos ensayos clínicos (22, 23). En la revisión más reciente, publicada en 2012, Fang et al., se recopilan los datos de 17 ensayos con vitamina K en la población sana y en pacientes con osteoporosis primaria y secundaria mayores de 18 años. Incluyen 10 ensayos con vitamina K2 (8 con MK-4 a dosis de 15-45 mg/día y 2 con MK-7 a dosis de 0,2-3,6 mg/día) y 7 ensayos con vitamina K1 (0,2-10 mg/día).

En el análisis general, los autores mezclaron los resultados de todos los ensayos con vitamina K y examinaron los cambios en la DMO. Observaron que la suplementación con vitamina K no tenía efecto en la DMO en el cuello femoral, pero aumentaba la DMO en la



columna lumbar un 1,3% (intervalo de confianza del 95% [95% CI]: 0,5-2,1) después de 6-36 meses de suplementación (23).

En un análisis de subgrupos según la vitamina K, la vitamina K2 aumenta la DMO en la columna lumbar una media de 1,8% (95% CI: 0,9-2,8), mientras que la vitamina K1 no tiene efectos. El efecto terapéutico en la DMO en columna lumbar fue mucho mayor en las poblaciones asiáticas, que en las occidentales.

Sin embargo, cuando los autores excluyeron los estudios con alto riesgo de errores metodológicos, por la existencia de otros factores, no encontraron efectos significativos de la vitamina K a nivel lumbar. Fang et al., [23] advirtieron sobre los errores estimados del efecto del tratamiento en este metaanálisis, debido a las grandes diferencias de los grupos estudiados, a las diferencias en la calidad metodológica de los ensayos seleccionados y a los errores de las publicaciones. El efecto de los suplementos de la vitamina K2 sobre las fracturas se basa en 8 ensayos clínicos realizados en pacientes japoneses con osteoporosis primaria y secundaria.

Un estudio clínico aleatorizado entre 325 mujeres postmenopáusicas que recibían placebo o 45 mg/día de vitamina K2 (MK-4 o menatetrenona) durante tres años [24], valoró el contenido mineral óseo (CMO) y la geometría

de la cadera por DXA. Los índices de fortaleza ósea fueron calculados por DXA (DMO), la anchura del cuello de fémur (FNW) y longitud del eje del fémur (HAL). Se observó que la vitamina K2 no afectaba a la DMO, pero el CMO y la FNW se incrementaron con relación al placebo. En el grupo tratado con vitamina K2 la fortaleza ósea de la cadera no varió, mientras está descendió significativamente en el grupo tratado.

Una revisión sistemática realizada en 2006 con metaanálisis de 7 ensayos clínicos mostró que la suplementación con MK-4, 15-45 mg/día durante 12-24 meses, reducía significativamente las fracturas de cadera (odds ratio [OR]: 0,23, 95% CI: 0,12-0,47); las vertebrales (OR: 0,40, 95% CI: 0,25-0,65) y las fracturas no vertebrales (OR: 0,19, 95% CI: 0,11-0,35) [18]. Sin embargo, otro ensayo mayor publicado en 2009, aporta una conclusión diferente [25].

Se trata de un amplio ensayo abierto en fase IV realizado con 4.378 mujeres japonesas osteoporóticas con o sin fracturas vertebrales prevalentes, que recibieron durante 3 años suplementos de MK-4 y calcio, y un año de seguimiento durante el cual no se impuso ninguna restricción al uso de medicaciones para la osteoporosis. El tratamiento combinado con MK-4, con 45 mg/día (dividido en tres dosis de 15 mg cada una) y calcio, o el tratamiento con calcio solo, no se ligó con cambios en la incidencia de las fracturas verte-

brales a los 3 años (5,9% vs. 5,7%), ni en la incidencia de todas las fracturas clínicas a los 4 años (2,5% vs. 2,1%). No obstante, en un análisis post-hoc dentro de uno de los 11 grupos no ajustados, los investigadores encontraron una reducción estadísticamente significativa en la aparición de nuevas fracturas vertebrales, en un subgrupo de mujeres con más de 5 fracturas vertebrales prevalentes (20,3% vs. 33,2%, $p=0,03$).

En un ensayo aleatorizado a doble ciego, realizado en 2013 con MK-7 comparado con placebo durante 3 años en 244 mujeres holandesas postmenopáusicas sin osteoporosis. Se encontró una mujer con nueva fractura vertebral en el grupo MK-7 group ($n=120$) y 6 en el grupo placebo ($n=124$) [26], pero eran pocas fracturas para que la diferencia fuera estadísticamente significativa entre los dos grupos.

Un metaanálisis reciente de ensayos controlados aleatorios que incluyeron a 6759 participantes, determinó que la vitamina K2 desempeña un papel en el mantenimiento y la mejora de la DMO vertebral y en la prevención de fracturas en mujeres posmenopáusicas con osteoporosis. Sin embargo, la vitamina K2 no mostró ningún efecto en mujeres posmenopáusicas sin osteoporosis (Huang et al., 2015).

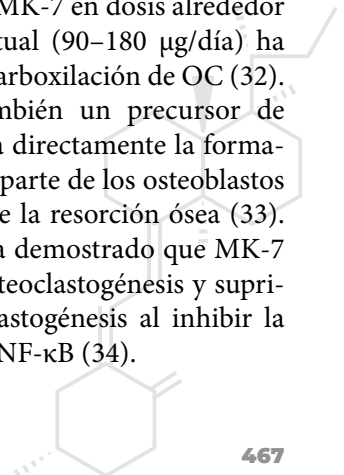
La evidencia del efecto de la suplementación con vitamina K1 en las fracturas es más limitada. El único estudio por

reseñar es un ensayo clínico controlado; aleatorizado; a doble ciego, realizado en 440 mujeres postmenopáusicas canadienses con osteopenia (28). Muestra un efecto estadísticamente significativo con la administración de vitamina K1, 5 mg/día, en la reducción de todas las fracturas después de 2-4 años de suplementación (9 mujeres con 11 fracturas en el grupo tratado con vitamina K1 vs. 20 mujeres con 21 fracturas en el grupo placebo); (*hazard ratio* 0,48, 95% CI: 0,20-0,98), aunque la fractura fue un resultado secundario del ensayo (28).

Conclusiones

La osteocalcina se ha utilizado como biomarcador del metabolismo óseo. La deficiencia de vitamina K se ha asociado con fracturas de cadera (29,30) y se ha reconocido como un factor de riesgo independiente de las fracturas. Las dosis nutricionales de MK-4, como la ingesta consecutiva de 60 $\mu\text{g}/\text{día}$ o una toma única de 420 μg , han demostrado ser ineficaces [31].

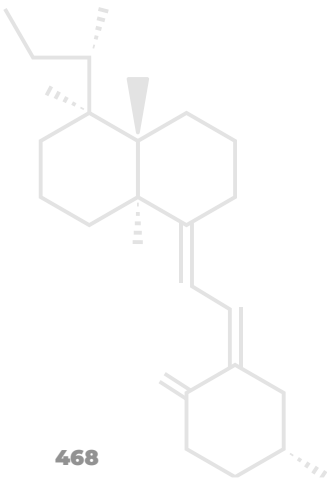
En contraste, MK-7 en dosis alrededor de la RDI actual (90–180 $\mu\text{g}/\text{día}$) ha promovió la carboxilación de OC (32). MK-7, es también un precursor de MK-4 y activa directamente la formación ósea por parte de los osteoblastos (61) y suprime la resorción ósea (33). También se ha demostrado que MK-7 estimula la osteoclastogénesis y suprime la osteoclastogénesis al inhibir la activación de NF- κB (34).



Las diferencias de los hallazgos en los diversos estudios sobre el efecto de la VK sobre el hueso, puede ser explicadas por las diferentes formas de VK utilizadas, por la ingesta de VK de cada grupo, consumo de calcio y VD de cada grupo y por la cantidad de ejer-

cio físico realizado por cada persona.

Por ello, la realización de nuevos estudios, teniendo en cuenta todos estos factores, determinara el grado de prevención de fracturas osteoporóticas dependientes de la VK2.

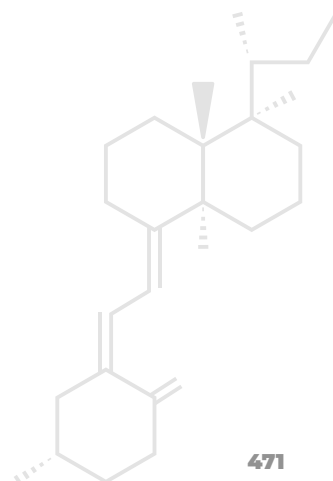


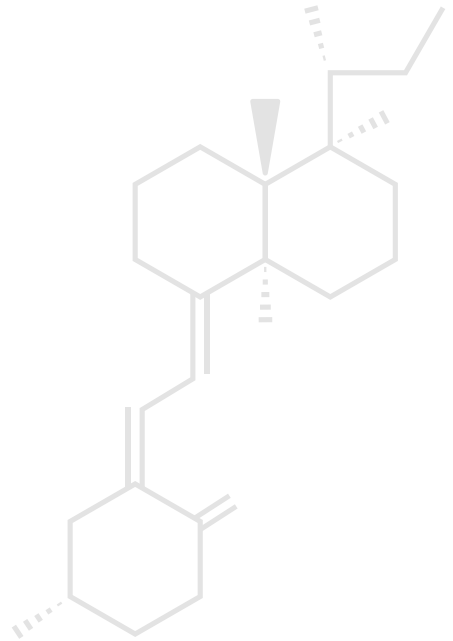
Referencias

1. Simes DC, Viegas CSB, Araújo N, Marreiros C. Vitamin K as a Diet Supplement with Impact in Human Health: Current Evidence in Age-Related Diseases. *Nutrients*. 2020 Jan 3; 12 (1): 138. doi: 10.3390/nu12010138.
2. Beulens JW, Booth SL, van den Heuvel EG, Stoecklin E, Baka A, Vermeer C. The role of menaquinones (vitamin K2) in human health. *Br J Nutr* 2013; 110: 1357-8. doi: 10.1017/S0007114513001013.
3. Sato T, Inaba N, Yamashita T. MK-7 and Its Effects on Bone Quality and Strength. *Nutrients*. 2020 Mar 31; 12 (4): 965. doi: 10.3390/nu12040965.
4. Myneni VD, Mezey E. Regulation of bone remodeling by vitamin K2. *Oral Dis*. 2017 Nov; 23 (8): 1021-1028. doi: 10.1111/odi.12624.
5. World Health Organization and Food and Agriculture Organization of the United Nations. *Vitamin and Mineral Requirements in Human Nutrition*. 2nd ed. World Health Organization; Geneva, Switzerland: 2004. Vitamin K; pp. 108–129.
6. Inaba N, Sato T, Yamashita T. Low-Dose Daily Intake of Vitamin K(2) (Menaquinone-7) Improves Osteocalcin γ -Carboxylation: A Double-Blind, Randomized Controlled Trials. *J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo)*. 2015; 61 (6): 471-80. doi: 10.3177/jnsv.61.471.
7. Mladěnka P, Macáková K, Kujovská Krčmová L, Javorská L, Mrštná K, Carazo A, Protti M, Remião F, Nováková L; OEMONOM researchers and collaborators. Vitamin K - sources, physiological role, kinetics, deficiency, detection, therapeutic use, and toxicity. *Nutr Rev*. 2022 Mar 10; 80 (4): 677-698. doi: 10.1093/nutrit/nuab061.
8. Schallmeyer M., Singh A., Ward O.P. Developments in the use of *Bacillus* species for industrial production. *Can. J. Microbiol.* 2004; 50: 1–17. doi: 10.1139/w03-076.
9. Sato T, Yamada Y, Ohtani Y, Mitsui N., Murasawa H., Araki S. Production of menaquinone (vitamin K2)-7 by *Bacillus subtilis*. *J. Biosci. Bioeng.* 2001; 91: 16–20. doi: 10.1016/S1389-1723(01)80104-3.
10. Nishito Y., Osana Y., Hachiya T., Pependorf K., Toyoda A., Fujiyama A., Itaya M., Sakakibara Y. Whole genome assembly of a natto production strain *Bacillus subtilis* natto from very short read data. *BMC Genom.* 2010; 11: 243. doi: 10.1186/1471-2164-11-243.
11. Hirschhorn T, Stockwell BR. Vitamin K: A new guardian against ferroptosis. *Mol Cell*. 2022 Oct 20;82(20):3760-3762. doi: 10.1016/j.molcel.2022.10.001.
12. Nakao Y, Hilliker S, Baylink DJ, Mohan S. Studies on the regulation of insulin-like growth factor binding protein 3 secretion in human osteosarcoma cells in vitro. *J Bone Miner Res*. 1994 Jun; 9 (6): 865-72. doi: 10.1002/jbmr.5650090612.
13. Urayama S, Kawakami A, Nakashima T, Tsuboi M, Yamasaki S, Hida A, Ichinose Y, Nakamura H, Ejima E, Aoyagi T, Nakamura T, Migita K, Kawabe Y, Eguchi K. Effect of vitamin K2 on osteoblast apoptosis: vitamin K2 inhibits apoptotic cell death of human osteoblasts induced by Fas, proteasome inhibitor, etoposide, and staurosporine. *J Lab Clin Med*. 2000 Sep;136 (3): 181-93. doi: 10.1067/mlc.2000.108754.
14. Iwamoto J, Matsumoto H, Takeda T, Sato Y, Liu X, Yeh JK. Effects of vitamin K(2) and risedronate on bone formation and resorption, osteocyte lacunar system, and porosity in the

- cortical bone of glucocorticoid-treated rats. *Calcif Tissue Int.* 2008 Aug; 83 (2): 121-8. doi: 10.1007/s00223-008-9146-1.
15. Kameda T, Miyazawa K, Mori Y, Yuasa T, Shiokawa M, Nakamaru Y, Mano H, Hakeda Y, Kameda A, Kumegawa M. Vitamin K2 inhibits osteoclastic bone resorption by inducing osteoclast apoptosis. *Biochem Biophys Res Commun.* 1996 Mar 27; 220 (3): 515-9. doi: 10.1006/bbrc.1996.0436.
 16. Koshihara Y, Hoshi K, Okawara R, Ishibashi H, Yamamoto S. Vitamin K stimulates osteoblastogenesis and inhibits osteoclastogenesis in human bone marrow cell culture. *J Endocrinol.* 2003 Mar; 176 (3): 339-48. doi: 10.1677/joe.0.1760339.
 17. Shea MK, Booth SL. Update on the role of vitamin K in skeletal health. *Nutr Rev* 2008; 66: 549-57.
 18. Vermeer C. Vitamin K: the effect on health beyond coagulation-an overview. *Food Nutr Res* 2012; 56: 5329.
 19. Hodges SJ, Akesson K, Vergnaud P, Obrant K, Delmas PD. Circulating levels of vitamin K1 and K2 decreased in elderly women with hip fracture. *J Bone Miner Res* 1993, 8: 1241-5.
 20. Feskanich D, Weber P, Willett WC, Rockett H, Booth SL, Colditz GA. Vitamin K intake and hip fractures in women: a prospective study. *Am J Clin Nutr* 1999; 69: 74-9. doi: 10.1093/ajcn/69.1.74.
 21. Booth SL, Tucker KL, Chen H, Hannan MT, Gagnon DR, Cupples LA, et al. Dietary vitamin K intakes are associated with hip fracture but not with bone mineral density in elderly men and women. *Am J Clin Nutr* 2000; 71: 1201-8. doi: 10.1093/ajcn/71.5.1201.
 22. Cockayne S, Adamson J, Lanham-New S, Shearer MJ, Gilbody S, Torgerson DJ. Vitamin K and the prevention of fractures: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med* 2006; 166: 1256-61. doi: 10.1001/archinte.166.12.1256.
 23. Fang Y, Hu C, Tao X, Wan Y, Tao F. Effect of vitamin K on bone mineral density: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Bone Miner Metab* 2012; 30: 60-8. doi: 10.1007/s00774-011-0287-3.
 24. Knappen MH, Schurges LJ, Vermeer C. Vitamin K2 supplementation improves hip bone geometry and bone strength indices in postmenopausal women. *Osteoporos Int* 2007; 18: 963-72. doi: 10.1007/s00198-007-0337-9.
 25. Inoue T, Fujita T, Kishimoto H, Makino T, Nakamura T, Nakamura T, et al. Randomized controlled study on the prevention of osteoporotic fractures (OF study): a phase IV clinical study of 15-mg menatetrenone capsules. *J Bone Miner Metab* 2009; 27: 66-75. doi: 10.1007/s00774-008-0008-8.
 26. Knapen MH, Drummen NE, Smit E, Vermeer C, Theuwissen E. Three-year low-dose menaquinone-7 supplementation helps decrease bone loss in healthy postmenopausal women. *Osteoporos Int* 2013; 24: 2499-507. doi: 10.1007/s00198-013-2325-6.
 27. Huang ZB, Wan SL, Lu YJ, Ning L, Liu C, Fan SW. Does vitamin K2 play a role in the prevention and treatment of osteoporosis for postmenopausal women: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Osteoporosis international: a journal established as result of cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA.* 2015; 26: 1175-86. doi: 10.1007/s00198-014-2989-6.
 28. Cheung AM, Tile L, Lee Y, Tomlinson G, Hawker G, Scher J, et al. Vitamin K supplementation in postmenopau-

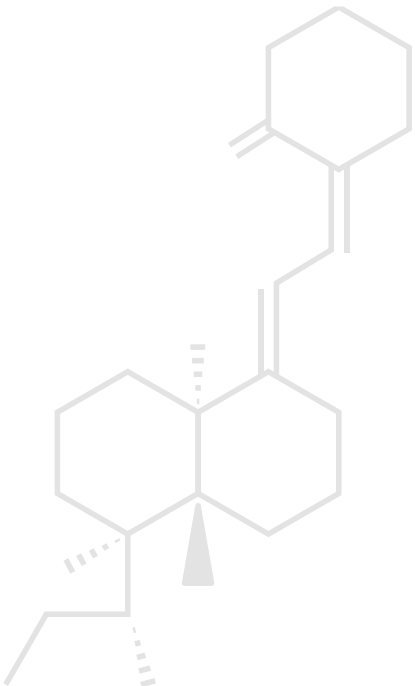
- sal women with osteopenia (ECKO trial): a randomized controlled trial. *PLoS Med* 2008; 5: e196. doi: 10.1371/journal.pmed.0050196.
29. Seibel M.J., Robins S.P., Bilezikian J.P. Serum undercarboxylated osteocalcin and the risk of hip fracture. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1997; 82: 717–718. doi: 10.1210/jcem.82.3.3847.
 30. Vergnaud P., Garnero P., Meunier P.J., Bréart G., Kamihagi K., Delmas P.D. Undercarboxylated osteocalcin measured with a specific immunoassay predicts hip fracture in elderly women: The EPIDOS study. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1997; 82: 719–724. doi: 10.1210/jc.82.3.719.
 31. Sato T., Schurgers L.J., Uenishi K. Comparison of menaquinone-4 and menaquinone-7 bioavailability in Japanese. *Nutr. J.* 2012; 11: 93. doi: 10.1186/1475-2891-11-93.
 32. Brugè F., Bacchetti T., Principi F., Litteru G.P., Tiano L. Olive oil supplemented with menaquinone-7 significantly affects osteocalcin carboxylation. *Br. J. Nutr.* 2011; 106: 1058–1062. doi: 10.1017/S0007114511001425.
 33. Yamaguchi M., Ma Z.J. Inhibitory effect of menaquinone-7 (vitamin K2) on osteoclast-like cell formation and osteoclastic bone resorption in rat bone tissues in vitro. *Mol. Cell. Biochem.* 2001; 228: 39–47. doi: 10.1023/A:1013360308946.
 34. Yamaguchi M., Weitzmann M.N. Vitamin K2 stimulates osteoblastogenesis and suppresses osteoclastogenesis by suppressing NF- κ B activation. *Int. J. Mol. Med.* 2011; 27: 3–14. doi: 10.3892/ijmm.2010.562.





22. VITAMINA D Y SISTEMA REPRODUCTOR MASCULINO

Pablo Knoblovits
Pablo Costanzo



Pablo Knoblovits
Pablo Costanzo

Introducción

La vitamina D es una de las principales hormonas que regulan la mineralización ósea y la homeostasis del calcio, fósforo y magnesio. Desde hace muchos años se proponen distintas acciones extra-óseas de la vitamina D, no relacionadas al metabolismo óseo.

La hipovitaminosis D es una situación de gran prevalencia a nivel mundial y afecta a personas de cualquier edad. La acción sobre el metabolismo mineral y su implicancia en patologías musculoesqueléticas, tanto en hombres como en mujeres, es conocida. En este capítulo nos proponemos desarrollar la evidencia disponible de la relación entre vitamina D con en el sistema reproductor del varón, uno de los sitios no clásicos de acción, en sus funciones reproductiva y de producción de esteroides sexuales. Están surgiendo nuevos trabajos sobre vitamina D y erección, en el futuro será un tema a desarrollar con mayor evidencia al respecto.

Acciones extraóseas de la Vitamina D

En los últimos años se ha descubierto que el Receptor de Vitamina D (RVD) está ampliamente distribuido en numerosos órganos y tejidos donde, además, la vitamina D ejerce acciones diferentes a las ya conocidas sobre la regulación de la absorción intestinal de calcio y el metabolismo de calcio y fósforo para mantener la homeostasis ósea y muscular.

Entre estas acciones no clásicas de la vitamina D se destacan, la modulación de la respuesta inmunológica a través de la síntesis de $1,25(\text{OH})_2$ Vitamina D ($1,25(\text{OH})_2\text{D}$) en macrófagos, estimula la diferenciación de monocitos-macrófagos, células presentadoras de antígenos, células dendríticas y linfocitos T helper 2 (1-3). Posee acciones a nivel cardiovascular con aumento de citoquinas antiinflamatorias (IL-10) y disminución de citoquinas inflamatorias (IL-6, proteína C reactiva, TNF α), efecto anti-proliferativo sobre las células del músculo liso vascular y modulación del sistema renina-angiotensina-aldosterona (4-9). La vi-

tamina D favorece la liberación de insulina desde las células β pancreáticas (10,11), regula el crecimiento celular en varios órganos (mama, próstata, colon, piel) con inhibición del crecimiento celular y diferenciación de células normales, regula la apoptosis y tiene efecto antiangiogénico (12-20). A nivel cerebral, tiene acción de vasculoprotección, de preservación neuronal y de la conducción nerviosa.

La presencia del RVD en el aparato reproductor masculino fue comunicada, inicialmente, en el año 1985 por Merke J y col. Este estudio detecta la presencia del RVD en el músculo liso del epidídimo, espermatogonias y en células de Sertoli de roedores. Las células de Sertoli constituyen las principales células del tubo seminífero que aportan soporte estructural y nutritivo para que se desarrolle una espermatogénesis normal desde espermatogonia hasta espermatozoide maduro. En el epidídimo los espermatozoides adquieren capacidad fecundante y movilidad. La presencia de RVD en esos niveles sugiere un rol de vitamina D sobre la producción y el transporte de los espermatozoides (21).

Además de la presencia del RVD en el sistema reproductor masculino, se observó que en el espermatozoide humano se expresan los genes y la actividad de las enzimas que participan en el metabolismo y activación de vi-

tamina D: (CYP2R1) 25-hidroxilasa que determina el paso de vitamina D3 a 25(OH)vitamina D; (CYP27B1) 1 α -hidroxilasa que cataliza el paso de 25(OH)vitamina D a 1,25(OH)₂D y (CYP24A1) 1,25(OH)₂D₃-24-hidroxilasa que determina la inactivación de la 1,25(OH)₂D (46 22). De esta manera la vitamina D podría ejercer un efecto endocrino, paracrino o autocrino.

El testículo tiene dos funciones principales, la función reproductiva a través de la producción de espermatozoides y la función endocrina de esteroidogénesis. Hasta la actualidad existe más evidencia de la acción de vitamina D sobre la primera mientras que sobre la esteroidogénesis la evidencia es controversial.

Vitamina D y Función Reproductiva

Los primeros estudios que vinculan un posible rol de vitamina D sobre la función reproductiva fueron realizados en roedores. En uno de estos estudios dividieron dos grupos de machos, unos con dieta suficiente de vitamina D y otros con dieta insuficiente y sin luz UV. Luego juntaron hembras suficientes en vitamina D con machos suficientes o insuficientes en vitamina D hasta que la hembra se embarazaba o por un máximo de 10 días. Las hembras que se aparearon con machos con insuficiencia de vitamina D tuvieron menor tasa de

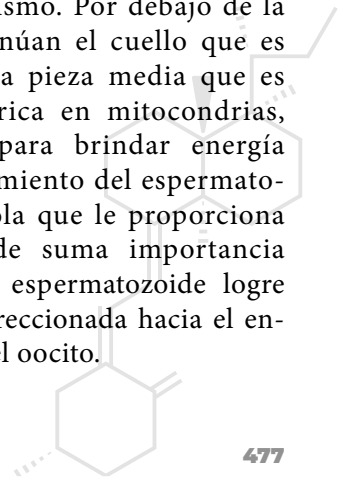
apareamiento y fertilidad y menor porcentaje de nacimientos con crías normales (23). En otro estudio, compararon estos parámetros con machos insuficientes de vitamina D a los que replecionaron con suplementos de vitamina D y se restauró la fertilidad (24).

En otro estudio realizado en ratones *Wistar*, se dio tratamiento con D-galactosa para inducir cambios por envejecimiento a nivel testicular y se les administró luego vitamina D en diferentes dosis. Los ratones a los que se les dio solo D-galactosa presentaron cambios degenerativos a nivel del túbulo seminífero y pérdida de espermatocitos primario. La administración de dosis bajas de vitamina D demostró mejoría en la histoarquitectura y aparición de espermatocitos primarios, con dosis altas de vitamina D se restauró completamente el túbulo seminífero (25).

En ratones *null* para RVD se observó disminución del recuento y la movilidad espermática con cambios histológicos de dilatación de túbulos seminíferos, disminución de células de Leydig y de la espermatogénesis. Además, observaron menor actividad de aromatasas y producción de estrógenos. Al administrar estrógenos, los cambios histológicos revirtieron, los autores sugieren que la deficiencia de estrógenos inducida por la falta de RVD es la causa de la alteración de la espermatogénesis (26).

En el año 2006, Corbett S y col, comunicaron la presencia de RVD en espermatozoides humanos en un estudio que incluyó 10 varones, de 33.7 ± 2.2 años, con espermograma normal (volumen 2.7 ± 0.7 ml, recuento 123 ± 8.4 millones/ml, movilidad 39.7 ± 0.1 % y Kruger 8 %) con antecedente de paternidad en los 2 años previos y que consultaron para realización de vasectomía. Evaluaron la presencia de RVD por inmunofluorescencia mediante un anticuerpo anti-RVD marcado y se detectó el mismo en el núcleo del espermatozoide (región postacrosomal) y en menor medida en la pieza media (27).

El espermatozoide humano se divide en regiones, la cabeza contiene el material genético altamente empaquetado y el acrosoma, que es una vesícula que cubre los dos tercios anteriores de la cabeza y contiene enzimas que permiten la penetración de la zona pelúcida ovocitaria. Esta región es fundamental para el reconocimiento del espermatozoide con el oocito y para la penetración al mismo. Por debajo de la cabeza continúan el cuello que es muy corto, la pieza media que es una región rica en mitocondrias, importante para brindar energía para el movimiento del espermatozoide y la cola que le proporciona movilidad, de suma importancia para que el espermatozoide logre movilidad direccionada hacia el encuentro con el oocito.



Otros autores, utilizando semen de donantes con fertilidad probada, descubrieron por microscopía electrónica, la presencia del RVD en la cabeza del espermatozoide, fundamentalmente en el núcleo espermático (28). En este mismo trabajo se realizaron pruebas funcionales sobre el espermatozoide en diferentes condiciones de incubación: sin $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ y con el agregado de 0.01 nM, 0.1 nM y 1 nM de $1,25(\text{OH})_2\text{D}$. También se realizó la misma prueba en un medio con $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ más un anticuerpo anti VDR. Las concentraciones de 0.01 nM y fundamentalmente 0.1 nM son las equivalentes a los valores que tiene el ser humano en condiciones fisiológicas. Se observó mayor eflujo de colesterol cuando se agrega $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ (mayor efecto con 0.1 nM) en comparación con los medios sin $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ y con $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ más el anticuerpo anti VDR. Además, se observó un estímulo en la fosforilación de proteínas en residuos tirosina/treonina con concentraciones de 0.01 nM y 0.1 nM. Este efecto sobre la fosforilación es rápido, se observa ya a los 5 minutos y dura hasta los 30 minutos y luego desciende significativamente. Lo que sugiere un efecto no genómico de la vitamina D.

El contenido genético en el núcleo del espermatozoide está altamente compactado, esto se logra por un cambio en la disposición del ADN

a través del cambio de las proteínas histonas por protaminas. La cromatina espermática está altamente empaquetada debido a este proceso, lo que hace al núcleo espermático transcripcionalmente inactivo, de esta manera los efectos que ocurran a este nivel deben ser mediados por vía no genómica.

El mismo grupo de investigadores publicó un año más tarde otro estudio donde detectaron la presencia del RVD en el núcleo y pieza media del espermatozoide, utilizando semen de voluntarios con fertilidad probada, pero incluyeron solo aquellas muestras normales de acuerdo con el manual de la Organización Mundial de la Salud (OMS). Además, reportaron actividad de 1α -hidroxilasa en espermatozoides y realizando los mismos estudios funcionales que en el trabajo anterior observaron que la $1,25(\text{OH})_2\text{D}$, en concentraciones de 0.01nM y 0.1 nM, regula el contenido de calcio intracelular del espermatozoide, aumentando el contenido principalmente por salida de este de depósitos intracelulares y aumenta la sobrevivencia de los espermatozoides (28).

La presencia del RVD en la cabeza del espermatozoide y la acción de vitamina D sobre el espermatozoide hace suponer que la misma podría ser importante para la capacitación espermática, proceso de cambios bioquímicos y biofísicos que ocurren en el tracto genital femenino, y que permite que el

espermatozoide pueda llegar al oocito y fecundarlo. Durante este proceso el espermatozoide sufre dos cambios importantes, a nivel de la cabeza la reacción acrosomal que es la rotura de la membrana del acrosoma con la liberación de enzimas que destruyen parte de la zona pelúcida y a nivel de la cola la hiperactivación del flagelo que determina que el espermatozoide pueda moverse rápidamente a través de la zona pelúcida para llegar al oocito y penetrarlo.

Durante el proceso de capacitación espermática ocurren diferentes fenómenos: cambios en cargas negativas de la superficie, activación de la ATPasa, alteración estructural de los fosfolípidos de membrana, cambios en el contenido de colesterol, modificación de la permeabilidad de calcio y fosforilación de proteínas en residuos tirosina/treonina. Como vimos anteriormente en estudios experimentales se observó la acción de vitamina D sobre algunos de estos procesos (22-24,27,28).

Dado que el proceso de capacitación espermática ocurre en el tracto sexual femenino, surge la duda si las concentraciones de vitamina D, para este proceso, son importantes a este nivel y no el tracto sexual masculino.

Otros autores detectan también la presencia de RVD y las enzimas que participan en el metabolismo y activación (CYP2R1, CYP27B1 Y CYP24A1) de

vitamina D en testículo (principalmente en células de Leydig), epidídimo, vesículas seminales, próstata y espermatozoides (29).

Existen pocos trabajos que evalúan el impacto del estatus de vitamina D sobre el espermograma. Un estudio evaluó parámetros seminales y su relación con niveles de vitamina D en 307 jóvenes de 18-21 años. Dividieron a la población en terciles según el nivel de 25 (OH) vitamina D (25OHD): bajo 3.2-24.9 ng/ml (n=103), medio 25-37.2 ng/ml (n=103) y alto 37.3-90.8 ng/ml (n=101). Observaron menor recuento espermático y de espermatozoides normales a mayor vitamina D. Sin embargo, estos resultados fueron no significativos luego de ajustar por estación del año, tabaquismo y antecedentes de enfermedades testiculares (30).

En otro estudio se evaluaron los parámetros espermáticos de 147 varones de $29 \pm 8,5$ años. Se dividió a la población en 3 grupos según los valores séricos de vitamina D: 25OHD <20 ng/ml (n=19), 25OHD entre 20 y 50 ng/ml (n=108) y 25OHD >50 ng/ml (n=20). Observaron diferencias significativas con mayor recuento espermático, mayor porcentaje de espermatozoides móviles y normales en el grupo con 25OHD entre 20 y 50 ng/ml. Con valores de 25OHD >50 ng/ml observaron menor concentración y movilidad. Sin embargo, hay que tener en cuen-

ta que la diferencia en el n de cada grupo fue muy amplia (31).

Blomberg Jensen y col. Evaluaron la calidad seminal y los niveles de vitamina D en 300 jóvenes de la población general, los niveles de vitamina D correlacionaron positivamente con movilidad y movilidad progresiva. Los varones con deficiencia de vitamina D tuvieron menor porcentaje de espermatozoides móviles, móviles progresivos y normales. El agregado de $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ determinó el aumento de contenido de calcio intracelular, mayor movilidad espermática e indujo la reacción acrosomal *in vitro* (32).

En un metaanálisis que incluye estudios observacionales que evalúan la relación entre niveles de vitamina D y parámetros espermáticos, la mayoría de los estudios remarcan el rol potencialmente beneficioso en el aumento de la movilidad espermática (33).

En nuestro país los estudios que evalúan niveles de vitamina D y su variación estacional en población adulta joven, en edad fértil, demuestran niveles bajos en invierno pero que se normalizan en el verano, siendo el factor de mayor importancia para este aumento la exposición a la radiación ultravioleta solar (34-36).

La función reproductiva en animales muestra fluctuaciones estacionales que permite a las crías nacer en la época

más favorable. Estudios que evalúan variaciones estacionales en parámetros del espermograma en humanos no encontraron diferencias significativas (37).

Algunos estudios observacionales indican que las parejas cuyos varones tienen valores normales de vitamina D tienen más chance de conseguir embarazo. Se evaluaron 90 parejas con infertilidad primaria. Mujeres jóvenes de 29.7 ± 2.6 años, sanas y con $25\text{OHD} >30$ ng/ml y se dividió en dos grupos según el valor de 25OHD del varón >30 ng/ml ($n=36$) y <30 ng/ml ($n=54$). Realizaron 3 ciclos de tratamiento con estimulación en la mujer con FSH/HCG y coito vaginal. Las parejas cuyos varones tenían niveles suficientes de vitamina D tuvieron una tasa de embarazo significativamente mayor (38).

En un estudio de intervención que incluyó 307 parejas infértiles se dio tratamiento a los varones con vitamina D3 300 000 UI + Vitamina D3 1 400 UI/d con calcio 500 mg/d ($n=151$) y otro grupo placebo ($n=156$) durante 150 días. Al finalizar este período el grupo que recibió vitamina D tenía un valor de 25OHD : 35.6 ng/ml versus 25OHD : 20.4 ng/ml en el grupo placebo. No se hallaron diferencias entre los parámetros seminales entre los grupos ni en fragmentación del ADN espermático. Sin embargo, la tasa de embarazo espontáneo en varones con oligoastenoterapia

fue mayor en el grupo que recibió vitamina D. (39).

Vitamina D y Esteroideogénesis

Los primeros estudios de localización del RVD en el tejido testicular hacían suponer que la célula de Sertoli y los espermatozoides eran los *targets* de vitamina D. Estudios más recientes demuestran la presencia del RVD en células de Leydig en roedores y en humanos (29,40)

El testículo tiene un importante rol en la síntesis de esteroides sexuales, a cargo de las células de Leydig ubicadas en el intersticio. En el varón, más del 95 % de los andrógenos y del 20 % del estradiol circulante provienen de la síntesis testicular.

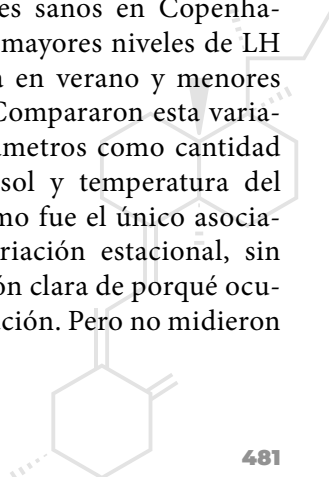
Los ratones *null* para RVD presentan menores niveles de E2 y mayores niveles de FSH y LH. Sin embargo, en otro estudio no se encontraron diferencias significativas en los valores de testosterona y LH entre ratones *wildtype* y *null* para RVD y observaron una tendencia a menor ratio testosterona: LH e hiperplasia de células de Leydig solo en ratones *null* para RVD (41).

Varios estudios evalúan la variación estacional de esteroides sexuales con resultados contradictorios, esta discrepancia puede ser explicada por el bajo número de sujetos incluidos en

la mayoría de los trabajos, diferencias en el diseño (muchos comparan las variaciones estacionales de diferentes sujetos, con falta de apareamiento en las muestras), inclusión de población de diferentes lugares geográficos en un mismo estudio, diferentes horarios de obtención de muestras de sangre y la gran heterogeneidad de la población incluida (42-45).

Algunos estudios no observan variaciones estacionales significativas en esteroides sexuales. Brambilla y col. no hallaron variación de andrógenos en 121 hombres de Boston (46). En uno de los estudios que incluyó mayor cantidad de sujetos (n=11623) del sudoeste de Estados Unidos no se observó variación circanual de los valores de testosterona, pero si menores niveles de estradiol y del ratio T/E2 en otoño-invierno (47). Tancredi y col. no hallaron variación estacional de FT en varones de 50-70 años (n=5028) de la comunidad (48).

Andersson y col. midieron variaciones mensuales de esteroides sexuales en 27 hombres sanos en Copenhague, hallaron mayores niveles de LH y testosterona en verano y menores en invierno. Compararon esta variación con parámetros como cantidad de horas de sol y temperatura del aire, este último fue el único asociado con la variación estacional, sin una explicación clara de porqué ocurre esta asociación. Pero no midieron 25OHD (49).



Svartberg y col. Encontraron variación estacional en los niveles de testosterona total (de hasta 19 %) y testosterona libre (de hasta 31 %), en 1 548 hombres de 60 años que vivían en Tromsø (Noruega), con mayores valores a fin de otoño y menores en el verano, la variación continuó siendo significativa luego de ajustar por edad, BMI y ratio cintura/cadera. Observaron una relación inversa entre horas de sol diarias y temperatura ambiental con testosterona total (50). Estudios que evalúan variación estacional de testosterona en saliva en varones encuentran mayores valores en otoño y menores en primavera (51,52).

Se plantea la hipótesis de la posibilidad que la variación estacional de los esteroides sexuales se relacione con los niveles de 25OHD, hormona que varía según la exposición a la RUV en las diferentes estaciones del año.

Wehr y col. reportaron una asociación directa entre los niveles de vitamina D y testosterona con idéntica variación estacional en 2299 varones de 62 ± 11 años que ingresaron para realizar una coronariografía. Dividieron a la población en cuartiles de vitamina D, los niveles de testosterona y el índice de andrógenos libres era menor a menor cuartile de 25OHD. Esta asociación entre 25OHD y testosterona persiste al ajustar según edad, Índice de Masa Corporal (IMC), tabaquismo, consumo de alcohol y diabetes

tipo 2. Además, los pacientes con hipogonadismo (definido por testosterona <3.3 ng/ml) ($n=415$) tuvieron menores valores de 25OHD en comparación con los eugonádicos: 16.4 vs. 18.6 ng/ml, $p<0.001$, respectivamente. Compararon los valores de testosterona y 25OHD según el mes de obtenida la primera muestra y se observó una variación mensual significativa, similar, en los valores de 25OHD y testosterona con pico al final del verano y nadir al final del invierno (53). Los hombres enrolados en este estudio eran pacientes con alto riesgo cardiovascular derivados para realización de angiografía coronaria. Un alto porcentaje de la población incluida tenía comorbilidades como hipertensión arterial (80 %), enfermedad coronaria y diabetes (30 %).

En un subanálisis de un importante estudio longitudinal europeo, *European Male Aging Study* (EMAS), se compararon las concentraciones de hormonas gonadales con los niveles de 25OHD en 3051 varones de 40-79 años. En varones con 25OHD <20 ng/ml observaron valores significativamente menores de testosterona libre y estradiol y valores mayores de hormona luteinizante (LH). Los niveles de 25OHD se asociaron positivamente con los niveles de testosterona total, libre y negativamente con los de estradiol y LH. Sin embargo, ninguno de estos hallazgos fue significativo al ajustar los datos por edad

y parámetros de salud junto con estilo de vida. Encontraron variaciones estacionales solo para los valores de 25OHD (54).

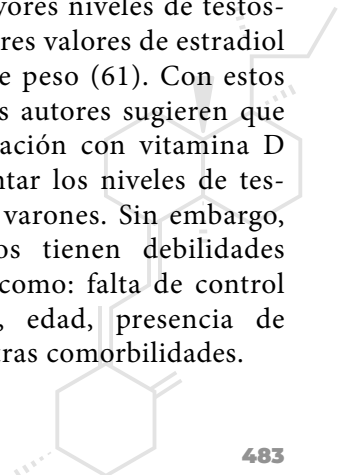
Nimptsch K y col. reportaron niveles significativamente mayores de testosterona total y libre a mayor quintilo de 25OHD en una población de 1 362 varones de 40 a 75 años, evaluados para la detección de cáncer de próstata. La relación entre estas hormonas y 25OHD resultó lineal a menores valores de vitamina D, alcanzando la testosterona una meseta a niveles elevados de vitamina D. Solo observaron variaciones estacionales para vitamina D (55).

Dado el diseño transversal de estos estudios, no pueden establecerse conclusiones sobre causalidad o direccionalidad de esta asociación.

Lee y col. evaluaron la relación de 25OHD y esteroides sexuales y su variación estacional en 3 051 hombres de 40-79 años. Los sujetos con deficiencia de vitamina D tenían mayor BMI, mayor prevalencia de enfermedad cardiovascular y diabetes, peor score de función física y depresión. Luego de ajustar por edad y factores confundidores no se encontró asociación entre los niveles de 25OHD y esteroides sexuales (56). Estudios que evalúan la relación entre 25OHD y andrógenos en población joven y sana no encuentran asociación o incluso una

relación negativa entre 25OHD con testosterona (57,58). La falta de asociación entre estas hormonas también se observó en varones de edad media (35 años) (59).

Los estudios de intervención que evaluaron el efecto de la suplementación con vitamina D sobre los andrógenos en varones también muestran resultados discordantes. En un estudio que incluyó varones obesos (48 años) que participaban de un programa de descenso de peso, se evaluó el efecto de la suplementación con vitamina D 3332 UI/día (n=31) versus placebo (n=23) durante un año sobre los niveles de testosterona, se observó aumento significativo de los valores de testosterona total y libre en el grupo que recibió vitamina D y no se observaron cambios en el grupo que recibió placebo (60). En otro estudio de intervención se indicaron 600 000 UI/mensuales de ergocalciferol durante un año a 102 varones obesos de 53.2 ± 10.5 años, sin grupo placebo. Al final del periodo de tratamiento con vitamina D reportaron mayores niveles de testosterona, menores valores de estradiol y descenso de peso (61). Con estos resultados los autores sugieren que la suplementación con vitamina D puede aumentar los niveles de testosterona en varones. Sin embargo, estos estudios tienen debilidades importantes como: falta de control con placebo, edad, presencia de obesidad y otras comorbilidades.



Sin embargo, los estudios que evalúan el efecto del tratamiento con vitamina D sobre los niveles de testosterona en varones jóvenes sanos no encuentran diferencias significativas (62). En otro estudio que incluye subpoblaciones de varones de edad media de un estudio de obesidad, otro de insulinoresistencia y otro de depresión que recibieron vitamina D3 40 000 UI semanales versus placebo por 6-12 meses tampoco se observaron cambios en los niveles de testosterona entre el grupo que recibió vitamina D versus placebo (63). Otros estudios que evalúan el efecto del tratamiento con diferentes formulaciones de vitamina D (colecalfiferol, calcifediol) sobre los niveles de testosterona en diferentes patologías (hipogonadismo, síndrome de Klinefelter, insuficiencia cardíaca congestiva) no encuentran ningún efecto del mismo (64).

Es difícil comparar los estudios que evalúan la relación entre niveles de vitamina D y testosterona por diferentes factores: diferencias en niveles de 25OHD, horarios de tomas de muestras de sangre, tamaño de la muestra, edad y presencia de comorbilidades que pueden afectar tanto los valores plasmáticos de esteroides sexuales como de 25OHD. Uno de estos factores es la edad, el descenso de los valores de testosterona después de los 40 años ha sido claramente documentado, también con la edad se pierde efectividad en

la síntesis de vitamina D (65,66). La mayoría de los estudios que evalúan y describen una relación directa entre esteroides sexuales y 25OHD incluyen población mayor de 40 años, también los estudios que encuentran aumento de testosterona con el tratamiento con vitamina D. Los estudios en menores de 40 años no encuentran relación entre estas hormonas ni efecto del tratamiento con vitamina D sobre los esteroides sexuales. Otros factores asociados a menores niveles de testosterona y 25OHD en estos estudios es la presencia de comorbilidades como obesidad (66,67), diabetes (68), enfermedad coronaria. Muchos de los estudios que encuentran asociación entre vitamina D y testosterona tienen estos factores confundidores y esta asociación se pierde cuando se ajustan los resultados teniendo en cuenta estos factores.

Con el fin de evaluar lo que ocurre con nuestra población nos propusimos evaluar variaciones estacionales de esteroides sexuales y vitamina D, pero en varones jóvenes, sanos que hubieran residido en Buenos Aires en el año que duró el estudio y que no padecieran enfermedades generales ni recibieran tratamientos crónicos o consumieran alcohol, con el fin de evitar que estos factores influyan en las mediciones hormonales. Se incluyeron 26 varones jóvenes sanos de 34.6 ± 5.9 años, IMC: 25.2 ± 2.9 kg/m². Se realizó extracción de sangre en invierno

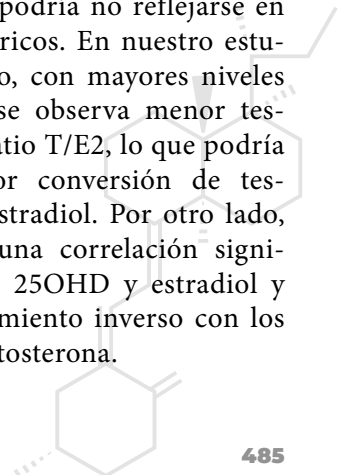
(agosto) y verano (marzo) para la medición de las siguientes determinaciones hormonales: 25OHD, testosterona total, testosterona biodisponible, estradiol, LH y proteína transportadora de esteroides sexuales (SHBG). Durante el invierno se observaron menores niveles de 25OHD y LH y mayores niveles de testosterona total, biodisponible y SHBG en comparación con el verano. No se observaron variaciones estacionales significativas de estradiol. Los menores valores de testosterona total y biodisponible en verano se acompañaron de mayores niveles de LH en este período, lo que descarta un mecanismo central para el descenso de testosterona. Se halló una correlación negativa entre 25OHD y testosterona total ($r:-0.27$, $p=0.05$) y entre 25OHD y testosterona biodisponible ($r:-0.32$, $p=0.02$). Se halló una correlación positiva entre 25OHD y estradiol ($r:0.28$, $p=0.04$). Estos resultados podrían sugerir una relación entre el *status* de vitamina D y las variaciones de las hormonas mencionadas (68).

La explicación a estos resultados puede estar dada por la influencia de la vitamina D sobre la actividad de la aromatasa. Un estudio comparó la actividad de aromatasa y la expresión del gen de la aromatasa CYP19 en ratones normales y *null* para RVD. A nivel testicular y en epidídimo, los ratones *null* para RVD tuvieron menor actividad de la enzima aromatasa y menor ex-

presión del gen CYP19. Los ratones *null* para RVD presentaron menores niveles séricos de estradiol y mayores niveles de gonadotrofinas que los ratones normales (26). Esos resultados sugieren que la vitamina D podría estimular la expresión del gen de la aromatasa y su actividad. La $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ aumentó la expresión de aromatasa en células de Sertoli de ratas *in vitro* (69).

En un estudio que utilizó un modelo de cultivos de tejido testicular humano se observó, *in vitro*, mayor producción de testosterona y la expresión de ARNm de enzimas involucradas en la producción de andrógenos, al agregar 100 nM $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ (70). La testosterona producida a nivel testicular puede ser convertida a estradiol por la enzima aromatasa (regulada por vitamina D) o a dihidrotestosterona por la enzima 5α -reductasa.

De esta manera si existiera un aumento de producción intratesticular de testosterona estimulada por vitamina D esta podría no reflejarse en los niveles séricos. En nuestro estudio en verano, con mayores niveles de 25OHD, se observa menor testosterona y ratio T/E2, lo que podría sugerir mayor conversión de testosterona a estradiol. Por otro lado, observamos una correlación significativa entre 25OHD y estradiol y un comportamiento inverso con los niveles de testosterona.

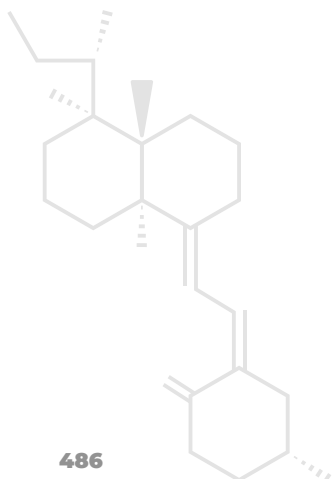


Conclusiones

El receptor de vitamina D se encuentra ampliamente distribuido en el aparato reproductor masculino en epidídimo, espermatogonias, células de Sértoli, células de Leydig y espermatozoides. Además, en estos órganos o células específicas se encuentran las enzimas que determinan la activación y metabolismo de vitamina D a nivel local. La vitamina D induce cambios en el contenido de calcio y colesterol del espermatozoide y en la fosforilación de proteínas en residuos tirosina/treonina. Estos cambios podrían estar involucrados en la reacción acrosomal y la hiperactivación, eventos que ocurren en la capacitación espermática. Ella modifica la sobrevivencia del es-

permatozoide. Con respecto al rol de la vitamina D en fertilidad masculina, se necesitan más estudios que evalúen el impacto clínico de la deficiencia de esta en el potencial reproductivo del varón.

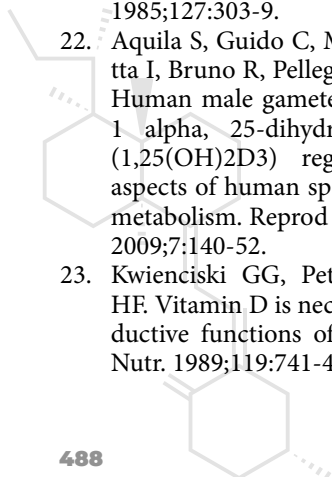
La vitamina D parece regular la expresión de aromatasa en diferentes tejidos. Los estudios que analizan variaciones estacionales de esteroides sexuales en población masculina arrojan resultados discordantes. Esto se debe probablemente a la amplia heterogeneidad de las poblaciones incluidas: edad, enfermedades generales, obesidad. Se requieren más estudios con número adecuado de pacientes y con seguimiento de la variación estacional en la misma población.



Referencias

1. Mahon BD, Wittke A, Weaver V, Cantorna MT. The targets of vitamin D depend on the differentiation and activation status of CD4-positive T cells. *J Cell Biochem.* 2003;89:922-32.
2. Boonstra A, Barrat FJ, Crain C, Heath VL, Savelkoul HF, O'Garra A. 1 α ,25-Dihydroxyvitamin d3 has a direct effect on naïve CD4(+) T cells to enhance the development of Th2 cells. *J Immunol.* 2001; 167:4974-80.
3. Dusso AS, Brown AJ, Slatopolsky E. Vitamin D. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2005; 289:F8-F28.
4. Zittermann A, Dembinski J, Stehle P. Low vitamin D status is associated with low cord blood levels of the immunosuppressive cytokine interleukin-10. *Pediatr Allergy Immunol.* 2004;15(3):242-6. doi: 10.1111/j.1399-3038.2004.00140.x.
5. Van den Berghe G, Van Roosbroeck D, Vanhove P, Wouters PJ, De Pourcq L, Bouillon R. Bone turnover in prolonged critical illness: effect of vitamin D. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003; 88(10):4623-32. doi: 10.1210/jc.2003-030358.
6. Targher G, Bertolini L, Padovani R, Zenari L, Scala L, Cigolini M, Arcaro G. Serum 25-hydroxyvitamin D3 concentrations and carotid artery intima-media thickness among type 2 diabetic patients. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2006;65(5):593-7. doi: 10.1111/j.1365-2265.2006.02633.x.
7. Zitterman A, Schleithoff SS, Tenderich G, Berthold HK, Korfer R, Stehle P. Low vitamin D status: a contributing factor in the pathogenesis of congestive heart failure? *J Am Coll Cardiol.* 2003; 41(1):105-12. doi: 10.1016/s0735-1097(02)02624-4.
8. Xiang W, Kong J, Chen S, Cao LP, Qiao G, Zheng W, Liu W, Li X, Gardner DG, Li YC. Cardiac hypertrophy in vitamin D receptor knockout mice: role of the systemic and cardiac renin-angiotensin systems. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2005;288:E125-32.
9. Li YC, Kong J, Wei M, Chen ZF, Liu SQ, Cao LP. 1,25-Dihydroxyvitamin D(3) is a negative endocrine regulator of the renin-angiotensin system. *J Clin Invest* 2002; 110(2):229-38. doi: 10.1172/JCI15219.
10. Bourlon PM, Billaudel B, Faure-Dussert A. Influence of vitamin D3 deficiency and 1,25 dihydroxyvitamin D3 on de novo biosynthesis in the islets of the rat endocrine pancreas. *J Endocrinol.* 1999;160:87-95.
11. Bourlon PM, Faure-Dussert A, Billaudel B. The de novo synthesis of numerous proteins is decreased during vitamin D3 deficiency and is gradually restored by 1,25-dihydroxyvitamin D3 repletion in the islets of Langerhans of rats. *J Endocrinol.* 1999;162:101-9.
12. Holick MF. Vitamin D: its role in cancer prevention and treatment. *Prog Biophys Mol Biol.* 2006;92:49-59.
13. DeLuca HF. Overview of general physiologic features and functions of vitamin D. *Am J Clin Nutr.* 2004;80:1689S-96S.
14. Norman AW, Bishop JE, Bula CM, Olivera CJ, Mizwicki MT, Zanello LP, Ishida H, Okamura WH. Molecular tools for study of genomic and rapid signal transduction responses initiated by 1 α ,25(OH)₂-vitamin D₃. *Steroids.* 2002;67:457-66.
15. Li P, Li C, Zhao X, Zhang X, Nicosia SV, Bai W. p27(Kip1) stabilization and G1 arrest by 1,25-dihydroxyvitamin D3 in ovarian cancer cells mediated through down-regulation of cyclin E/cyclin-dependent kinase 2 and Skp1-Cullin-F-box protein/Skp2 ubiquitin ligase. *J Biol Chem.* 2004;279:25260-7.

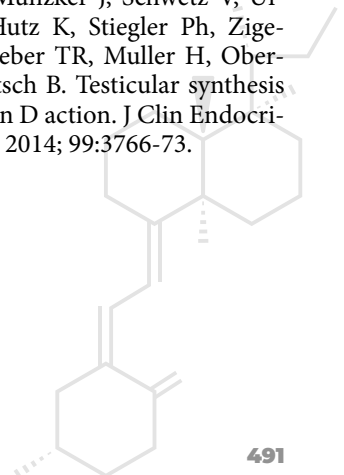
16. Cordero JB, Cozzolino M, Lu Y, Vidal M, Slatopolsky E, Stahl PD, Barbieri MA, Dusso A. 1,25-Dihydroxyvitamin D down-regulates cell membrane growth and nuclear growth-promoting signals by the epidermal growth factor receptor. *J Biol Chem.* 2002;277:38965-71.
17. Lamb J, Ramaswamy S, Ford HL, Contreras B, Martinez RV, Kittrell FS, Zahnaw CA, Patterson N, Golub TR, Ewen ME. A mechanism of cyclin D1 action encoded in the patterns of gene expression in human cancer. *Cell.* 1993;114:323-34.
18. Sergeev IN. Calcium as a mediator of 1,25-dihydroxyvitamin D3 induced apoptosis. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2004;89-90:419-25.
19. Varlance ME, Welsh J. Breast cancer cell regulation by high-dose vitamin D compounds in the absence of nuclear vitamin D receptor. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 1994;89-90:221-5.
20. Mantell DJ, Owens PE, Bundred NJ, Mawer EB, Canfield AE. 1 α ,25-dihydroxyvitamin D3 inhibits angiogenesis in vitro and in vivo. *Circ Res.* 2000;87:214-20.
21. Merke J, Hugel U, Ritz E. Nuclear testicular 1,25-dihydroxyvitamin D3 receptors in Sertoli cells and seminiferous tubules of adult rodents. *Biochem Biophys Res Commun.* 1985;127:303-9.
22. Aquila S, Guido C, Middea E, Perrotta I, Bruno R, Pellegrino M, Andò S. Human male gamete endocrinology: 1 α ,25-dihydroxyvitamin D3 (1,25(OH)2D3) regulates different aspects of human sperm biology and metabolism. *Reprod Biol Endocrinol.* 2009;7:140-52.
23. Kwienicki GG, Petrie GI, DeLuca HF. Vitamin D is necessary for reproductive functions of the male rat. *J Nutr.* 1989;119:741-4.
24. Uhlend AM, Kwienicki GG, DeLuca HF. Normalization of serum calcium restores fertility in vitamin d-deficient male rats. *J Nutr.* 1992; 122:1338-44.
25. Jeremy M, Gurusubramanian G, Roy VK. Vitamin D3 mediated regulation of steroidogenesis mitigates testicular activity in an aged rat model. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2019;190:64-75.
26. Kinuta K, Tanaka H, Moriwake T, Aya K, Kato S, Seino Y. Vitamin D is an important factor in estrogen biosynthesis of both female and male gonads. *Endocrinology.* 2000;141:1317-24.
27. Corbett ST, Hill O, Nangia AK. Vitamin D receptor found in human sperm. *Urology.* 2006;68:1345-9.
28. Aquila S, Guido C, Perrotta I, Tripepi S, Nastro A, Nandò S. Human sperm anatomy: ultrastructural localization of 1 α ,25-dihydroxyvitamin D receptor and its possible role in the human male gamete. *J Anat.* 2008;213:555-64.
29. Blomberg Jensen M, Nielsen JE, Jørgensen A, Rajperts-De Meyts E, Krinstensen DM, Jørgensen N, Skakkebaek NE, Juul A, Leffers H. Vitamin D receptor and vitamin D metabolizing enzymes are expressed in the human male reproductive tract. *Hum Reprod.* 2010;25:1303-11.
30. Ramlau-Hansen CH, Moeller UK, Bonde JP, Olsen J, Thulstrup AM. Are serum levels of vitamin D associated with semen quality? Results from a cross-sectional study in young healthy men. *Fertil Steril.* 2011; 95:1000-4.
31. Hammoud AO, Meikle AW, Peterson CM, Standford J, Gibson M, Carrell DT. Association of 25-hydroxyvitamin D levels with semen and hormonal parameters. *Asian J Androl.* 2012;14:855-9.
32. Blomberg Jensen M, Bjerrum PJ, Jesen TE, Nielsen JE, Joensen UN, Ole-

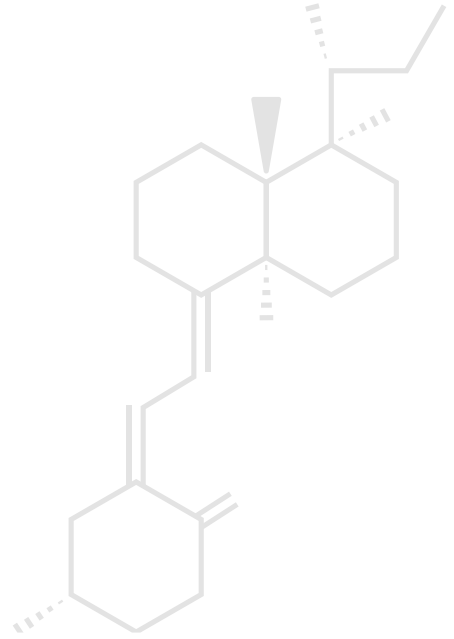


- sen IA, Petersen JH, Juul A, Dissing S, Jørgensen N. Vitamin D is positively associated with sperm motility and increases intracellular calcium in human spermatozoa. *Hum Reprod.* 2011;26:1303-17.
33. Cito G, Cocci A, Micelli E, Gabutti A, Russo GI, Coccia ME, Franco G, Serni S, Carini M, Natali A. Vitamin D and Male Fertility: An Updated Review. *World J Mens Health.* 2020; 38(2):164-77.
 34. Ladizesky M, Oliveri B, Mautalen CA. Serum levels of 25-hydroxyvitamin D in the normal population of Buenos Aires: its seasonal variation. *Medicina (B Aires).* 1987;47:268-72.
 35. Fassi J, Russo Picasso MF, Furci A, Sorroche P, Jáuregui R, Plantalech L. Seasonal variations in 25-hydroxyvitamin D in young and elderly and populations in Buenos Aires city. *Medicina (B Aires).* 2003; 63:215-20.
 36. Costanzo PR, Elías NO, Kleiman Rubinsztein J, García Basavilbaso NX, Piacentini R, Salerni HH. Ultraviolet radiation impact on seasonal variations of serum 25-hydroxyvitamin D in healthy young adults in Buenos Aires. *Medicina (B Aires).* 2011;71:336-42.
 37. Malm G, Haugen TB, Henrichsen T, Bjorsvik C, Grotmol T, Saether T, Malm J, Figenschau Y, Hagmar L, Rylander L, Levine RJ, Giwercman A. Reproductive function during summer and winter in Norwegian men living north and south of the Arctic circle. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89:4397-402
 38. Tartagni M, Matteo M, Baldini D, Tartagni MV, Alrasheed H, De Salvia MA, Loverro G, Montagnani M. Males with low serum levels of vitamin D have lower pregnancy rates when ovulation induction and timed intercourse are used as a treatment for infertile couples: results from a pilot study. *Reprod Biol Endocrinol.* 2015;13:127.
 39. Blomberg Jensen M, Lawaetz JG, Petersen JH, Juul A, Jørgensen N. Effects of Vitamin D Supplementation on Semen Quality, Reproductive Hormones, and Live Birth Rate: A Randomized Clinical Trial. *J Clin Endocrinol Metab.* 2018;103(3):870-81.
 40. Hirai T, Tsujimura A, Ueda T, Fujita K, Matsuoka Y, Takao T, Miyagawa Y, Koike N, Okuyama A. Effect of 1,25-dihydroxyvitamin D on testicular morphology and gene expression in experimental cryptorchid mouse: testis specific cDNA microarray analysis and potential implication in male infertility. *J Urol.* 2009;181:1487-92.
 41. Blomberg Jensen M, Lieben L, Nielsen JE, Willems A, Jørgensen A, Juul A, Toppari J, Carmeliet G, Rajpert-De Meyts E. Characterization of the testicular, epididymal and endocrine phenotypes in the Leuven Vdr-deficient mice model: targeting estrogen signalling. *Mol Cell Endocrinol.* 2013;377:93-102.
 42. Andersson AM, Carlsen E, Petersen JH, Skakkebaek NE. Variations in levels of serum inhibin B, testosterone, estradiol, luteinizing hormone, follicle-stimulating hormone, and sex hormone-binding globulin in monthly samples from healthy men during a 17 month-period: possible effects of seasons. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003; 88:932-7.
 43. Svartberg J, Jorde R, Sundsfjord J, Bonna KH, Barrett-Connor E. Seasonal variation of testosterone and waist to hip ratio in men: the Tromsø study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88:3099-104.
 44. van Anders SM, Hampson E, Watson NV. Seasonality, waist-to-hip ratio and salivary testosterone. *Psychoneuroendocrinology.* 2006; 31:895-9.

45. Stanton SJ, Mullette-Gillman OA, Huettel SA. Seasonal variation of salivary testosterone in men, normally cycling women, and human using hormonal contraceptives. *Physiol Behav.* 2011;104:804-8.
46. Brambilla DJ, O'Donnell AB, Matsu-moto AM, McKinlay JB. Lack of sea-sonal variation in serum sex hormone levels in middle-aged to older men in the Boston area. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92:4224-9.
47. Moskovic DJ, Eisenberg ML, Lips-hultz LI. Seasonal fluctuations in tes-tosterona-estrogen ratio in men from the Southwest United States. *J Androl.* 2012;33:1298-304.
48. Tancredi A, Reginster JY, Luyckx F, Legros JJ. No major month to month variation in free testosterone levels in aging males. Minor impact in the biological diagnosis of "andropause". *Psychoneuroendocrinology.* 2005; 30(7):638-46. doi: 10.1016/j.psyneu-en.2005.02.002.
49. Andersson AM, Carlsen E, Pet-tersen JH, Skakkebaek NE. Varia-tions in levels of serum inhibin B, testosterone, luteinizing hormone, follicle-stimulating hormone, and sex hormone binding globulin in monthly samples from healthy men during a 17 month period: posible effects of seasons. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88:932-7.
50. Svartberg J, Jorde R, Sundsfjord J, Bonna KH, Barret-Connor E. Sea-sonal variation of testosterone and waist to hip ratio in men: the Trom-so study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88:3099-104.
51. Van Anders SM, Hampson E, Watson NV. Seasonality, waist-to-hip ratio, and salivary testosterone. *Psychoneu-roendocrinology.* 2006; 31:895-9.
52. Stanton SJ, Mullette-Gillman OA, Huettel SA. Seasonal variation of sa-livary testosterone in men, normally cycling women, and women using hormonal contraceptives. *Physiol Behav.* 2011;104:804-8.
53. Wehr E, Pilz S, Boehm BO, Marz W, Obermayer-Pietsch B. Association of vitamin D status with serum andro-gens levels in men. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2010;73:243-8.
54. Lee DM, Tajar A, Pye SR, Boonen S, Vanderschueren D, Bouillon R, O'Neill TW, Bartfai G, Casanueva FF, Finn JD, Forti G, Giwercman A, Han TS, Huhtaniemi IT, Kula K, Lean ME, Pendleton N, Punab M, Wu FC; EMAS study group. Association of hypogonadism with vitamin D status: the European Male Aging Study. *Eur J Endocrinol.* 2012; 166:77-85.
55. Nimptsch K, Platz EA, Willett WC, Giovannucci E. Association between plasma 25-OH vitamin d and testos-terone levels in men. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2012;77:106-12.
56. Lee DM, Tajar A, Pye SR, Boonen S, Vanderschueren D, Bouillon R, O'Neill RW, Bartfai G, Casanueva FF, Finn JD, Forti G, Giwercman A, Han TS, Huhtaniemi IT, Kula K, Lean MEJ, Pendleton N, Punab M, Wu FCU, the EMAS study group. Association of hypogonadism with vitamin D status: the European Male Ageing Study. *Eur J Endocrinol.* 2012; 176:77-85.
57. Hammoud AO, Meikle AW, Peterson CM, Stanford J, Gibson M, Carrell DT. Association of 25-hydroxy-vi-tamin D levels with semen and hor-monal parameters. *Asian J Androl.* 2012;14:855-9.
58. Ramlau-Hansen CH, Moeller UK, Bonde JP, Olsen J, Thulstrup AM. Are serum levels of vitamin D associated with semen quality? Results from a cross-sectional study in young healthy men. *Fertil Steril.* 2011; 95:1000-4.

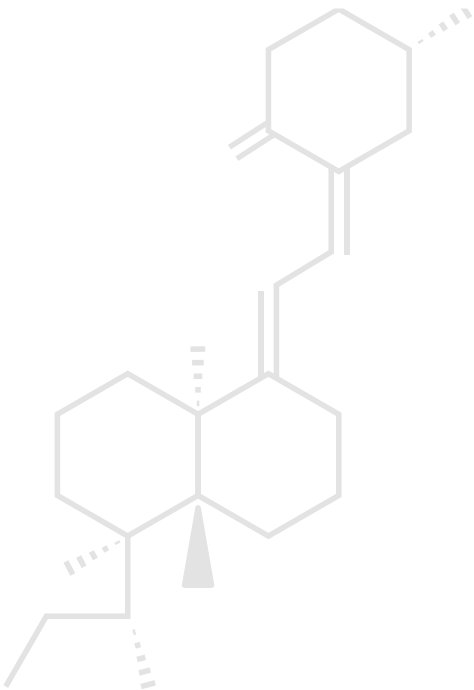
59. Lerchbaum E, Pilz S, Trummer C, Rabe T, Schenk M, Heijboer AC, Obermayer-Pietsch B. Serum vitamin D levels and hypogonadism in men. *Andrology*. 2014;2:748-54.
60. Canguven O, Talib RA, El Ansari W, Yassin DJ, Al Naimi A. Vitamin D treatment improves levels of sexual hormones, metabolic parameters and erectile function in middle-aged vitamin D deficient men. *Aging Male*. 2017;20:9-16.
61. Lerchbaum E, Pilz S, Trummer C, Schwetz V, Pachernegg O, Heijboer AC, Obermayer-Pietsch B. Vitamin D and testosterone in healthy men: a randomized controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab*. 2017;102:4292-302.
62. Jorde R, Grimnes G, Hutchinson MS, Kjaergaard M, Kamycheva E, Svartberg J. Supplementation with vitamin D does not increase serum testosterone levels in healthy males. *Horm Metab Res*. 2013;45:675-81.
63. Trummer C, Pilz S, Schwetz V, Obermayer-Pietsch B, Lerchbaum E. Vitamin D, PCOS and androgens in men: a systematic review. *Endocr Connect*. 2018;7:R95-R113.
64. Gray A, Feldman HA, McKinlay HB, Longcope C. Age, disease and changing sex hormone levels in middle-aged men: results of the Massachusetts Male Aging Study. *J Clin Endocrinol Metab*. 1991; 73:1016-25.
65. Wu FC, Tajar A, Pye SR, Silman AJ, Finn JD, O'Neill TW, Bartfai G, Casanueva F, Forti G, Giwercman A, Huhtaniemi IT, Kula K, Punab M, Boonen S, Vanderschueren D. Hypothalamic-pituitary-testicular axis disruptions in older men are differentially linked to age and modifiable risk factors: the European Male Aging Study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008;93:2737-45.
66. Knoblovits P, Costanzo PR, Rey Valzacchi GJ, Gueglio MG, Layus OA, Kozak AE, Balzaretto M, Litwak LE. Erectile dysfunction, obesity, insulin resistance and their relationship with testosterone levels in eugonadal patients in an andrological clinical setting. *J Androl*. 2010; 31:263-70.
67. Ekwaru JP, Zwicker JD, Holick MF, Giovannucci E, Veugelers PJ. The importance of body weight for the dose response relationship of oral vitamin D supplementation and serum 25-Hydroxyvitamin D in healthy volunteers. *PLoS One*. 2014;9:e111265.
68. Costanzo PR, Suárez SM, Kozak AE, Knoblovits P. Seasonal Variations in Sex Steroids in a Young Male Population and Their Relationship with Plasma Levels of Vitamin D. *World J Mens Health*. 2022;40(2):308-15.
69. Zanatta L, Bouraima-Lelong H, Delalande C, Silva FR, Carreau S. Regulation of aromatase expression by 1 α ,25(OH) $_2$ vitamin D $_3$ in rat testicular cells. *Reprod Fertil Dev*. 2011;23:725-35.
70. Hofer D, Munzker J, Schwetz V, Ulbing M, Hutz K, Stiegler Ph, Zigeuner R, Pieber TR, Muller H, Obermayer-Pietsch B. Testicular synthesis and vitamin D action. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014; 99:3766-73.





23. VITAMINA D EN PEDIATRÍA

Óscar Brunetto



Óscar Brunetto

Introducción

El sistema de la vitamina D tiene numerosas funciones en nuestro organismo a lo largo de toda la vida, incluyendo por supuesto la etapa de la infancia y adolescencia.

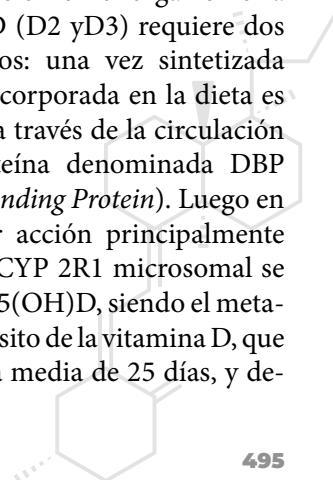
En este capítulo revisaremos muchas de estas funciones. En especial, las referidas a la regulación del metabolismo fosfocálcico y sus alteraciones, como también sus acciones extraesqueléticas, desde una perspectiva pediátrica.

La vitamina D existe en la naturaleza como vitamina D₂ o ergocalciferol, producida en plantas y hongos en respuesta a la luz ultravioleta (UV-B), en algunos alimentos como el aceite de hígado de bacalao) o en alimentos enriquecidos con D₂ y D₃ (colecalfiferol). En los animales y los seres humanos la síntesis de la vitamina D, se produce principalmente, en la piel por un proceso denominado fotoconversión, donde en presencia de la luz solar con UV-B (280-320 nm) y a partir

de un precursor el 7 dehidrocolesterol (7DHC) expuesto, permite el pasaje de 7 DHC a previtamina D₃. La cual se isomeriza a vitamina D₃, mediante una reacción termosensible, no enzimática. Este mecanismo es responsable del 80 al 100 % de su concentración en sangre.

En humanos tanto la intensidad de luz ultravioleta, la latitud geográfica como el aumento de la concentración de melanina contribuyen a bajar la eficiencia de la formación de vitamina D por la piel, en tanto que, en personas de la tercera edad la menor disponibilidad de 7 DHC resulta un factor limitante de la síntesis.

Para su activación en el organismo la previtamina D (D₂ y D₃) requiere dos pasos sucesivos: una vez sintetizada en la piel o incorporada en la dieta es transportada a través de la circulación por una proteína denominada DBP (*Vitamin D Binding Protein*). Luego en el hígado por acción principalmente de la enzima CYP 2R1 microsomal se convierte en 25(OH)D, siendo el metabolito de depósito de la vitamina D, que tiene una vida media de 25 días, y de-



fine su estado nutricional. En el riñón la 25(OH) D sufre una segunda hidroxilación, en posición 1 por acción de la enzima CYP27B1, se expresa principalmente en el túbulo contorneado proximal del riñón, permitiendo la formación de 1,25(OH)₂D. Es importante destacar que, la actividad y expresión de esta enzima se encuentra regulada por la hormona paratiroidea (PTH) que estimula su actividad a diferencia de los niveles de 1.25 (OH)₂D y FGF 23 (*Fibroblast Growth Factor 23*) que la disminuyen.

La 1-25 (OH) D₂, cuya vida media es de 4 a 6 horas, se va a unir a su receptor nuclear (VDR) para producir sus acciones características en los órganos diana que regulan el metabolismo óseo como por ej. hueso, riñón, intestino y tejido paratiroideo.

En el tejido intestinal la 1,25(OH)₂D actúa promoviendo la absorción intestinal de calcio, fósforo y en menor medida de otros cationes divalentes como el magnesio. A nivel renal se favorece la absorción en el TCP del calcio de la orina (acción estimulada por los niveles de PTH) y a nivel de la glándula paratiroidea, dado que la misma presenta receptores para VDR y CaSR (sensor de calcio) donde actúa inhibiendo por un lado la proliferación y favoreciendo la diferenciación del tejido paratiroideo.

La concentración sérica de los metabolitos de la vitamina D se encuentra

regulada por su síntesis y por mecanismos de degradación propios. El principal mecanismo de inactivación de los metabolitos de la vitamina D es la hidroxilación de los mismos, a 24,25 (OH)₂D y 1,24,25 (OH)₃D a través de la actividad de 24 hidroxilasa de la enzima CYP24A1, que se encuentra presente en todas las células del organismo que producen 1,25(OH)₂D. También en el hígado se encuentra la CYP3A4, una enzima capaz de inactivar metabolitos de la vitamina D. Estos sistemas de degradación han cobrado valor en los últimos años, ya que se han descrito alteraciones de los mismos que pueden contribuir a situaciones patológicas, como por ejemplo, algunas formas de hipercalcemia por defecto en su acción (1-2).

Vitamina D durante el periodo perinatal /neonatal

Los niveles circulantes de vitamina D en neonatos y lactantes se encuentran relacionados con los niveles maternos, ya que el nivel de vitamina D del recién nacido en sangre del cordón umbilical representa aproximadamente entre el 60 - 80 % de los valores maternos (3).

La presencia de los niveles de vitamina D adecuados en el periodo fetal y perinatal son fundamentales para el correcto crecimiento y mineralización del esqueleto fetal durante su etapa intrauterina.

El desarrollo del esqueleto fetal, si bien se produce durante toda la gestación, tiene un máximo periodo de mineralización hacia el tercer trimestre (80%).

La mineralización del esqueleto depende de las concentraciones de calcio iónico las cuales se alcanzan a través del pasaje transplacentario y de las diferentes hormonas calciotropas fetales así como de las ATP as de membrana calcio dependiente (PMCA). El efecto facilitador de la vitamina D esta mediado, en parte, por facilitar el transporte transplacentario de calcio y la biodisponibilidad de calcio por el feto (4-5).

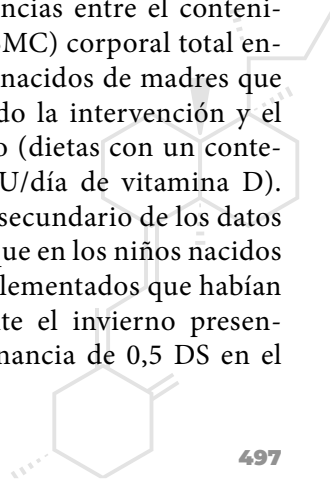
Estos hallazgos han conducido a la realización de numerosos estudios tendientes a demostrar la relación existente entre niveles de vitamina D maternos y la calidad y el tamaño óseo neonatal mediante técnicas densitométricas (DXA, pQCT) o ultrasonido.

La mayoría de estos estudios, realizados bajo diferentes diseños, han coincidido en demostrar la presencia de diferencias significativas en los diferentes parámetros óseos, entre niños que presentaron niveles por debajo de 20 ng/ml o 10 ng/ml de 25(OH)D al nacer, versus aquellos que presentaron niveles mayores. Evidenciando que, los bajos niveles de 25(OH)D durante la etapa intrauterina afectarían tanto el tamaño óseo como la mineralización.

Un aspecto controversial es saber si estas diferencias que se presentan durante la vida intrauterina, ejercerían alguna influencia sobre la densidad mineral futura del niño. En su pico de masa ósea y la probabilidad de fracturas en el futuro, habiendo estudios que hallaron diferencias significativas en la masa ósea en niños que presentaron niveles de 25 (OH) vitamina D bajos (en general menores a 12 ng/ml) y otros que no hallaros dicha relación (2-4, 5).

En ese sentido es importante la contribución del estudio MAVIDOS (*Maternal Vitamin D Osteoporosis Study*), desarrollado en el Reino Unido, es un estudio randomizado doble ciego que incluyo tres hospitales, donde se le suministró a un grupo de embarazadas 1000 U /día de vitamina D desde la semana 17 de edad gestacional midiendo sus niveles de 25(OH)D y la relación de estos con la masa ósea neonatal (objetivo primario del estudio).

Esta fase del estudio si bien no demostró diferencias entre el contenido mineral (BMC) corporal total entre los recién nacidos de madres que habían recibido la intervención y el grupo placebo (dietas con un contenido de 400 U/día de vitamina D). En el análisis secundario de los datos se evidenció que en los niños nacidos del grupo suplementados que habían nacido durante el invierno presentaban una ganancia de 0,5 DS en el



BMC cuerpo entero, versus los niños que habían nacido en otras estaciones del año.

Como parte de este estudio se escogió uno de los hospitales participantes (*Southampton NHS Foundation Trust*) para realizar la evaluación a los 4 años de vida de esta cohorte, para verificar si los efectos positivos de la suplementación se mantenían en el tiempo. Para ello, en un total de 564 niños (colecalciferol grupo: 278 vs. placebo 286 niños) evaluaron: los antecedentes alimentarios; ingesta de calcio; clínica presente; datos bioquímicos; densitometría ósea y composición corporal, entre otras variables.

En este grupo se hallaron diferencias significativas entre pacientes tratados vs. el grupo placebo en la densidad areal (aBMD) cuerpo entero ($\text{g/cm}^2 \pm \text{DS}$) ($0,470 \pm 0,037$ vs $0,477 \pm 0,036$ ($p < 0,048$) y una fuerte tendencia en la masa magra ($\text{g} \pm \text{DS}$) $9006,3 \pm 1048$ vs $9248,2 \pm 1345,2$ ($p = 0,05$).

Dado que, tanto el contenido de lácteos de la dieta como el nivel de actividad de los niños era bajo. Los autores consideran que las diferencias entre grupos son principalmente debidas a la intervención durante la gestación (6).

Definición del déficit de vitamina D

La definición del déficit de vitamina D expresada como concentración de

25(OH) D, sigue siendo un motivo de debate en Pediatría. El Instituto de Medicina (IOM) y la *Endocrine Society* han publicado diferentes guías para la evaluación y el tratamiento de la deficiencia de vitamina D en el año 2011.

La recomendación de la IOM para lograr una adecuada salud ósea, son valores de vitamina D mayores a 20 ng/ml en población general. En cambio la *Endocrine Society* sugiere que concentraciones entre 21 y 29 ng/ml se encontrarían en el rango de insuficiencia y mayores a 30 ng/ml se encontrarían en el rango de suficiencia. (7-8)

La *American Academics of Pediatrics* (AAP) y la *Pediatric Endocrinology Society* (PES), en línea con la IOM proponen un corte similar de más de 20 ng/ml para considerar suficiencia de vitamina D. Similar posición tiene el *Global Consensus* que reunió a representantes de los diferentes sectores y sociedades científicas en Birmingham (Reino Unido), que también adoptaron el corte antedicho de más de 20 ng/ml (1ng /ml: 2,5 nmol/l) para definir suficiencia. Se consideran insuficiencia niveles entre 12-15 ng/ml y deficiencia niveles menores a 12 ng/ml (2, 8, 10).

En este punto, es importante aclarar que existen algunos factores que influyen en la decisión del punto de corte. Por una parte, esta selección

tiene que ver con la población considerada (sana o enferma) y los indicadores de eficacia (*end point*) buscados y por otra parte, existen factores dependientes de la metodología de la medición de la vitamina D

Existen diferentes metodologías disponibles para su medición, si bien en la práctica clínica se utilizan por lo general diferentes inmunoensayos también existen métodos competitivos (HPLC-RIA), inmunoenzimáticos (ECLIA) y cromatográficos como la cromatografía líquida en tándem masa (LS-MS/MS), que permite la separación de los C3 epimeros de la vitamina D. En post de poder armonizar estos métodos el programa de estandarización de vitamina D

(VDSP), se recomienda el uso de ensayos con un coeficiente de variación no mayor al 10% y un bias no mayor al 5% respecto al método de referencia (1-2, 7).

Estos inmunoensayos presentan en su mayoría la dificultad técnica de medir por un fenómeno de interferencia los C3 epimeros de la vitamina D. No se conoce con precisión su función y representan una porción significativa de la vitamina D circulante en niños pequeños (en <1 año edad: 8,7 -61 % del total de 25(OH) D) (9). Es en parte por todos estos factores, que el debate en un punto de corte aún continúa, dado que hay expertos que sugieren un valor entre 30-50 ng/ml como óptimo o deseable (2, 7-10).

Tabla 1.
Caracterización del estatus de Vitamina D en base a niveles de 25(OH) D

Organización	Vitamina D suficiente	Vitamina D insuficiente	Vitamina D deficiente
<i>Global consensus Recommendations of Prevention and Management of Nutritional Rickets (2016).</i>	> 20 ng/ml	12-20 ng/ml	< 12 ng/ml
<i>American Academy of Pediatrics (AAP) (2003).</i>	> 20 ng/ml	15-20 ng/ml	< 15 ng/ml
<i>Institute of Medicine (IOM) (2011).</i>	> 20 ng/ml	12-20 ng/ml	< 12 ng/ml
<i>Pediatric Endocrinology Society (PES) (2008).</i>	> 20 ng/ml	15-20 ng/ml	< 15 ng/ml
<i>Endocrine Society (2011).</i>	≥ 30 ng/ml	20-29 ng/ml	< 20 ng/ml



Deficiencia de vitamina D. Factores predisponentes.

- Niños nacidos pretérminos.
- Alimentación a pecho exclusivo sin suplementación de vitamina D (la leche de madre tiene insuficientes concentraciones de vitamina D).
- Reducida exposición solar. Uso de pantallas (disminuye fotoconversión).
- Melanina (compite en formación vitamina D).
- Dietas inadecuadas con bajo contenido de calcio o Vitamina D
- Malabsorción intestinal (enfermedad inflamatoria intestinal, enfermedad celiaca).
- Latitudes extremas (foto producción disminuida).
- Enfermedades renales o hepáticas (trastornos en la activación).
- Pérdidas inadecuadas como por ej, en el síndrome nefrótico.

A estos factores clásicos se han venido a sumar otros factores de riesgo como ser:

- Obesidad.
- Enfermedades crónicas.
- Medicaciones (anticonvulsivantes, glucocorticoides, antirretrovirales, rifampicina).
- Genética (alteración en la producción o la respuesta a la vitamina D endógena o exógena).

Las manifestaciones clínicas de la deficiencia de vitamina D varían según la edad del paciente y la severidad de

la misma pudiendo distinguirse durante el periodo neonatal, la presencia de hipocalcemia neonatal tardía (asociada en gral a hipovitaminosis materna) y la miocardiopatía hipocalémica (asociadas ambas a niveles de 25 (OH) vitamina D por debajo de 12 ng/ml) y ya en lactantes y niños mayores podemos observar la presencia de raquitismo y fracturas, además de los episodios hipocalcémico.

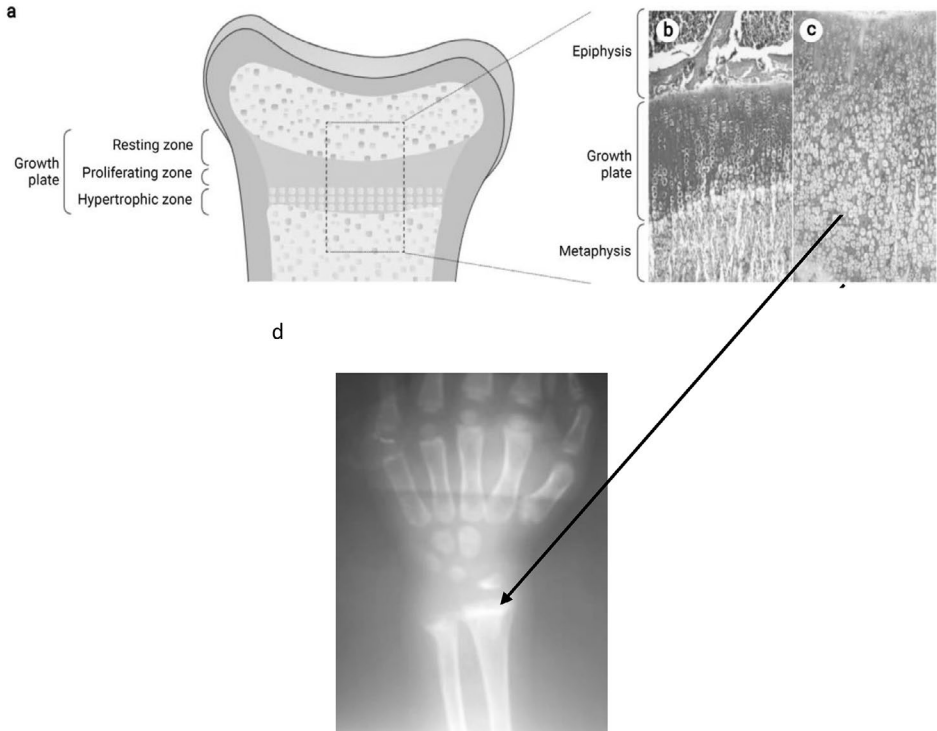
Raquitismo

Se define como raquitismo al desorden generalizado del esqueleto en crecimiento, caracterizado por la inadecuada mineralización del osteoide, produciéndose la disrupción del proceso de osificación endocondral en la zona del cartílago de crecimiento, que permitirá la formación y crecimiento de los huesos largos durante la infancia y la adolescencia.

Este proceso lleva a la inadecuada producción de cristales de hidroxapatita (componente mineralizado del tejido óseo), produciendo un hueso debilitado y deformable, que se presentará durante su evolución las lesiones características del raquitismo.

La deficiencia de vitamina D, en su forma clásica, lleva a una reducción de la absorción intestinal de calcio y fósforo; disminución de la movilización del calcio y fósforo hacia el esqueleto; aumento de la síntesis y secreción de la

Figura 1.
Raquitismo



Raquitismo: a) y b). Histología normal del cartílago de crecimiento y c). Aumento del osteoide no calcificado y pérdida de la estructura histología (raquitismo), d). Radiología que muestra lesión activa raquítica. Tomada parcialmente de Haffner (10).

PTH y disminución de la reabsorción de fósforo por el riñón.

Es de suma importancia saber que los niveles disminuidos de fósforo secundarios al déficit de vitamina D y el hiperparatiroidismo secundario son los principales responsables de las lesiones óseas que presentan los niños, al impedir la apoptosis en cartílago de crecimiento de los condrocitos hipertróficos, proceso imprescindible para el avance del pro-

ceso de mineralización y crecimiento óseo.

En este punto, es conveniente señalar que se puede llegar a este cuadro por la disminución de calcio (raquitismos calciopénicos como por ej deficiencia de vitamina D) y/o fósforo (raquitismos fosfopénicos) en el líquido extracelular, siendo el raquitismo nutricional la causa más frecuente de raquitismo a nivel mundial poniendo de manifiesto la importan-

cia del rol de la vitamina D en la homeostasis del metabolismo óseo.

Si bien, el raquitismo es conocido desde hace muchísimos años y se ha intentado con éxito en muchos países del mundo, la fortificación de alimentos con vitamina D, aun hoy es un problema que los pediatras enfrentan de manera frecuente.

Evaluación

El diagnóstico se basa en la historia clínica del paciente y sus antecedentes familiares y personales, junto con el examen físico, radiológico y los estudios de laboratorio.

De los datos del examen físico cuando está presente, es la deformación de los miembros inferiores en varo (piernas en paréntesis) que hay que diferenciarlo del varo fisiológico siendo importante la medición de las distancias intermaleolar e intercondílea, o en valgo, deficiencia de crecimiento (baja talla), frente prominente, rosario costal (prominencia de regiones condrocostales) surco de Harrison (inserciones del músculo diafragma), cierre tardío de las suturas y fontanelas del cráneo, craneotabes y craneosinostosis.

Asimismo, se puede asociar con dolor de origen óseo, calambres, pseudofracturas (osteomalacia en diáfisis de huesos largos) y no es infrecuente observar infecciones respiratorias agregadas, sobre todo en los niños pequeños.

En lo que se refiere a la dentición, podemos encontrar retraso en la erupción dentaria y, hipoplasia del esmalte y presencia de caries (a diferencia de lo que sucede en los raquitismos por déficit de fosforo en los cuales se observan abscesos y falta de compromiso del esmalte).

Desde el punto de vista neurológico, llegamos a observar hipotonía muscular y convulsiones asociadas a hipocalcemia, estos se pueden ver durante toda la infancia, pero muy especialmente durante los periodos de mayor velocidad de crecimiento del niño.

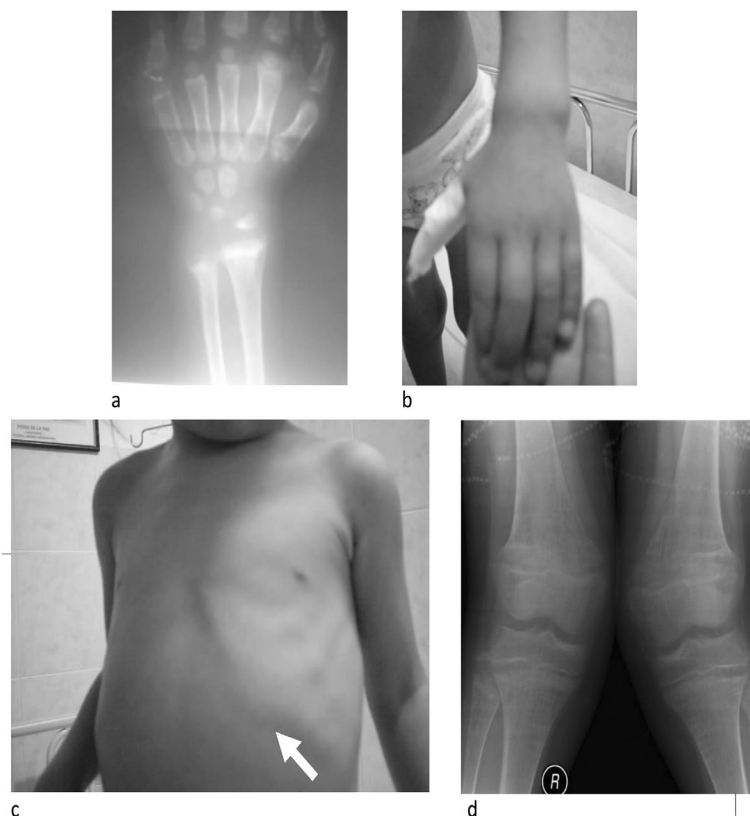
Radiología

La presencia de lesiones raquílicas como la pérdida de la línea de calcificación previsional, hasta las lesiones severas “en copa de champagne”, en las epífisis de rápido crecimiento (rodillas y muñecas permiten junto a los estudios de laboratorio confirmar el diagnóstico y la etiología del raquitismo).

En los niños mayores no es extraño apreciar la presencia de pseudofracturas óseas (líneas de Looser) perpendicular a las corticales de los huesos largos.

Como sucede en los raquitismos hipocalcémicos, la presencia de hipocalcemia asociada a los elevados niveles de PTH puede llevar a osteopenia generalizada y a una reducción de la densidad mineral ósea.

Figura 2.
Raquitismo en la infancia /adolescencia



a). Lesión raquítica activa b). Ensanchamiento metafisario c). Surco de Harrison
d) Osteopenia/osteomalacia en un adolescente

El laboratorio es una herramienta fundamental para el diagnóstico de raquitismo y sus posibles etiologías. En los pacientes se solicitarán las químicas en sangre: calcemia, fosfatemia, magnesemia; urea, creatinina; hepatograma albumina y medición de los niveles de fosfatasa alcalina fracción ósea o total (FAL). Medición de parathormona (PTH) y de los niveles de 25(OH) D. Serología para enfer-

medad celiaca (presente o no el niño sintomatología digestiva). En estos pacientes son características la elevación de los niveles de FAL, de PTH, y la disminución de los niveles de 25(OH) D.

De acuerdo con el cuadro bioquímico se puede dividir al raquitismo carencial de vitamina D en diferentes estadios:

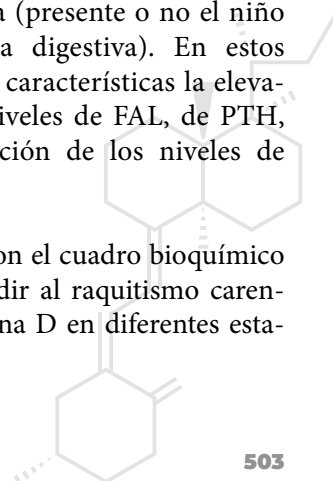


Tabla 2.
Estadios deficiencia vitamina D

	Estadio 1	Estadio 2	Estadio 3
Calcio plasmático	Bajo	Normal	Bajo
Fosforo plasmático	Normal	Bajo	Bajo +
Fosfatasa Alcalina	Elevada	Elevada +	Elevada ++
PTH	Elevada	Elevada +	Elevada ++
25(OH)D	Baja	Baja +	Baja ++
1,25 (OH)2D	Normal	Normal o Baja	Alta, Normal o Baja

Causas genéticas de alteraciones del metabolismo de la Vitamina D

En algunos pacientes el raquitismo puede presentarse como consecuencia de los defectos genéticos (hereditarios) que afectan la activación, el clearance o la respuesta a la vitamina D.

Debido a que, en algunas situaciones los raquitismos no respondían a dosis habituales e históricamente requirieron mayores dosis de vitamina D para su tratamiento, que se las denomina en forma global raquitismos resistentes a la vitamina D o VDDR para distinguirlos del déficit nutricional de la vitamina.

El raquitismo resistente a la vitamina D tipo 1 A se debe a la mutación

en CYP 27B1 y conlleva la imposibilidad de conversión de 25(OH) D a 1,25 (OH)2 D. Desde el punto de vista clínico y radiológico es indiferenciable del raquitismo carencial, pero en este caso los niveles de 25(OH) D son normales o inclusive altos y el nivel de 1,25 (OH)2 D es característicamente bajo. El tratamiento de estos pacientes se realiza con calcitriol a dosis fisiológicas (0,25 -1 ug/día).

El raquitismo resistente tipo 1 B se debe a mutaciones en CYP2R1 y se caracteriza por la falta de conversión de D3 a 25(OH)D. Por lo que estos pacientes necesitan para su tratamiento altas dosis de D2 o D3 o dosis fisiológicas de calcitriol o cafeldiol (25(OH) D) en los países que está disponible esta forma.

Los raquitismos vitamina D resistentes de tipo 2 se deben a la pérdida de función del receptor de vitamina D (VDR) por lo que, lleva a resistencia a la vitamina D un cuadro clínicamente grave, dada la presencia de hipocalcemia severas. En estos pacientes no es infrecuente la presencia de la alopecia. Estos pacientes, desde punto de vista bioquímico, tienen niveles séricos sumamente elevados de 1,25 (OH)₂ D y normal o ligeramente elevados niveles de 25 (OH) D.

El tratamiento durante la infancia requiere altas dosis de calcio elemental (5-6 g/m²) a fin de poder contrarrestar la hipocalcemia, el severo hiperparatiroidismo secundario que presentan estos pacientes. Existe una forma de

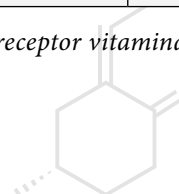
raquitismo resistente denominada 2B que es extremadamente poco común, esta se debe a un aumento de la expresión de proteínas (hnRNP) que interfieren con la actividad del VDR. No existe todavía un consenso en cómo tratar estos pacientes, pero se los trata en forma similar a los VDDR tipo 2.

Por último, existe una relativamente nueva forma de resistencia denominada raquitismo vitamina D resistente tipo 3 (VDDR 3). Este se debe a una mutación con ganancia de función en CYP-A4, que incrementa la degradación de la vitamina D y sus metabolitos. Estos pacientes requieren altas dosis de calcitriol o vitamina D₂ o D₃ en altas concentraciones (50000 UI/día) para su tratamiento (11-15).

Tabla 3.
Formas genéticas de Raquitismo Vitamina D Dependiente (VDDR)

	VDDR1A	VDDR1B	VDDR2A	VDDR2B	VDDR3
Calcio	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo
Fosforo	Bajo o normal	Bajo o normal	Bajo o normal	Bajo o normal	Bajo o normal
25(OH)D	Normal o alta	Baja	Normal o alta	Normal o alta	Baja
1,25 (OH) ₂ D	Baja	Baja	Alta	Alta	Baja
PTH	Alta	Alta	Alta	Alta	Alta
Enzima	CYP27B1	CYP2R1	VDR	hnRNP	CYP3A4
Herencia	AR	AR/AD	AR	AR	AD

AR: autosómico recesivo. AD: autosómico dominante. VDR: receptor vitamina D. HnRNP: riboproteína heterogénea nuclear.



Prevención y tratamiento de la deficiencia nutricional de la vitamina D

Profilaxis: la AAP y otras sociedades como la Sociedad Argentina de Pediatría proponen un aporte de 400 UI/día, a partir del nacimiento, permitiendo este aporte mantener niveles de 25(OH) D de más de 20 ng/ml (50 nmol/l).

En lactantes alimentados exclusivamente a leche materna, la cual posee entre 50 y 80 UI de vitamina D, Hollis y cols (16) se ha demostrado que la suplementación de la madre con 6400 U/d durante 6 meses es un método efectivo para enriquecer la leche materna y también proveer al bebe cantidades suficientes de vitamina D. A pesar de esta información, aún no existe una recomendación acerca de suplementar a las embarazadas con altas dosis de vitamina D.

En los países que tienen disponibles leches fortificadas con vitamina D se recomienda mantener esta suplementación hasta que el niño consuma aproximadamente 1 l/día.

En niños mayores y adolescentes se debe considerar la existencia o no de factores de riesgo para la deficiencia sugiriéndose una dosis de vitamina D3 entre 600 a 1000 UI/día.

El objetivo es poder mantener niveles de 25(OH) D iguales o mayo-

res a 20 ng/ml en individuos sanos. Para ello, no solamente deberemos garantizar estos niveles de vitamina D, sino que además es de gran utilidad un aporte de calcio dietético adecuado el cual varía según la situación fisiológica y la edad (0-6 m: 200 mg/día; 6-12 m:260 mg/día; 1-3 años:700 mg/día, 4 -8 años 1000 mg/día; niños edad escolar 500-1000 mg/d; niños mayores y adolescentes 1500 mg/d calcio elemental), sugiriéndose cubrir estos requerimientos con calcio nutricional (dieta) (1-2, 7).

Tratamiento de la deficiencia nutricional/raquitismo nutricional

Para el tratamiento del raquitismo nutricional se utiliza de preferencia vitamina D3 dado que, existe evidencia creciente de que la vitamina D3 es más efectiva que la D2 en el mantenimiento de niveles de 25(OH) D.

La misma se puede indicar en dosis diarias o semanales. El uso de megadosis, está indicado en la bibliografía, pero no se recomienda en gral en la práctica en paciente pediátrico, salvo situaciones excepcionales.

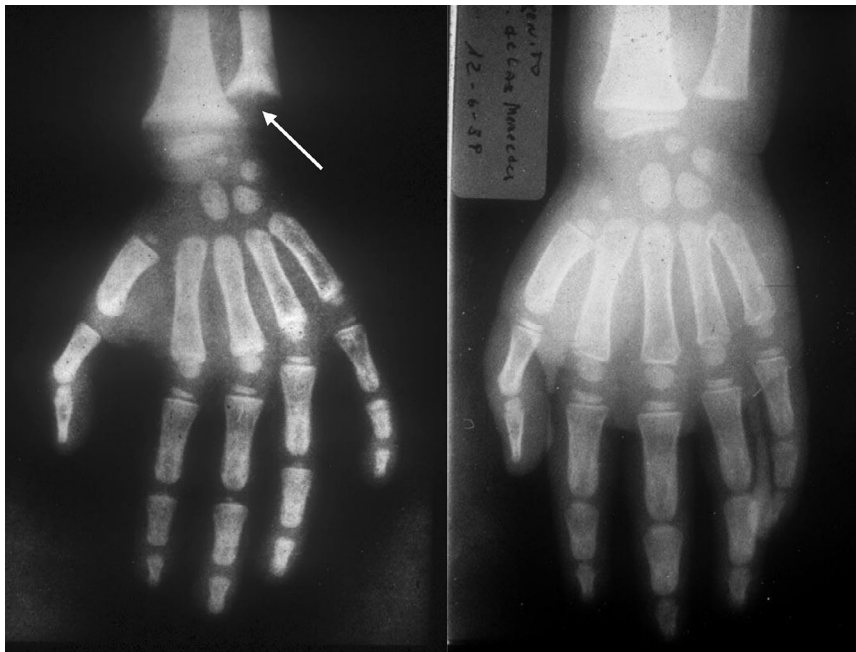
Existen diversos esquemas de tratamiento, en nuestro país el más utilizado es el sugerido por el *Global Consensus Recommendations on Prevention and Management of Nutritional Rickets* (10).

Tabla 4.
Tratamiento del raquitismo carencial por déficit de vitamina D

Edad	Dosis diaria por 90 días	Dosis unica	Mantenimiento
< 3 meses	2000 IU	N/A	400 IU
3 m a 12 meses	2000 IU	50,000 IU	400 IU
12 meses a 12 años	3000 - 6000 IU	150,000 IU	600 IU
> 12 años	6000 IU	300,000 IU	600 IU

Se recomienda una ingesta de calcio no menor a 500 mg/día. Global Consensus Recommendations on Prevention and Management of Nutritional Rickets. Hogler 2016.

Figura 3.
Mejoría radiológica bajo tratamiento



Raquitismo carencial. A la izquierda RX de mano y muñeca con imágenes raquílicas (flecha) previo al inicio tratamiento. Se observa la imagen en copa de champagne en ambas epífisis. Derecha luego de tres meses de tratamiento con vitamina D3 se observa la recuperación de la línea previsual del cartilago y la desaparición de las lesiones raquílicas.

Variabilidad genética y su relación con las concentraciones de vitamina D

Como comentamos en párrafos anteriores, las variables biológicas y ambientales junto con los factores de riesgo son los mayores condicionantes para presentar concentraciones bajas de vitamina D. Paralelamente existen factores individuales que condicionan los niveles de vitamina D, entre ellos los genes que involucran las vías de síntesis de la 25(OH) D (CYP2R1), así como las vías de regulación (inactivación) CYP3A4 en el hígado y CYP24A1 en el riñón.

Distintos grupos han podido precisar que diferentes mutaciones en CYP2R1 influyen en las concentraciones de 25(OH) D. Se halló mayor prevalencia de alelos nulos en el gen CYP 2R1 en zonas cercanas a la línea ecuatorial, así como diferentes mutaciones en el CYP2R1 tienen directa correlación con diferentes concentraciones promedio de 25(OH) D. Por ejemplo, el 459 SNP (Polimorfismo de nucleótido único) del gen CYP 2R1 se asocia con menores niveles de 25(OH) D y menor respuesta a la vitamina D exógena (16-18).

Fracturas

Numerosos estudios han evaluado la relación existente entre fracturas y niveles de 25(OH) D. Algunos de ellos

se ha encontrado una relación positiva entre deficiencia de vitamina D y fracturas.

Por ejemplo, Liu y cols (19), mediante un estudio de casos y controles en población pediátrica china (edad: 1-15 años; 695 casos vs 224 controles) encontraron diferencias significativas en la concentración de 25(OH) vitamina D entre el grupo control y el grupo con fracturas de miembros superiores (28,1 ng/ml vs 24,5 ng/ml). Karpinsky y cols (20) (edad: 3-8 años; 100 casos y 127 controles) se encontraron también diferencias significativas a favor de la hipótesis (16 ng/ml vs 12 ng/ml) a pesar de que, en toda la cohorte había una prevalencia elevada de insuficiencia-deficiencia de vitamina D, lo que dificulta el análisis de estos resultados.

Un aporte importante de este grupo fue el analizar el impacto de los polimorfismos del receptor de vitamina D (VDR) en los pacientes con fracturas “de bajo impacto”, hallando los niveles más altos de vitamina D en s pacientes que presentaros genotipo aa de Apa1 y el genotipo dominante TT del polimorfismo del Taq1.

Otros estudios no avalan esta relación, por ej. Anderson y cols (21) en una cohorte de niños menores de 6 años (casos 206 vs. controles 343) no encontraron diferencias significativas entre ambos grupos. Cabe destacar que esta cohorte tenía una prevalencia de déficit

de vitamina D (< 20 ng/ml) bajo (5% en grupo fracturado vs 4% en control).

Algunos estudios no solo analizaron los niveles de vitamina D sino la presencia de comorbilidades como por ej. la obesidad, donde no encontraron relación entre la concentración de esta y el índice de masa corporal en el contexto de fracturas (22).

Al incorporar en el análisis la relación entre fracturas y niveles de vitamina D se puede apreciar que similares latitudes tienen los resultados, que pueden variar en función de la suplementación con vitamina D (23).

Al analizar globalmente estos resultados y dada la heterogeneidad de los estudios (poblaciones, selección del grupo control y niveles de corte), se entiende que harán falta estudios con mejores diseños para poder obtener resultados más consistentes.

Densidad mineral ósea y vitamina D

Diferentes estudios han intentado demostrar la relación existente entre vitamina D y densidad mineral medida por diferentes metodologías (DXA, p-QCT) así como intentar demostrar si la intervención con vitamina D puede mejorar la densidad mineral ósea, habida cuenta que la baja masa ósea es considerada el factor individual de mayor riesgo para la presencia de fracturas en pediatría (24)

Algunos de estos estudios fueron realizados en RNPT utilizando diferentes dosis de vitamina D (400 -800 U/d) logrando diferencias significativas en los niveles de 25(OH) vitamina D pero no en la densidad mineral ósea o la BMC (contenido mineral óseo) medidos al término (25-26).

Este modelo de estudio también se utilizó en niños nacidos a término tratados con diferentes dosis de vitamina D (400,800 ,1200 o 1600 U/día) durante el desayuno en Montreal (Canadá) todos los participantes (98 %) lograron niveles iguales o mayores a 20 ng/ml a partir del primer mes y los mantuvieron hasta el año, solo en el grupo que recibió 1600 U/día se encontraron niños que presentaron niveles de 30 ng/ml, a los 3 meses de iniciado el tratamiento. Esta rama del estudio fue discontinuada por presentar un alto porcentaje de niños con hipervitaminosis D.

Cuando se analizó la DMO el BMC no se encontraron diferencias significativas entre el grupo que recibió 400 U y el resto de las ramas del estudio a los 3 años de edad (27).

Los datos derivados de los estudios que intentan relacionar los niveles de vitamina D con parámetros densitométricos son en general controversiales tanto en niños como adolescentes, debiéndose esto probablemente a cuestiones relacionadas con el diseño de los mismos (heterogeneidad, etnia pobla-

ción (puberes y prepuberes), edad de los pacientes grupo control, etc). Sin embargo el clásico estudio de revisión sistemática publicado por Wizemberg y cols (28) y la revisión publicada por Lewis y cols (29) orientan a pensar que el beneficio de la suplementación con vitamina D parecería alcanzar en forma exclusiva a los pacientes deficientes de la misma por lo que aportar más vitamina D en pacientes suficientes no conllevaría un mayor beneficio. Sin dudas son necesarios más y mejores estudios que permitan llegar a mejores y más fundamentadas recomendaciones en niños y adolescentes.

Acciones no calcémicas de la vitamina D

A partir de los 80 comenzó a sumarse evidencia de diferentes fuentes que daban cuenta de la presencia del VDR en tejidos del organismo en órganos no diana del metabolismo óseo como por ejemplo glándula mamaria, colon, próstata, alveolos pulmonares, timo, sistema inmune, páncreas, piel, etc. así como las enzimas necesarias para la activación de la vitamina D (1 α hidroxilasa). Quedaba pendiente poder comprender cuál sería la función de dichos receptores en condiciones fisiológicas y si a partir de estos conocimientos se podría relacionar los niveles de vitamina D con algunas patologías crónicas tumorales y no tumorales.

Por otra parte, diferentes grupos de investigación llegaron a estimar que

aproximadamente un 3 % de los genes comprendidos en el genoma humano se encuentran regulados por la 1,25(OH)₂D, ya que presentaban en su promotor la secuencia de ADN conocida como VDRE (vitamin D response element), la cual se encuentra en genes regulados por la vitamina D.

Diversos estudios epidemiológicos comenzaron a publicarse intentando indagar sobre la relación existente entre niveles de vitamina D y diferentes condiciones fisiopatológicas; basados en el aumento de la prevalencia de algunas enfermedades en zonas caracterizadas como deficitarias de vitamina D (sobre todo países nórdicos o situados por encima de los 45 ° N). Para lo cual, se comenzó a estudiar el posible rol regulatorio de la vitamina D sobre procesos diversos, como puede ser la inmunidad congénita y adquirida, prevención de infecciones, aparición de determinados cánceres (por ej. colon y mama).

En otros casos, dado que los niveles de vitamina D son variables a lo largo del año (más bajos durante el invierno y más altos durante el verano) y también de acuerdo a la latitud (a mayores latitud en norte o sur mayor prevalencia del déficit) y otras condiciones que funcionan como factores de riesgo para presentar déficit de vitamina D, se intentó (y se continúa intentando) analizar si estos grupos que presentan mayor incidencia de déficit de vitamina D. También se

encuentran con mayor frecuencia algunas otras condiciones clínicas con respecto a población no deficitaria de la vitamina D. Este enfoque de corte netamente epidemiológico, permitió la aparición de los primeros trabajos publicados en el tema de las acciones extraesqueléticas de la vitamina D.

A partir de estos estudios se comenzó a intentar analizar la fisiopatología de dichas asociaciones. Lo que sin dudas contribuyó al conocimiento de la fisiología normal y aportó plausibilidad biológica (lo que no es sinónimo de causalidad) a estas hipótesis. En pediatría numerosas investigaciones intentaron, con diferente resultado, probar causalidad frente a diferentes estados patológicos como puede ser:

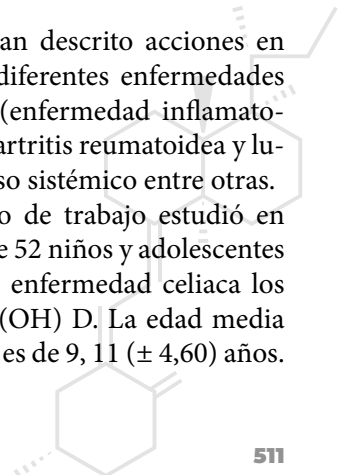
Sistema inmune

Se postula un rol de la vitamina D tanto sobre la inmunidad adquirida como la congénita. Frente a la presencia de una infección los macrófagos son capaces de producir en forma intracelular 1-25(OH) D (presentan niveles de CYP27B1) estando la síntesis regulada por los niveles de IFN γ (producida por las células TH1) e induciendo la expresión de citoquinas (IL-1 β , IL-8, moléculas de reconocimiento así como de péptidos con actividad antimicrobiana sobre virus, bacterias y hongos (CAMP;HBD2/ DEF4). Desde el punto de vista de la inmunidad innata cobra gran importancia la regulación por parte de los niveles intracrininos de

1,25(OH) $_2$ D de los niveles de catelicilina (CAMP/LL37), una proteína relacionada con la protección antibacteriana contra el micobacterium tuberculosis, escherichia coli (vejiga). Últimamente, relacionada también con la inmunidad frente a HIV y de la β defensina, afín con la inmunidad frente a pseudomona aeruginosa (en tejido bronquial), rinovirus y helicobacter pilorii. Los genes que expresan dichos péptidos presentan en su zona regulatoria VDRE (elementos reguladores relacionados a vitamina D).

La producción local de 1,25(OH) $_2$ D a nivel de las células granulocíticas y las células dendríticas induce además la disminución de las células Th1 (helper) y Th17 (modificando los cocientes Th1/Th2 y Th17/TREG (células T reguladoras), modulando la respuesta inflamatoria, ya que simultáneamente, estimulan mecanismos que mejoran los mecanismos de inmunotolerancia (estas últimas acciones estarían también propuestas para la inmunomodulación durante la infección por COVID) (30-31).

También se han descrito acciones en relación con diferentes enfermedades autoinmunes (enfermedad inflamatoria intestinal, artritis reumatoidea y lupus eritematoso sistémico entre otras. Nuestro grupo de trabajo estudió en una cohorte de 52 niños y adolescentes portadores de enfermedad celiaca los niveles de 25(OH) D. La edad media al diagnóstico es de 9, 11 (\pm 4,60) años.



En este grupo observamos que aquellos mayores a seis años al momento del diagnóstico, presentaban menores niveles de vitamina D (mayores de 6 años versus los menores de dicha edad ($23,37 \pm 12,13$) vs. $31,66 (\pm 15,66)$ ($p < 0,04$). Cuando se realizó el análisis secundario de los datos en un subgrupo de estos pacientes (n.48) pudimos observar que en los pacientes que presentaron enfermedad tiroidea autoinmune, se hallaron niveles más bajos de 25(OH) D que en el grupo que no la presentó al momento del análisis ($28,12 (\pm 13,45)$ vs $31,66 (\pm 15,66)$ ($p < 0,02$) (Brunetto y cols 6th International Conference on Children's Bone Health 2013).

Aparato respiratorio

A este nivel se han estudiado la posible acción de los niveles de vitamina D respecto a la frecuencia de infecciones respiratorias y su severidad y sobre todo asma bronquial.

Diferentes trabajos han evaluado en forma transversal la asociación entre niveles bajos de vitamina D con la presencia y severidad del asma bronquial tanto en niños como en adultos. Se encontraron en varios estudios transversales una asociación significativa entre niveles bajos de 25(OH) vitamina D (estos trabajos utilizaron cortes de entre 20-30 ng/ml) y mayor frecuencia o severidad de los episodios de broncoespasmo medido esto último por la necesidad de utilización de corticoides

orales o la frecuencia y duración de las internaciones. Niveles menores de 30 ng/ml se han asociado con peor evolución clínica en esta población (30-33) A partir de estos hallazgos se comenzaron a desarrollar ensayos clínicos (ECAs) en los cuales se adicionaban diferentes dosis de vitamina D (entre 400 U y 600 U por vía oral y o parenteral), observándose en la mayoría de ellos una mejoría marginal en la frecuencia y severidad de los episodios. Razón por la cual no se recomienda suplementar pacientes exclusivamente con el criterio de mejorar los episodios asmáticos, sino tratarlos como una población de riesgo y aportar entre 400 a 600 U/día si los alimentos no están fortificados a fin de garantizar el requerimiento de vitamina D (SACN June 2020 *Vitamin D Acute Respiratory Tract Infections*).

Un aporte importante a este tema representa la revisión sistemática con metaanálisis realizada en Reino Unido por Jolliffe y cols, en la cual se analizaron los resultados de 43 ensayos clínicos (48488 participantes) orientados al rol protector de la vitamina D en la aparición de episodios respiratorios agudos. El objetivo primario fue analizar el porcentaje de individuos que presentaron uno o más episodios respiratorios agudos (bajos o altos) y en tanto, los secundarios incluyeron todos los desenlaces posibles (manejo ambulatorio, internación o muerte) o complicaciones asociadas al uso de vitamina D (hipercalcemia).

Dada la heterogeneidad de los diferentes estudios se dividió a los participantes según su edad y nivel basal de 25(OH)D y se incluyó como variable de análisis la dosis y forma de administración de la vitamina D en los grupos suplementados.

Cuando se analizó el grupo completo en el grupo que había recibido vitamina D 14332/23364 (61%) habían presentado uno o más episodios respiratorios agudos versus 14217/22802 (62,3%) en el grupo placebo (OR 0,92 95%IC: 0,86-0,99).

Cuando se analizaron estos resultados por subgrupos: dosis (< 400, 400-1000, 1001-2000 o más de 2000 U/día y tipo de administración de la vitamina D (diaria vs. semanal), edad del participante o patología de la vía aérea (asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica) los resultados fueron bastante similares a los del grupo completo.

Se observó un discreto efecto protector en los participantes que recibieron entre 400 -1000 U/día (OR 0,70 IC95%:0,55-0,89), y en los niños y adolescentes entre 1 -15,99 años (OR 0,71 IC95% :0,57-0,90).

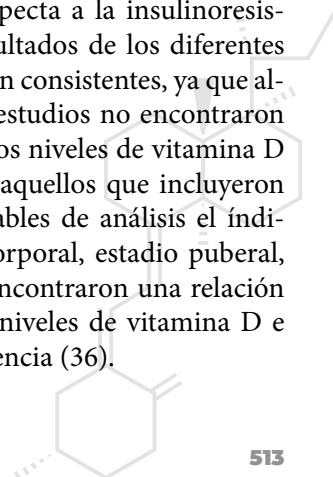
Por ello, se da la recomendación de estos autores, a pesar de la heterogeneidad de los estudios incluidos en el metaanálisis, es la suplementación de 400-1000 U d en el grupo de entre 1 y 16 años de edad (32).

Vitamina D y metabolismo hidrocarbonado

En lo referido a la relación existente entre los niveles de vitamina D y el metabolismo hidrocarbonado se conoce que, tanto el receptor de insulina como el gen productor de la misma, presentan en su estructura también un VDRE, por lo cual el estímulo con 1,25(OH)D de mejora tanto a la secreción como la sensibilidad a la insulina.

Por otra parte, los niveles de 1-25 (OH) D ejercen un mecanismo protector contra la apoptosis de la célula B, así como una disminución de la producción de citoquinas inflamatorias que puedan dañar a la célula B. Diferentes estudios se orientaron en niños, específicamente a dos entidades diferentes, por un lado la insulinoresistencia (midiendo la mayoría de estos la relación insulina/glucosa y relacionándola con los niveles de vitamina D) y por otra parte se desarrollaron estudios en pacientes diabéticos tipo 1 y 2.

En lo que respecta a la insulinoresistencia los resultados de los diferentes estudios no son consistentes, ya que algunos de los estudios no encontraron relación con los niveles de vitamina D (34-35). Solo aquellos que incluyeron entre las variables de análisis el índice de masa corporal, estadio puberal, sexo o edad encontraron una relación inversa entre niveles de vitamina D e insulinoresistencia (36).



Más recientemente, Hauger y cols publicaron una revisión sistemática con metaanálisis con el objetivo de estudiar los índices cardiometabólicos de los niños y adolescentes suplementados con vitamina D o placebo. Para ello, incluyeron en su análisis 14 ensayos clínicos (1088 participantes de edad:4-19 años) en los cuales se analizó glucemia, insulina, HOMA-IR, hemoglobina, glicosilada (HbA1C), triglicéridos, colesterol total, LDL-C y HDL-C así como controles de tensión arterial, subdividiéndose los grupos por variables antropométricas (peso normal, sobrepeso y obesidad), así como por niveles basales de 25 (OH) vitamina D por encima o debajo de 50 nmol/l (20 ng/dl).

En el metaanálisis el aporte de vitamina D incremento los niveles de 25(OH) D en 27 nmol/l (IC95% 16-37 $p < 0,00001$) y el LDL-C en 0,11 mmol/l (IC95% 0,02:0,20 $p:0,02$). En la meta regresión se observó HOMA-IR disminuyó 0,51 puntos (IC95%-0,97;0,04 por cada 10 mmol/L de aumento de los niveles de 25 (OH) D por encima del end point en pacientes de la población sobrepeso/obesos ($p < 0,04$). Por lo que estos autores no recomiendan, en base al resultado de su estudio, la suplementación para la mejora de los índices cardio metabólicos en población general (37).

En lo que respecta a pacientes con diabetes tipo 1 algunos estudios han demostrado que la suplementación

con vitamina D, podría prolongar la capacidad de producción de insulina y mejorar la capacidad supresora de las células T en niños y adultos, existiendo aun resultados controversiales.

Yu y cols (38)., recientemente publicaron una revisión sistemática sobre el posible efecto beneficioso de la vitamina D en la célula B del páncreas en pacientes portadores e DBT tipo 1. Para ello, revisaron 48 publicaciones que se analizaron la acción de la vitamina D en modelos animales o humanos (con cels in vivo e in vitro), en los estudios con animales algunos de los trabajos consultados demostraron en el ratón NOD un efecto negativo sobre la función de la célula B en ratones deficitarios de vitamina D y el efecto beneficioso del mismo tras la suplementación.

En los modelos humanos se demostró la relación positiva entre polimorfismos del receptor de la vitamina D (VDR), riesgo de diabetes tipo 1 y función de la célula B expresada por la producción de péptido C. A pesar de esto, los estudios que utilizaron calcitriol o calfediol (25(OH) D) no demostraron en su mayoría, eficacia terapéutica para restaurar o mejorar la función de la célula B una vez iniciado el deterioro severo de su función.

Por otra parte, impresionaría que el mantenimiento de adecuadas concentraciones de 25(OH) D podrían ser utilizadas en el mantenimiento de una

función adecuada de la célula B previa, retrasando la disfunción grave de la misma con la pérdida de función y la caída de los niveles de péptido C e insulina. Recomendando este grupo el monitoreo y eventual tratamiento temprano de la deficiencia de vitamina D en los pacientes diabéticos o con riesgo de serlos (38).

En otra línea de investigación Silvis y cols (39) realizaron un estudio de cohortes prospectiva para evaluar en 8676 niños de alto riesgo de padecer DBT tipo 1 suplementación materna de vitamina D (a fin de mejorar la concentración de vitamina D de la leche materna). En el grupo que recibió la intervención, no se verificó que disminuyera el riesgo de presentar ac positivos (GAD, ICA).

Como podrán observar hasta aquí, uno de los problemas más importantes se encuentran al intentar analizar la relación entre niveles de vitamina D y diferentes estados patológicos, estos están relacionados con las características que presentan muchos de los estudios disponibles en la actualidad. Por una parte, el diseño suele no ser el adecuado, ya que se incluyen en muchos casos niños y adultos, existe falta de registro en los estudios de intervención de los niveles pretratamiento de vitamina D. Los pacientes tratados reciben diferentes dosis y por diferentes vías (heterogeneidad) y por último, la presencia de sesgos que terminan conspirando con los resultados de los estudios.

Para intentar resolver estos problemas de los diseños, algunos investigadores han comenzado a utilizar otros diseños de investigación como ser: aleatorización mendeliana como alternativa al ECAs. Así como, estudios de sombrilla (*Umbrella reviews*) como alternativa al metaanálisis convencional para evaluar asociación con bajos niveles de vitamina D y respuesta al tratamiento con la misma para diferentes patologías (30,41).

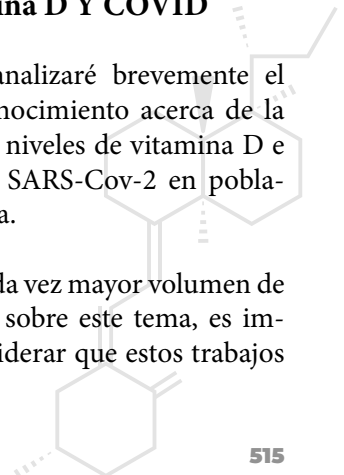
Los estudios de aleatorización mendeliana tienen como base evaluar la acción de una intervención frente a la presencia o ausencia de un determinado alelo en la población de estudio (aquí la segregación aleatoria de alelos reemplaza a la aleatorización).

Mediante esta metodología se han realizado numerosos estudios, en donde se analizan diferentes SNPs (polimorfismos de una sola base) y el odds ratio (OR) de presentar una patología (por ej diabetes/asma) en pacientes con o sin déficit de vitamina D (40).

Vitamina D Y COVID

Por último, analizaré brevemente el estado del conocimiento acerca de la relación entre niveles de vitamina D e infección por SARS-Cov-2 en población pediátrica.

Si bien hay cada vez mayor volumen de publicaciones sobre este tema, es importante considerar que estos trabajos



presentan en muchos casos similares problemas de diseño a lo descrito anteriormente. Por otra parte, la mayoría de ellos han sido realizados en población adulta, la cual es la que presenta las formas más severas de la enfermedad hasta ahora.

Para comprender el posible rol de la deficiencia de la vitamina D en la infección por COVID es importante recordar que esta vitamina regula en individuos sanos el sistema renina angiotensina aldosterona, el cual tiene un rol fundamental en la infección por COVID.

La vitamina D actúa inhibiendo la producción de renina y la enzima ACE 1 (convertasa tipo 1) y estimulando la ACE 2 (disminuyendo el cociente ACE/ACE2), protegiendo al organismo de un exceso de angiotensina 2.

Por otro lado, la infección por SARS-CoV-2 aumenta la producción de renina y ACE1, e inhibe la ACE 2 (aumentando el cociente ACE/ACE2) con mayor disponibilidad de Angiotensina 2 en el receptor AT1. Lo que se traduce en aumento de la fibrosis pulmonar, inflamación y de la apoptosis.

Además, los niveles de vitamina D son adecuados regulan la producción de citoquinas inflamatoria, pudiendo atenuar la tormenta de citoquinas característica de esta enfermedad.

En síntesis, en presencia de un déficit de vitamina D la infección por SARS-CoV-2 conllevaría un mayor riesgo de compromiso pulmonar severo por el aumento de los factores fibróticos e inflamatorios mediados por angiotensina 2 así como, falla en la regulación de la producción de citoquinas (tormenta de citoquinas) responsable del compromiso sistémico del paciente (44-45).

Los estudios clínicos en pacientes con COVID se han orientado a demostrar que si los pacientes presentan la más severa afectación también manifiestan simultáneamente menores niveles de vitamina D y si la intervención con diferentes dosis de vitamina D en esta población podrían modificar la evolución de esta enfermedad.

Los niveles de 25(OH) D se han asociado en forma inversa tanto con la infección como con la mortalidad por SARS-CoV-2 (42) y en otro trabajo publicado se ha visto asociado en adultos mayores la positividad en las PCR diagnóstica con niveles bajos de 25(OH)D (24,6 vs 11,1 ng/ml) (43).

Por todas estas cuestiones metodológicas se hacen poco confiables algunos resultados y por la falta de consistencia de los mismos; es que la mayoría de los reguladores y financiadores principales así como los consensos no recomiendan en la actualidad el tratamiento con vitamina D, exclusivamente enfocado en la prevención o tratamiento de es-

tas afectaciones no esqueléticas en niños y adolescentes. Aunque la mayoría de ellos (en especial el NICE) destacan que es importante descartar el déficit de vitamina D y tratarlos si se encuentra presente el mismo a fin de mantener una adecuada salud ósea en niños y adolescentes (46-47).

A tal fin vale volver a recordar que los niveles normales de 25 hidroxivitamina D en niños y adolescentes sanos se encuentra ≥ 20 ng/ml (siendo el óptimo en pacientes con patologías crónicas probablemente entre 30 - 50 ng/ml). Debiendo en caso de realizar tratamiento por el déficit hacer los controles clínicos y de laboratorio correspondientes al mismo (de similar forma que el raquitismo nutricional).

Conclusión

La vitamina D cumple un rol fundamental en el metabolismo y junto la homeostasis cálcica y ósea, donde su acción más conocida y universalmente aceptada en la población pediátrica.

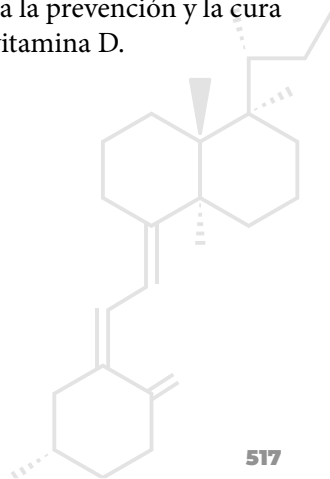
La distribución del VDR y de las enzimas que participan en el metabo-

lismo de la vitamina D (CYP 24A1 y CYP27B1) en todo el organismo, así como la presencia de un importante número de genes que se encuentran bajo el control de $1-25(\text{OH})_2\text{D}$ hablan a favor de las acciones extraesqueléticas de la vitamina D.

Más y mejores estudios (ECAs, MR) son necesarios para poder obtener mayor información acerca del alcance real y relación entre vitamina D y las enfermedades no esqueléticas en pediatría y las posibilidades terapéuticas que deriven de dichos estudios.

De todos modos, es claro que uno de los objetivos de los médicos que atienden población pediátrica es la detección y el tratamiento de pacientes que presenten un déficit de vitamina D, para lo cual es fundamental identificar a los grupos de mayor riesgo.

Por último tendremos en cuenta, cómo ya se recalcó, que en la actualidad, las indicaciones de vitamina D en población pediátrica solo se hallan fundamentadas hacia la prevención y la cura del déficit de vitamina D.



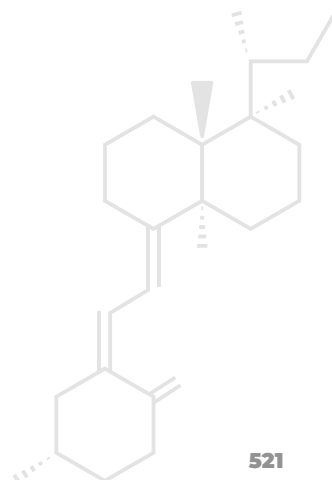
Referencias

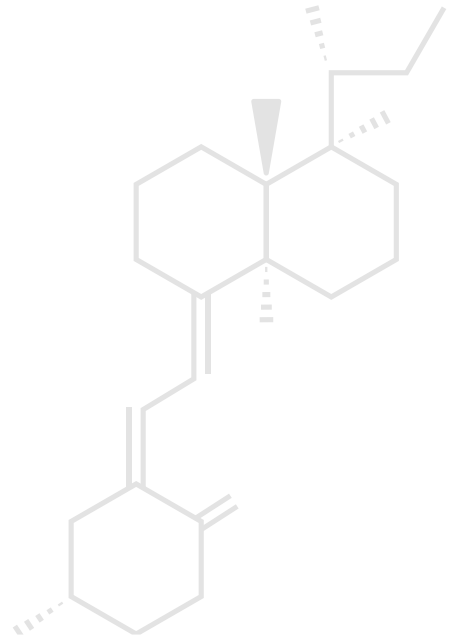
1. Stoffers A, Weber D, Levine M: Vitamin D Deficiency Rickets in the 21 Century. *Nurture and Nature. An Update on Nutritional rickets. Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2022; 29 (1): 36-43.
2. Warner L, Sewell R, Ma N. Vitamin D Update in the Pediatric Population, *Advances in Pediatrics* 2021; 68: 171.
3. Ortigoza Gomez S, Garcia Algar O,,-Mur Sierra A, Ferrer Costa R, Carrascosa Lezcano A, Yeste Fernández D, Concentraciones plasmáticas de 25(OH) vitamina D y Parathormona en sangre de cordón umbilical. *Rev. Esp. Salud Pública* 2015; 89: 75-83.
4. Manzur JL, Oliveri B, Giacoia E, Fusaro D, Constanzo P. Vitamin D: before, during and after pregnancy: Effects on neonates and children. *Nutrients* 2022; 14: 1900.
5. Martin R, Harvey N, Crozier S R, Poole JR, Javaid M, Denninson E, Inskip H, Hanson M, Godfrey K, Cooper C. Placental calcium transporter (PMCA3) gene expression predict intrauterine bone mineral accrual. *Bone* 2007; 40, 1205.
6. Curtis E., Moon R, D'Angelo S, Crozier S, Bishop N, Gopal-Kothandapani N, Kennedy S, Papageorgiou A, Fraser R, Gandhi S, Schoenmakers I, Prentice A, H Inskip, Godfrey K, Javaid M, Eastell R, Cooper C, and Harvey N, the MAVIDOS Trial Group. Pregnancy vitamin d supplementation and childhood bone mass at age 4 years: findings from the maternal vitamin d osteoporosis study (MAVIDOS) Randomized Controlled Trial. *JBMR Plus.* 2022; Jun 11;6(7):e10651.
7. Institute of Medicine (US) Committee to Review Dietary Reference Intakes for Vitamin D and Calcium; Editors: A Catharine Ross, Christine L Taylor, Ann L Yaktine, and Heather B Del Valle. 260-262. Disponible en National Academic Press (NIH-National Library of Medicine).
8. Holick M, Binkley N, Bischoff-Ferrari H, Gordon C, Hanley D, Heaney R, Murad M, Weaver CM. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96: 1911-1930.
9. Al-Zohily B, Al-Menhali A, Gariballa S, Haq A, Shah I. Epimers of Vitamin D: A Review. *Int J Mol Sci.* 2020 Jan 11; 21 (2): 470.
10. Munns C, Shaw N, Kiely M, Specker B, Thacher T, Ozono K, Michigami T, Tiosano T, Mughal M, Makkittie O, Ramos-Abad L, Ward L, DiMeglio L, Atapattu N, Cassinelli H, Braegger C, Pettifor J, Seth A, Wasagu Idris H, Bhatia V, Fu J, Goldberg G, Säwendahl L, Khadgawat R, Pludowski P, Maddock J, Hyppönen E, Oduwole A, Frew E, Aguiar M, Tulchinsky T, Butler G, Högl W. Global Consensus Recommendations on Prevention and Management of Nutritional Rickets *J Clin Endocrinol Metab* 2016; 101 (2): 394-415.
11. Haffner D, Leifheit-Nestler M, Grund A, Schnabel D. Rickets guidance: part I- diagnostic workup. *Pediatr Nephrol;* 2022 Sep; 37 (9): 2013-2036.
12. Haffner D, Leifheit-Nestler M, Grund A, Schnabel D. Rickets guidance part II- management. *Pediatr Nephrol;* 2022 Oct; 37 (10): 2289-2302.
13. Levine M. Diagnosis and management of Vitamin D Dependant Rickets. *Front Pediatr* 2022 Jun 12; 8:315. doi: 10.3389/fped.2020.00315. eCollection 2020.
14. Raitzen, J, Lear L, Javaid M, Shaw N, Ebell P, Nguyen H, Rodda C, Thummel K, Thacher T, Hakonarson H, Levine M. CYP 3A4 mutation causes vitamin D Dependent rickets type 3. *J Clin Invest* 2018; 129 (2): 1913-1920.

15. Tiosano D, Abrams SA, Weisman Y. Lessons Learned from Hereditary 1,25-Dihydroxyvitamin D-Resistant Rickets Patients on Vitamin D Functions. *J Nutr*. 2021; Mar 11; 151 (3): 473-481.
16. Hollis B, Wagner CL, Howard C, Ebeling M, Shary J R, Smith P G, Taylor S N, Morella K, Lawrence R, Hulsey T. Maternal vs infant vitamin D supplementation during lactation; a randomized controlled trial. *Pediatrics* 2015; 136 (4): 625-634.
17. R D Lewis, E M Laing, K M Hill Gallant, D B Hall, G P McCabe, D B Hausman, B R Martin, S J Warden, M Peacock, C M Weaver. A randomized trial of vitamin D₃ supplementation in children: dose-response effects on vitamin D metabolites and calcium absorption. *J Clin Endocrinol Metab* 2013; 98 (12): 4816-25.
18. Roizen J, Levine M, Vitamin D Therapy and the Era of Precision Medicine. *J Clin Endocrinol Metab* 2020; 105(3) e891-893.
19. Liu T, Wang E, Li Q, Li L. High prevalence of vitamin D insufficiency in Chinese children upper limb fractures. *Genes Dis* 2019 Jun 22; 7 (3): 408-413.
20. Karpinsky M, Gallika A, Millewski R et al: Association between Vitamin D receptor polymorphism, and serum vitamin D levels in children with low energy fractures. *J Am Coll Nutr* 2017; 36 (1): 64-71.
21. Anderson LN, Heong SW, Chen Y, Thorpe KE, Adeli K, Howard A, Sochett E, Birken CS, Parkin PC, Maguire JL; TARGET Kids Collaboration. Vitamin D and fracture risk in early childhood: a case control study. *Am J Epidemiol* 2017; 1255-62.
22. Minkowitz B, Cerome B, Poletick E, Nguyen J, Formoso N, Luxenberg S, Lee B, Lane J; Morris-Essex Pediatric Bone Health Group. Low vitamin D levels with needs for surgical corrections of pediatric fractures. *J Pediatr Orthop* 2017; 37 (1) :23-29.
23. Calvo, MS, Whiting SJ, Survey of current vitamin food fortification practices in the United States and Canada. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2023; 136: 211-13.
24. Clarck E, Tobias J, Ness A. Association between bone density and fractures in children: a systematic review and meta-analysis. *Pediatrics* 2006; 117 (2): e291-7.
25. Anderson Berry A, Thoene M, Wagner J, Lyden E, Jones G, Kaufmann M, Van Ormer M, Hanson C. Randomized trial of two doses of vitamin D₃ in premature infant < 32 weeks: dose impact on achieving desired serum 25 (OH)D₃ in NICU population. *PLoS One* 2017; 12(10) e0185950.
26. Natarajan CK, Sankar MJ, Agarwal R, Tejo Pratap O, Jain V, Gupta N, Gupta A K, Deorari A K, Paul V, Sreenivas V. Trial of daily vitamin D supplementation in preterm infants. *Pediatrics* 2014; 133 (3): e628-634.
27. Gallo S, Hazell T K, Vanstone C, Agellon S, Jones G, L'Abbé M, Rodd C, Weiler H. Vitamin D supplementation in breastfed infants from Montreal, Canada: 25 hydroxyvitamin D and bone health effect of a follow up study at 3 years of age. *Osteoporosis Int* 2011; 27 (8) 2459-66.
28. Winzenberg T, Powell S, Shaw KA, Jones G. Effects of vitamin D supplementation on bone density in healthy children: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2011 Jan 25; 342: c7254.
29. Laing EM, Lewis RD. New Concepts in Vitamin D requirements for Children and adolescents: A Controversy Revised. *Front Horm Res*. 2018; 50: 42-65.
30. Bouillon R, Marcocci C, Carmeliet G, Bikle D, White JH, Dawson-Hughes

- B, Lips P, Munns CF, Lazaretti-Castro M, Giustina A, Bilezikian J. Skeletal and Extraskelatal Actions of Vitamin D: Current Evidence and Outstanding Questions. *Endocr Rev.* 2019 Aug 1; 40 (4): 1109-1151
31. Bishop E, Ismailova A, Dimeloe SK, Hewison M, White JH. Vitamin D and immune regulation: antibacterial, antiviral, anti-inflammatory. *JBM Plus.* 2020 Aug 22;5 (1): e10405.
 32. Jolliffe DA, Camargo CA Jr, Sluyter JD, Aglipay M, Aloia JF. Vitamin D supplementation to prevent acute respiratory infections: a systematic review and meta-analysis of aggregate data from randomised controlled trials. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2021; 9 (5): 276-292.
 33. Lips P. Vitamin D to prevent acute respiratory infections. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2021; 9 (5): 249-251
 34. Reinehr T, de Sousa G, Alexy U, Kersting M, Andler W: Vitamin D status and parathyroid hormone in obese children before and after weight loss. *Eur J Endocrinol* 2007; 157: 225-232.
 35. Kelly A, Brooks LJ, Dougherty S, Carroll, DC, Zemel BS: A cross sectional study of vitamin D and insulin resistance in children. *Arch Dis Child* 2010; 96: 447-452.
 36. El-Fakhri N, McDevitt H, Shaikh MG, Halsey C, Ahmed SF. Vitamin D and Its Effects on Glucose Homeostasis, Cardiovascular Function and Immune Function. *Horm Res Paediatr.* 2014;81(6):363-78.
 37. Hauger H, Pilmann Laursen L, Ritz C, Mølgaard C, Vendelbo Lind M, Trab Damsgaard C. Effects of vitamin D supplementation on cardiometabolic outcomes in children and adolescents: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur J Nutr* 2020 Apr; 59 (3): 873-884.
 38. Yu J, Sharma P, Girgis CM, Gunton JE. Vitamin D and Beta Cells in Type 1 Diabetes: A Systematic Review. *Int J Mol Sci.* 2022 Nov 20; 23 (22): 14434.
 39. Silvis K, Aronsson C, Liu X, Uusitalo U, Yang J, Tamura R, Lernmark A, Rewers M, Hagopian W, Xiong She J, Simell O, Toppari J, Ziegler A, Beena Akolkar A, Krischer J, Virtanen S, Jill M Norris J; TEDDY Study Group. Maternal dietary supplement use and development of islet autoimmunity in the offspring: TEDDY study. *Pediatr Diabetes* 2019 Feb; 20 (1): 86-92.
 40. Manousaki D, Harroud A, Mitchell RE, Ross S, Forgetta V, Timpson NJ, Smith GD, Polychronakos C, Richards JB. Vitamin D levels and risk of type 1 diabetes: A Mendelian randomization study. *PLoS Med.* 2021 Feb 25; 18 (2): e1003536.
 41. Maretzke F, Bechthold A, Egert S, Ernst JB, Melo van Lent D, Pilz S, Reichrath J, Stangl GI, Stehle P, Volkert D, Wagner M, Waizenegger J, Zittermann A, Linseisen J. Role of Vitamin D in Preventing and Treating Selected Extraskelatal Diseases-An Umbrella Review. *Nutrients.* 2020 Mar 31; 12 (4): 969.
 42. Panfili FM, Roversi M, D'Argenio P, Rossi P, Cappa M, Fintini D. Possible role of vitamin D in Covid-19 infection in pediatric population. *J Endocrinol Invest.* 2021 Jan; 44 (1): 27-35
 43. D'Avolio A, Avataneo V, Manca A, Cusato J, De Nicolò A, Lucchini R, Keller F, Cantù M. 25-Hydroxyvitamin D Concentrations Are Lower in Patients with Positive PCR for SARS-CoV-2. *Nutrients.* 2020 May 9; 12 (5): 1359.
 44. Bae JH, Choe HJ, Holick MF, Lim S. Association of vitamin D status with COVID-19 and its severity : Vitamin

- D and COVID-19: a narrative review
Rev Endocr Metab Disord. 2022 Jun; 23 (3): 579-599.
45. Marino R, Misra M. Extra-Skeletal Effects of Vitamin D. *Nutrients.* 2019 Jun 27; 11 (7): 1460.
46. Ebeling PR, Adler RA, Jones G, Liberman UA, Mazziotti G, Minisola S, Munns CF, Napoli N, Pittas AG, Giustina A, Bilezikian JP, Rizzoli R. Therapeutics of Vitamin D. *Eur J Endocrinol.* 2018 Oct 12; 179 (5): R239-R259.
47. Giustina A, Bouillon R, Binkley N, Sempos C, Adler RA, Bollerslev J, Dawson-Hughes B, Ebeling PR, Feldman D, Heijboer A, Jones G, Kovacs CS, Lazaretti-Castro M, Lips P, Marocci C, Minisola S, Napoli N, Rizzoli R, Scragg R, White JH, Formenti AM, Bilezikian JP. Controversies in Vitamin D: A Statement From the Third International Conference. *JBMR Plus.* 2020 Nov 10; 4(12): e10417.

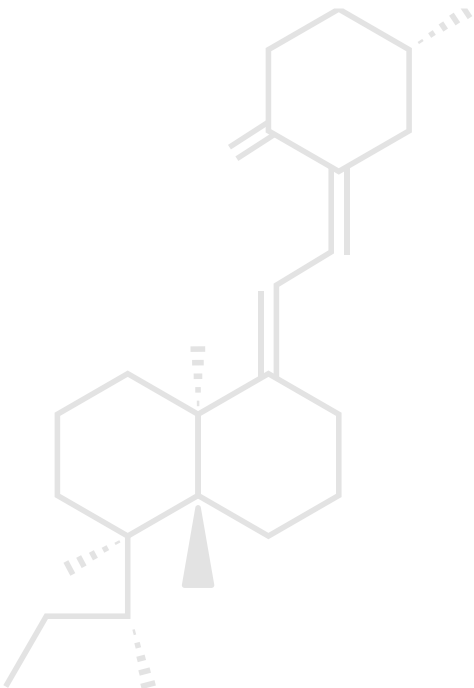




24. VITAMINA D Y ENVEJECIMIENTO

Carlos Alberto Cano Gutiérrez

Sandra Milena Caicedo Correa



*Carlos Alberto Cano Gutiérrez
Sandra Milena Caicedo Correa*

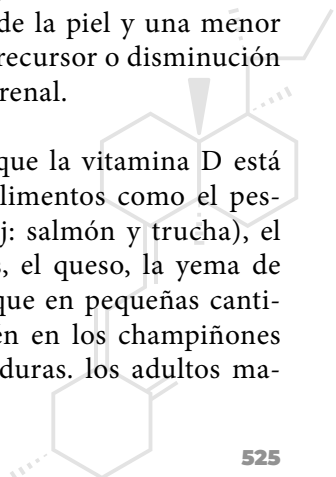
El envejecimiento poblacional, por múltiples razones, ha generado que la expectativa de vida vaya en aumento en casi todos los países del mundo, esto ha llevado a un particular interés en identificar factores que influyan en el proceso de envejecimiento humano y cómo poder intervenir en ellos para mantener o mejorar la calidad de vida durante esta etapa. Todo lo anterior hace que la vitamina D sea cada vez más estudiada en este grupo poblacional.

Es sabido que la vitamina D se ha relacionado históricamente con la salud ósea. Esta molécula se define clásicamente como una hormona esteroide, ya que comparte con los esteroides la molécula progenitora común (ciclopentanoperhidrofenantreno). Se sintetiza como molécula precursora en la piel expuesta a suficientes rayos ultra violeta y se transforma en el compuesto biológicamente activo mediante dos hidroxilaciones enzimáticas en el

hígado y los riñones (25- y 1- α -hidroxilasa, respectivamente).

La deficiencia de vitamina D es un problema mundial que afecta a personas de todas las edades debido a varios factores que influyen desde el origen étnico y el color de la piel hasta la latitud, los hábitos y el estilo de vida, incluido el tiempo de exposición solar, el sexo y la edad. Los adultos mayores por diferentes situaciones como dependencia funcional, miedo a desarrollar cáncer de piel, ausencia de cuidador, institucionalización o trastornos del afecto; tienen menor exposición solar, la cual se asocia con niveles bajos de actividad al aire libre, sumado a presentar síntesis reducida, debido a modificaciones atróficas de la piel y una menor cantidad de precursor o disminución de la función renal.

Es conocido que la vitamina D está presente en alimentos como el pescado graso (ej: salmón y trucha), el hígado de res, el queso, la yema de huevo, y aunque en pequeñas cantidades, también en los champiñones y algunas verduras. los adultos ma-



yores suelen tener una dieta menos variada, con un contenido más bajo de vitamina D.

Importancia de la vitamina D en el envejecimiento

La hipovitaminosis D es muy prevalente en los adultos mayores, pero se acompaña de otras deficiencias relacionadas con la edad (hormonales) o enfermedades; lo que empeora el impacto y la severidad. Mencionaremos algunas de las condiciones clínicas en las cuales la vitamina D juega un papel importante.

1. La Vitamina D y las infecciones

Se sabe que este nutriente ejerce un efecto muy relevante sobre la respuesta inmune y puede considerarse una herramienta para combatir la inmunosenescencia y la oxi-inflamación. En general, la deficiencia de vitamina D se asocia con un mayor riesgo de infecciones y enfermedades autoinmunes, lo que implica una actividad biológica disfuncional del Receptor específico de Vitamina D (VDR), que se expresa en un número relevante de los linfocitos.

La mayoría de las células inmunitarias, incluidas las células T y B, las células dendríticas, los macrófagos y los monocitos, expresan VDR y responden a la vitamina D con modulaciones afinadas en la señalización celular, la activación de vías y la producción

de moléculas, con consecuencias significativas en la respuesta del sistema inmunológico (1).

La vitamina D puede mantener la integridad de la barrera inmunológica e inducir un conjunto de genes que codifican proteínas antimicrobianas (AMP), como catelicidina, defensinas, hepcidina y péptidos de neutrófilos, que se comportan como antibióticos contra varios tipos de patógenos (1).

El eje entre la vitamina D y la catelicidina es el más estudiado entre las señales dependientes de VDR involucradas en infecciones y formación de auto fagosomas; este último desempeña un papel fundamental en la eliminación de microorganismos y la resolución de infecciones.

Existen múltiples estudios clínicos sobre tuberculosis, sepsis, infecciones virales, peritonitis y neumonía, y evidencia que después de la suplementación con vitamina D, la catelicidina sérica aumenta y se correlaciona con mejores resultados clínicos (2,3).

La evidencia en monocitos/macrófagos humanos muestra que la activación de la señalización de vitamina D, desencadenada por el Receptor Tipo *Toll* (TLR) 2/1 o TLR8, conduce a un aumento en la respuesta antimicrobiana, la autofagia, la expresión de péptidos antimicro-

bianos y la fusión de fagosoma-lisoma, en asociación con un aumento de IFN γ , que probablemente se requiere para fortalecer la actividad antibacteriana, junto con IL-12 e IL-18 (4). Mientras que las citoquinas inflamatorias como TNF- α e IL-1 β son muy importantes dentro de la actividad antibacteriana mediada por vitamina D durante la defensa del huésped, las alteraciones en el eje vitamina D-catelicidina, que conducen a una disminución de esta, un exceso de catelicidina, dan como resultado una sobreinflamación, y participa en el proceso patológico de enfermedades inflamatorias crónicas.

2. La Vitamina D y la inflamación, la senescencia celular y la disfunción mitocondrial en el envejecimiento

Un nivel adecuado de vitamina D contrarresta la inflamación con efectos multinivel, es decir, inhibiendo la expresión y señalización de TLR2, 4 y 9, reduciendo la producción de citoquinas como TNF- α , IL-6, IL-23 y IL-1, y reprimiendo la actividad de las células T que reclutan quimiocinas (5).

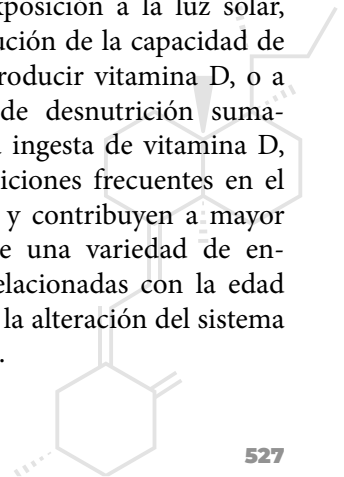
Los principales efectos inhibitorios son sobre la proliferación de células T CD4+ y CD8+, en particular las células T auxiliares 1 (Th1).

La disminución inducida por la vitamina D del subconjunto de células proinflamatorias Th17, la supresión

de la maduración de células dendríticas, de los monocitos y la capacidad disminuida para presentar antígenos, ocurren junto con la mejora de Treg y un aumento en las citoquinas antiinflamatorias como IL-4, IL-5, IL-10 y CCL2. En conjunto, se supone que estos procesos son los principales mecanismos subyacentes a la expansión del subconjunto protolerogénico Th2, que, a su vez, es capaz de mitigar los trastornos inflamatorios y autoinmunes (5).

En los linfocitos, se ha documentado que la vitamina D inhibe la IL-6, un factor crítico en la estimulación del subconjunto de células Th17, que desempeña un papel fundamental en las reacciones autoinmunes.

La IL-10 es la citocina antiinflamatoria conocida por tener un importante papel en el control de la inflamación y el estrés antigénico, convirtiéndose en un mecanismo de defensa molecular en los ancianos. Es por lo anterior que niveles bajos o deficientes de vitamina D, que podrían ser consecuencia de una escasa exposición a la luz solar, o a la disminución de la capacidad de la piel para producir vitamina D, o a la presencia de desnutrición sumado a una baja ingesta de vitamina D, que son condiciones frecuentes en el adulto mayor y contribuyen a mayor prevalencia de una variedad de enfermedades relacionadas con la edad asociadas con la alteración del sistema inmunológico.



Además del efecto sobre el sistema inmune, la deficiencia de vitamina D aumenta la senescencia endotelial, lo que contribuye a la disfunción vascular y la aterosclerosis, ambos procesos aumentan en prevalencia con el envejecimiento, este efecto está innegablemente relacionado con la acción antiinflamatoria de la vitamina D, ya que la inflamación es un desencadenante reconocido desde el inicio, la progresión y la formación de placas y trombos de la aterosclerosis. Sin embargo, la reducción de la absorción de colesterol por parte de los macrófagos inducida por la vitamina D y a su vez, la supresión de la formación de células espumosas, emerge como un evento clave.

La hipovitaminosis D está relacionada con el aumento de la senescencia celular y el envejecimiento arterial, caracterizado por las disfunciones típicas como una pérdida gradual de la contractilidad de las células del músculo liso vascular y un aumento de la permeabilidad arterial y del grosor de la íntima.

Otro aspecto importante es la regulación de la función mitocondrial. La deficiencia de vitamina D se asocia con trastornos de la función mitocondrial, como la desregulación de la cadena respiratoria, con la regulación disminuida del ARNm y las proteínas involucradas en la respiración mitocondrial, la inhibición de la Sirtuina (SIRT) 1, que desempeña un papel fundamental en la biogénesis mitocondrial a través de PGC-1 α , evidenciada en el retraso del envejecimiento cerebral (6).

3. La vitamina D y su relación con funcionamiento del músculo esquelético y del corazón

La vitamina D tiene una función protectora sobre el músculo esquelético, puede interferir directamente y contrarrestar las vías intracelulares que median la atrofia tisular, como el protooncógeno tirosina-proteína quinasa Src/quinasas 1 y 2 reguladas por señales extracelulares (ERK1/2)/Akt/forhead box O3 (FOXO3), un cascada de señalización, que tras la activación, regula al alza marcadores atroficos como Atrogin-1 y MuRF1 (7).

Una ingesta adecuada de vitamina D puede retrasar los procesos aberrantes asociados con el envejecimiento y las enfermedades relacionadas con la edad, restaurando esencialmente la función mitocondrial y contrarrestando el envejecimiento oxi-inflamatorio. En los miocitos, la vitamina D puede limitar o incluso neutralizar el estrés oxidativo y la generación de ROS, y la acumulación y expresión de moléculas basuras como el receptor AGE/AGE (RAGE), y la resistencia a la I y la miosteatosis inducidas por una dieta rica en grasas(8).

Algunos estudios experimentales en humanos han demostrado que la vitamina D es un antioxidante eficaz, a través de la activación de la vía antioxidante Nrf2-Keap1 (la principal defensa inducible contra el estrés oxidativo), mostrando que a su vez influye en el

papel de la vitamina E para reducir el estrés oxidativo inducido por zinc en el sistema nervioso central (9).

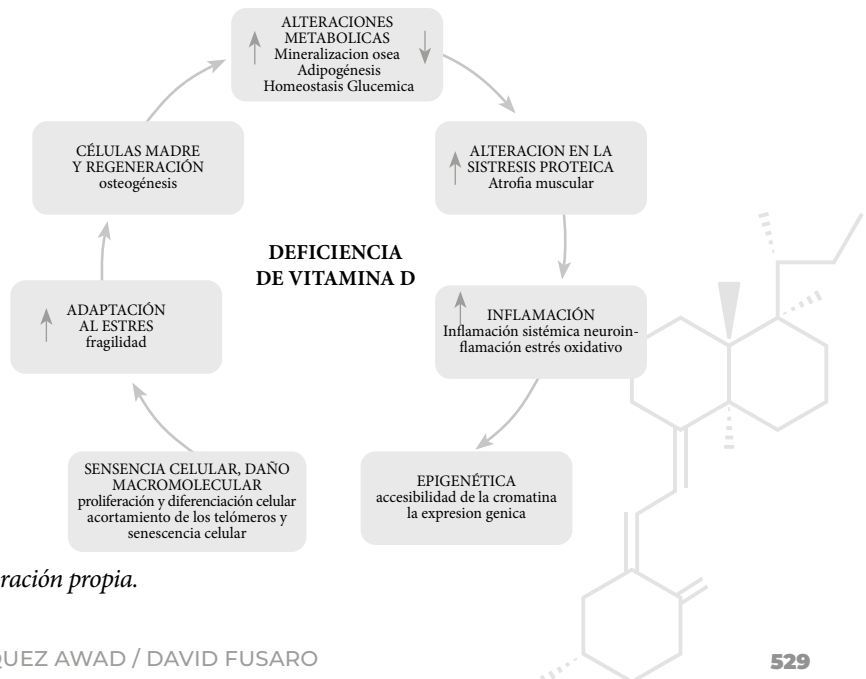
De interés, en los miocitos esqueléticos, los efectos anti-envejecimiento de la vitamina D están asociados con la inhibición de NF-κB, donde se fusionan diferentes caminos de oxi-inflamación/envejecimiento (10).

Hasta el momento, dada la evidencia sobre el papel de la vitamina D en la regulación del metabolismo de los miocitos/función mitocondrial/generación de ROS, la deficiencia de vitamina D (por debajo de 25 nmol/l) es de gran interés, particularmente en los ancianos, ya que esta condición es común entre los ancianos que viven en la

comunidad, y muy común entre ancianos institucionalizados (11).

Debemos resaltar que es innegable que la hipovitaminosis D aumenta el envejecimiento y la senescencia, una sobrecorrección del estado de la vitamina D puede tener un impacto negativo en el metabolismo de las células del músculo esquelético, de manera similar a una sobredosis de antioxidantes. Numerosas investigaciones, de hecho, han informado sobre los posibles efectos nocivos de la excesiva suplementación con antioxidantes, especialmente en la formación de fibras musculares de regeneración muscular, la homeostasis metabólica y la biogénesis mitocondrial (12) en la gráfica número uno, se resumen hallazgos más relevantes en la deficiencia de vitamina D.

Gráfica 1.
Alteraciones asociadas al déficit de vitamina D.



Fuente: Elaboración propia.

4. Papel de la vitamina D en el sistema del músculo esquelético

El papel de la vitamina D para mantener o mejorar la fuerza y la función muscular, el rendimiento físico y preservar la independencia en las personas mayores se ha estudiado ampliamente (12).

De hecho, algunos estudios, utilizando ensayos inmunohistoquímicos específicos y sensibles, mostraron que el receptor de vitamina D era indetectable en el músculo esquelético, cardíaco y liso, lo que sugiere una participación indirecta de la hormona en los músculos mismos (13). Por otro lado, estudios posteriores revelaron que Receptor de Vitamina D (VDR) puede localizarse en el núcleo de las líneas de células musculares humanas, los mioblastos y músculo esquelético adulto. Además, ya se ha identificado que la expresión de VDR cambia a lo largo de la vida, se expresa más en las células satélite que en las fibras musculares maduras y se expresa menos con el aumento de la edad. Esto sugeriría un papel clave de la vitamina D en el desarrollo muscular en etapas tempranas, pero un papel menos importante en la fisiología muscular en la edad avanzada (14).

Entre los mecanismos biológicos por los cuales la vitamina D podría regular la función del músculo esquelético se sabe que hay efectos genómicos a través de la interacción entre la vitamina

D, VDR y receptores nucleares específicos que influyen en la transcripción génica y efectos no genómicos descritos por la interacción entre la vitamina D y sus receptores no nucleares, activando la transducción de señales intracelulares por otras vías complejas. Además, el papel biológico directo de la forma activa de vitamina D en la regulación de los genes y las vías de señalización que afectan la homeostasis del calcio y el fosfato, la proliferación y la diferenciación de las células musculares (13). La vitamina D induce la proliferación celular a través de la regulación positiva de la folistatina y el factor de crecimiento similar a la insulina 2. La vitamina D también participa en el transporte de calcio y fosfato a través de las membranas celulares y en el metabolismo de los fosfolípidos. Además, suprime la expresión de miostatina, un regulador negativo del músculo, previniendo la degeneración muscular y mejorando los filamentos contráctiles y la fuerza muscular.

La vitamina D afecta el diámetro y la cantidad de células musculares de tipo II, en particular de tipo IIA, que inducen una velocidad de contracción muscular rápida y son cruciales para actividades anaeróbicas de intensidad máxima de corta duración. Knutsen demostró que la suplementación con vitamina D aumenta el número y el diámetro de las fibras tipo II al inducir la síntesis de proteínas musculares y la miogénesis con

el consiguiente aumento de la fuerza muscular y un mejor rendimiento neuromuscular (15).

5. Sarcopenia y fragilidad

La sarcopenia es una condición clínica relacionada con la edad que se caracteriza por la pérdida progresiva de la masa muscular esquelética con una reducción de la fuerza muscular y el rendimiento físico (16). Es un poderoso factor de riesgo de eventos adversos, como lo es el *delirium*, dependencia funcional, institucionalización y muerte (16). Hoy en día, la prevalencia de la sarcopenia está aumentando, probablemente relacionada también con una mayor expectativa de vida en los países desarrollados. En un estudio italiano multicéntrico, publicado en 2017, la sarcopenia que fue diagnosticada según los criterios del (EWGSOP1), ha alcanzado el 36,4 % en la población geriátrica hospitalizada, siendo más frecuente entre los varones (17)

En la población de mayor edad, la deficiencia de vitamina D es común y generalizada en todo el mundo, por diferentes causas ya mencionadas previamente en este capítulo. La vitamina D se une al receptor VDR (Receptor de Vitamina D) en las fibras musculares y aumenta su tamaño, mejorando la fuerza muscular y el rendimiento físico.

Durante el proceso de envejecimiento, el número de receptores VDR en el tejido muscular se reduce progre-

sivamente, con una menor respuesta funcional a la vitamina D, con la consiguiente pérdida de masa muscular y fuerza muscular (18).

Un estudio prospectivo publicado en 2017 ha demostrado que los niveles bajos de vitamina D circulante están asociados con una pérdida acelerada de fuerza muscular (medida como fuerza de prensión manual) en hombres ≥ 85 años; por el contrario, no se han encontrado diferencias significativas en el rendimiento físico, evaluado por TUG, a lo largo del tiempo (19). Además de la sarcopenia, los estudios observacionales sugieren que las personas mayores con deficiencia de vitamina D tienen un mayor riesgo de otros resultados importantes, como fragilidad y caídas. En general, los estudios observacionales respaldan un vínculo biológico entre un nivel bajo de vitamina D y la disminución de la masa muscular y la calidad muscular relacionada con la edad, lo que sugiere que la suplementación con vitamina D podría representar una forma eficaz de prevenir y tratar la sarcopenia, la fragilidad y sus efectos clínicos.

La prevención de la fragilidad al suplementar deficiencia de vitamina D es controversial y existen discrepancias en algunos artículos, posiblemente por la diferencia metodológicas entre estos estudios. El ensayo STURDY con 687 participantes mostró que la suplementación con altas dosis de vitamina D no previno la fragilidad (20).

6. Vitamina D y cognición

La vitamina D puede ejercer su efecto sobre la neurocognición a través de varios mecanismos, como la inducción de la neuroprotección, la modulación del estrés oxidativo, la regulación de la homeostasis del calcio y la inhibición de los procesos inflamatorios.

Las enzimas involucradas en la biosíntesis y el metabolismo de la vitamina D, así como el receptor de la vitamina D, se expresan ampliamente en el adulto. Se ha detectado una amplia presencia del receptor de vitamina D en la corteza, la amígdala, el tálamo y el hipocampo. En la sustancia negra se expresa fuertemente 1- α -hidroxilasa. Las neuronas y la microglía sintetizan vitamina D, que actúa localmente de forma paracrina/autocrina, regulando la diferenciación, proliferación y supervivencia en estas células. También se ha identificado el papel para vitamina D en el desarrollo del cerebro y la plasticidad sináptica.

Vitamina D ayuda a la función cerebral, contribuyendo a la fisiología de la transmisión y la conectividad dentro de muchos circuitos neuronales involucrados en la cognición y el comportamiento locomotor y emocional dependiente de la dopamina. La dopamina se produce en la sustancia negra y en el área tegmental ventral, que se proyecta, respectivamente, al estriado dorsal (circuito nigroestriatal) y al núcleo *accumbens* y la corteza prefrontal.

El circuito nigroestriatal está involucrado en la función motora, mientras que el circuito del área tegmental ventral-núcleo *accumbens*-corteza prefrontal regula la motivación y la recompensa. La sobreexpresión de receptor de vitamina D en el estriado de ratones se ha relacionado con una mayor motivación para la actividad física. Además, se ha descubierto que la vitamina D restaura indirectamente los circuitos motores dopaminérgicos, debido a su acción neurotrófica. Finalmente, la presencia de receptor de vitamina D en las estructuras límbicas, incluido el hipocampo, la amígdala y la corteza prefrontal, sugirió que la vitamina D podría estar asociada con la regulación del estado de ánimo y el comportamiento emocional. Además, se ha documentado una influencia de vitamina D en la producción de serotonina. Los efectos de esta en la neurocognición se basan en varios mecanismos, incluida la inducción de neuroprotección, la modulación del estrés oxidativo, la regulación de la homeostasis del calcio y la supresión de la inflamación. El receptor de la vitamina D y 1- α -hidroxilasas se expresan en gran medida en el hipocampo y la corteza, que son áreas cerebrales vitales para la función cognitiva, como la planificación compleja, el procesamiento y la formación de nuevos recuerdos. La vitamina D también afecta la producción de varios neurotransmisores, como la acetilcolina, la dopamina y la serotonina.

Finalmente, Vitamina D influye indirectamente en la neurocognición por su acción sobre la vascularización.

Enfermedad de Alzheimer

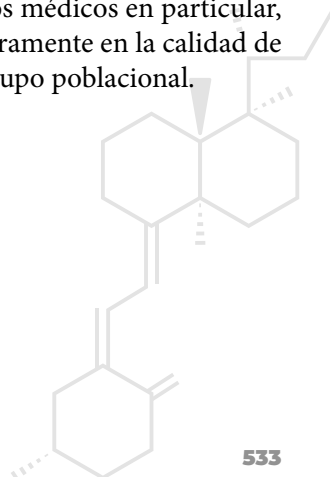
Múltiples líneas de evidencia respaldan una asociación entre niveles bajos de vitamina D en suero y deterioro cognitivo, especialmente en personas de edad avanzada (21). El mecanismo biológico que explica este vínculo implica el papel de esta vitamina en el procesamiento y eliminación de β amiloide, cuyo depósito se sabe que causa y desencadena la Enfermedad de Alzheimer. Sin embargo, los estudios que abordan la asociación entre el deterioro de la función cognitiva y la deficiencia de vitamina D tienen limitaciones. Una de ellas es la unificación en las baterías usadas para evaluar la función cognitiva. En segundo lugar, el tipo de metodología utilizada en los estudios.

Existe mucha discrepancia entre los niveles de vitamina D bajos y la enfermedad de Alzheimer. Cinco estudios de intervención no han informado ningún impacto de la suplementación con vitamina D en el desarrollo de la

Enfermedad de Alzheimer (EA), mientras que un estudio de intervención demostró un impacto de la combinación de vitamina D y memantina (22), un fármaco ampliamente utilizado en el tratamiento de la EA, en la mejora de la cognición, en comparación con la memantina sola.

En general, no se puede afirmar que los niveles bajos de Vitamina D puedan representar un factor de riesgo para la EA. Además, no se dispone de evidencia clara sobre su papel potencial como un biomarcador útil (21) para predecir el desarrollo de la enfermedad.

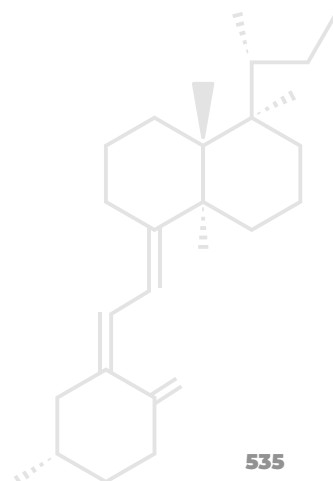
Como hemos podido ver en esta corta pero muy específica revisión, la vitamina D juega un papel relevante en las personas adultas mayores y en el propio proceso de envejecimiento. Estamos seguros que con nuevos estudios que están en curso y con más claras evidencias, podremos ubicarla en el contexto que realmente se merece y ante esta realidad tendremos cada día más claridad en incluirla dentro del conocimiento del personal de salud en general y de los médicos en particular, incidiendo claramente en la calidad de vida de este grupo poblacional.

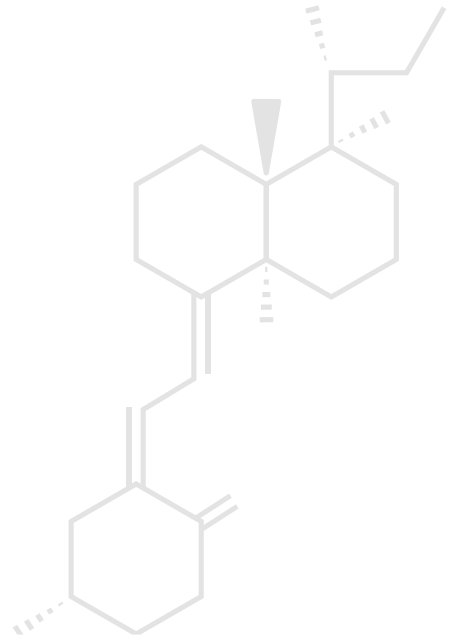


Referencias

1. Martens PJ, Gysemans C, Verstuyf A, Mathieu C. Vitamin d's effect on immune function. *VoNutrients*. 2020;12(5):1248. doi: 10.3390/nu12051248
2. Bartley J, Garrett J, Camargo CA, Scragg R, Vandal A, Sisk R, et al. Vitamin D3 supplementation in adults with bronchiectasis: A pilot study. *Chron Respir Dis*. 2018 Nov 1;15(4):384–92.
3. Rekha RS, Mily A, Sultana T, Haq A, Ahmed S, Mostafa Kamal SM, et al. Immune responses in the treatment of drug-sensitive pulmonary tuberculosis with phenylbutyrate and vitamin D 3 as host directed therapy. *BMC Infect Dis*. 2018 Jul 4;18(1):303. doi: 10.1186/s12879-018-3203-9.
4. Mily A, Sultana Rekha R, Mostafa Kamal SM, Akhtar E, Sarker P, Rahim Z, et al. Oral intake of phenylbutyrate with or without vitamin D 3 upregulates the cathelicidin LL-37 in human macrophages: a dose finding study for treatment of tuberculosis. *BMC Pulm Med*. 2013 Apr 16;13:23. doi: 10.1186/1471-2466-13-23.
5. Korf H, Wenes M, Stijlemans B, Taikiishi T, Robert S, Miani M, et al. 1,25-Dihydroxyvitamin D3 curtails the inflammatory and T cell stimulatory capacity of macrophages through an IL-10-dependent mechanism. *Immunobiology*. 2012 Dec;217(12):1292–300. doi: 10.1016/j.imbio.2012.07.018.
6. Fantini C, Corinaldesi C, Lenzi A, Migliaccio S, Crescioli C. Vitamin D as a Shield against Aging.. *Int J Mol Sci*. 2023 Feb 25;24(5):4546. doi: 10.3390/ijms24054546.
7. Dzik KP, Kaczor JJ. Mechanisms of vitamin D on skeletal muscle function: oxidative stress, energy metabolism and anabolic state. *Eur J Appl Physiol*. 2019 Apr;119(4):825-839. doi: 10.1007/s00421-019-04104-x.
8. Bouillon R, Verstuyf A. Vitamin D, mitochondria, and muscle. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013 Mar;98(3):961-3. doi: 10.1210/jc.2013-1352.
9. Tanaka M, Tokunaga K, Komaba H, Itoh K, Matsushita K, Watanabe H, et al. Vitamin D Receptor Activator Reduces Oxidative Stress in Hemodialysis Patients with Secondary Hyperparathyroidism. *Ther Apher Dial*. 2011 Apr;15(2):161–8. doi: 10.1111/j.1744-9987.2010.00890.x.
10. Di Luigi L, Sottili M, Antinozzi C, Vannelli GB arbara, Romanelli F, Riccieri V, et al. The vitamin D receptor agonist BXL-01-0029 as a potential new pharmacological tool for the treatment of inflammatory myopathies. *PLoS One*. 2013;8(10):e77745.
11. Mosekilde L. Vitamin D and the elderly. Vol. 62, *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2005;62(3):265–81. doi: 10.1111/j.1365-2265.2005.02226.x.
12. Dzik KP, Kaczor JJ. Mechanisms of vitamin D on skeletal muscle function: oxidative stress, energy metabolism and anabolic state. *Eur J Appl Physiol*. 2019 Apr;119(4):825-839. doi: 10.1007/s00421-019-04104-x.
13. Wang Y, DeLuca HF. Is the vitamin D receptor found in muscle? *Endocrinology*. 2011 Feb;152(2):354–63. doi: 10.1210/en.2010-1109.
14. Remelli F, Vitali A, Zurlo A, Volpato S. Vitamin D deficiency and sarcopenia in older persons. *Nutrients*. 2019 Nov 21;11(12):2861. doi: 10.3390/nu11122861.
15. Knutsen KV, Brekke M, Gjelstad S, Lagerløv P. Vitamin D status in patients with musculoskeletal pain, fatigue and headache: A cross-sectional descriptive study in a multi-ethnic general practice in Norway. *Scand J Prim Health Care*. 2010 Sep;28(3):166–71.

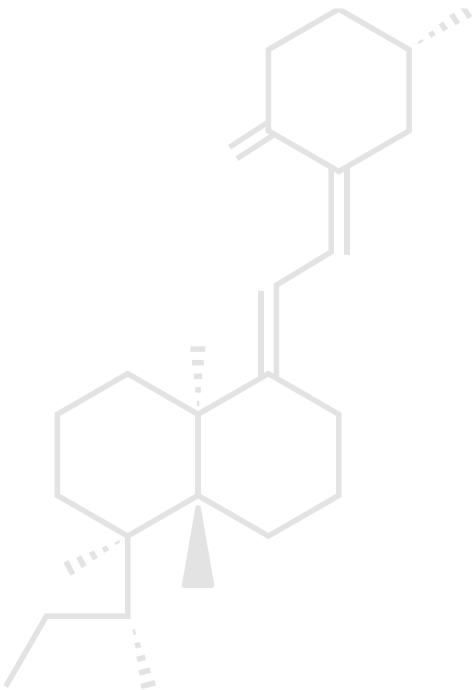
16. Cruz-Jentoft AJ, Bahat G, Bauer J, Boirie Y, Bruyère O, Cederholm T, et al. Sarcopenia: Revised European consensus on definition and diagnosis. *Age Ageing*. 2019;48(1):16–31.
17. Bianchi L, Abete P, Bellelli G, Bo M, Cherubini A, Corica F, et al. Prevalence and Clinical Correlates of Sarcopenia, Identified According to the EWGSOP Definition and Diagnostic Algorithm, in Hospitalized Older People: The GLISTEN Study. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2017 Nov 1;72(11):1575–81. doi: 10.1093/gerona/glw343.
18. Campbell WW, Johnson CA, McCabe GP, Carnell NS. Dietary protein requirements of younger and older adults. *Am J Clin Nutr*. 2008 Nov 1;88(5):1322–9. doi: 10.3945/ajcn.2008.26072.
19. Latham NK, Anderson CS, Lee A, Bennett DA, Moseley A, Cameron ID. A Randomized, Controlled Trial of Quadriceps Resistance Exercise and Vitamin D in Frail Older People: The Frailty Interventions Trial in Elderly Subjects (FITNESS). *J Am Geriatr Soc*. 2003 Mar;51(3):291–9. doi: 10.1046/j.1532-5415.2003.51101.x.
20. Cai Y, Wanigatunga AA, Mitchell CM, Urbanek JK, Miller ER, Juraschek SP, et al. The effects of vitamin D supplementation on frailty in older adults at risk for falls. *BMC Geriatr*. 2022 Dec 1;22(1). doi: 10.1186/s12877-022-02888-w.
21. Bivona G, Gambino CM, Iacolino G, Ciaccio M. Vitamin D and the nervous system. *Neurol Res*. 2019 Sep;41(9):827–835. doi: 10.1080/01616412.2019.1622872.
22. Lemire P, Brangier A, Beaudenon M, Duval GT, Annweiler C. Cognitive changes under memantine according to vitamin D status in Alzheimer patients: An exposed/unexposed cohort pilot study. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2018 Jan 1;175:151–156. doi: 10.1016/j.jsbmb.2016.12.019.





25. VITAMINA D: FUTURO

Santiago Palacios



Santiago Palacios

Introducción

Desde principios de este siglo la Vitamina D (VD) está incluida en lo que denominamos complejo hormonal Vitamina D (1). Realmente no es una vitamina como tal, pues cumple todos los criterios para ser denominada hormona; circula por el torrente sanguíneo y actúa a través de receptores específicos.

En la actualidad la deficiencia de esta vitamina supone una pandemia mundial que afecta a más de la tercera parte de la población mundial (2).

La vitamina D es un nutriente fundamentalmente crítico que el cuerpo humano necesita para funcionar correctamente. Desempeña un papel importante en la salud musculoesquelética debido a su implicación en la regulación del calcio y el fósforo (3). Como hemos visto en otros capítulos, tener un bajo nivel de vitamina D en el cuerpo puede ser perjudicial para una amplia gama de funciones que se necesitan para mantener la salud, incluido

el riesgo de osteoporosis y fracturas por estrés, el riesgo de enfermedades cardiovasculares y algunos tipos de cáncer, y la disminución de la capacidad del sistema inmunitario.

La deficiencia de vitamina D es un problema de salud pública mundial, especialmente entre las personas mayores y los grupos étnicos minoritarios. Sin embargo, pocos países tienen una política específica de vitamina D para prevenir la deficiencia en las poblaciones. Finlandia lidera el camino, demostrando resultados impresionantes en la reducción de la deficiencia de vitamina D a nivel de la población a través de programas obligatorios de fortificación de alimentos. La colaboración entre la academia, el gobierno y la industria, incluidos países de diferentes latitudes, es esencial para identificar soluciones a largo plazo para el problema mundial de la deficiencia de vitamina D y para contestar las dudas que existen (4).

Este capítulo plantea puntos estratégicos de debate o de necesidades de futuro, en la que no solo deben implicarse los gobiernos y la sociedad en

general, sino el mundo científico y la industria farmacéutica, intentando de esta manera, contestar las preguntas y dudas que se suscitan (5,6).

Fortificación de alimentos con Vitamina D

La fortificación de alimentos con vitamina D parece ser la forma más adecuada de mejorar la ingesta y el estado de la vitamina D en la población general para cumplir con las recomendaciones dietéticas de vitamina D. En general, los alimentos se pueden enriquecer con vitamina D simplemente agregándola a los alimentos (es decir, la fortificación tradicional de alimentos con vitamina D) o mediante la llamada “bioadición”. La bioadición de vitamina D, que también se ha llamado “biofortificación”, se refiere a varias formas de aumentar el contenido de esta en los alimentos sin la adición exógena directa de vitamina D. Los ejemplos de bioadición incluyen alimentar a las gallinas con vitamina D (y/o 25[OH]D) aumentar el contenido de vitamina D (y/o 25[OH]D) de los huevos, aumentar el contenido de la misma de los alimentos para peces de cultivo para aumentar el contenido de esta en su carne, al igual que los animales de ganado en relación con la carne, y aumentar la exposición a los rayos ultravioleta de hongos o levadura (que luego se usa para hacer pan), lo que facilita la conversión de ergosterol en vitamina D₂ (7).

Existe una gran variación en la disponibilidad de alimentos enriquecidos con vitamina D o alimentos con bioadición de la misma entre los países. En general, existen políticas obligatorias y voluntarias de enriquecimiento de alimentos con vitamina D, pero su diferenciación no siempre es trivial, ya que puede variar la presión y el éxito de la implementación del enriquecimiento voluntario de alimentos con vitamina D. En Finlandia, por ejemplo, el Ministerio de Comercio e Industria recomendó la fortificación con vitamina D de leches líquidas, margarina/grasas para untar en el año 2003 de forma voluntaria y no obligatoria, pero la mayoría de las empresas cumplieron con la opción de fortificar, lo que dio como resultado una clara fortificación general con vitamina D (8,9).

Muchos otros países permiten el enriquecimiento voluntario de los alimentos con esta vitamina, pero con efectos insuficientes en la ingesta de la misma a nivel de la población (10). La legislación es, por supuesto, la base para el enriquecimiento de alimentos con vitamina D y sería a nuestra manera de ver, la primera medida de futuro que debería hacerse.

En general, vemos dos enfoques amplios para la implementación de la fortificación sistemática de alimentos con vitamina D. Un enfoque razonable es seguir el ejemplo de la política fin-

landesa de enriquecimiento de alimentos con vitamina D ya que este modelo ha dado como resultado una mejora significativa y segura del estado y la ingesta de vitamina D. Es decir, con el enriquecimiento con vitamina D de la leche y las margarinas/grasas para untar, este método puede facilitar la implementación y la aceptación del enriquecimiento masivo en la población.

El segundo enfoque se basa en un “modelo óptimo” de la fortificación sistemática de alimentos con vitamina D de muchos productos alimenticios diferentes para aumentar el estado de vitamina D. Está claro a partir de modelos hipotéticos de la ingesta que es deseable fortificar múltiples alimentos básicos porque tales enfoques llegan a sectores más amplios de la población y, en teoría, son más seguros que solo fortificar uno o unos pocos alimentos básicos. Sin embargo, tales enfoques son más costosos y también tendrán una menor aceptación ya que actualmente no hay países que utilicen y evalúen tales enfoques.

Sería conveniente que los diferentes países realizaran mediciones estandarizadas del estado de 25(OH)D y la evaluación de la ingesta total de vitamina D en muestras representativas a nivel nacional. Esto le haría ver la situación real y la necesidad de fortificar con Vitamina D algunos alimentos. El paso siguiente sería hacer otro análisis de 25(OH)D después de la

implementación de la fortificación de alimentos con vitamina D, para ver su efectividad (11).

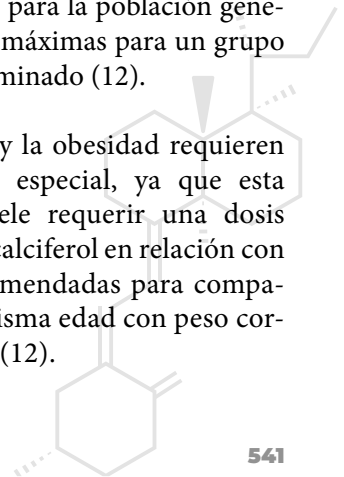
Suplementos de vitamina D a grupos de riesgo

Los grupos de riesgo específicos, como bebés y niños de hasta 3 años, mujeres embarazadas, personas mayores y otros grupos ya mencionados, deben recibir suplementos de vitamina D de forma rutinaria.

La mayoría de expertos publican la necesidad de suplementar a pacientes con riesgo de deficiencia de vitamina D. Así, en estos grupos se debe implementar y seguir la suplementación con colecalciferol o calcifediol bajo el control de las concentraciones séricas de 25(OH)D, con el fin de alcanzar y mantener la concentración óptima de >30-60 ng /mL (1,12).

Si la evaluación de la concentración sérica de 25(OH)D no es posible en los grupos de riesgo, la dosificación de colecalciferol debe realizarse de acuerdo con las pautas para la población general a las dosis máximas para un grupo de edad determinado (12).

El sobrepeso y la obesidad requieren una atención especial, ya que esta condición suele requerir una dosis doble de colecalciferol en relación con las dosis recomendadas para compañeros de la misma edad con peso corporal normal (12).



Estos puntos que parecen claros y apoyados por las diferentes sociedades relacionadas, no se implementan. Aquí pensamos que es misión de las diferentes sociedades ponerse a ello, y divulgar en el mundo sanitario la necesidad de implementar estas necesidades. (1, 2, 5, 6, 12).

Estudios genéticos para definir la vulnerabilidad individual

En cuanto a la deficiencia de vitamina D, se han descrito varios factores, principalmente la falta de exposición solar, la latitud, la estación del año, la pigmentación de la piel y el uso de protector solar; otros factores involucrados en la deficiencia de vitamina D son la dieta, la edad, la farmacoterapia administrada (antiepilépticos y glucocorticoides), y en particular, varios estudios han descrito que las diferencias genéticas entre individuos y poblaciones, como los polimorfismos genéticos, podrían influir en las deficiencias de vitamina D que se presentan en todas las poblaciones alrededor del mundo (13).

Se ha informado que las funciones potenciales de 35 genes podrían modular el estado de los niveles séricos de vitamina D, destacando que múltiples polimorfismos de nucleótido único (SNP) en estos genes están asociados con niveles séricos de calcidiol más bajos (14), como los SNP descritos en la proteína fijadora de vitamina D (VDBP; rs2282679 GC), en la 25-hidroxilasa (rs10751657, CYP2R1) y la 1 α -hi-

droxilasa (rs10877012, CYP27B1) y en el receptor de vitamina D (FokI (rs2228570), BsmI (rs1544410), ApaI (rs797523 2) y TaqI (rs731236) VDR). (14,15) (tabla 1).

Tabla 1.

SNP descritos mas importantes relacionados con la vitamina D

En relación a la proteína fijadora de vitamina D	VDBP	rs2282679 GC
En relación a la 25-hidroxilasa	CYP2R1	rs10751657
En relación a la 1 α -hidroxilasa	CYP27B1	rs10877012
En relación al receptor de vitamina D	FokI	rs2228570
	BsmI	rs1544410
	ApaI	rs797523 2
	TaqI	rs731236 VDR

Las deficiencias séricas de vitamina D están presentes con alta frecuencia en una población sana, lo que podría estar relacionado con la presencia de SNP en estos genes que pueden modificar la respuesta a la suplementación de vitamina D en la salud y la enfermedad. Este hecho justificaría cambiar posiblemente las dosis y el tiempo de duración de los suplementos de vitamina D (15).

El conocer mejor la implicación de los diferentes SNPs en los niveles de 25

(OH) D y su manejo, evitara muchos déficits crónicos.

Estudios aleatorizados para abordar el efecto de la suplementación en la salud extra ósea

La mayoría de los estudios epidemiológicos y de intervención que abordan la cuestión de si la evaluación de la vitamina D ofrece información adicional sobre los factores de riesgo tradicionales en muchas enfermedades han arrojado resultados contradictorios. En particular, los estudios de aleatorización no logran en muchas ocasiones demostrar una asociación entre las concentraciones de vitamina D y la presencia y evolución de diferentes enfermedades, por ejemplo, la mortalidad cardiovascular (16).

Existen muchas razones que pueden explicar estos resultados contradictorios, unos están relacionados con la suplementación con vitamina D y otros con los diseños de los estudios. Diferencias en la suplementación con vitamina D, como dosis, concentración inicial, duración de la terapia, absorción y metabolismo, definiciones de insuficiencia/deficiencia de vitamina D y diferencias en las características de la población del estudio, tiempo de seguimiento inapropiado y falta de un verdadero grupo de control con vitamina D normal, son las explicaciones más importantes (tabla 2) (16).

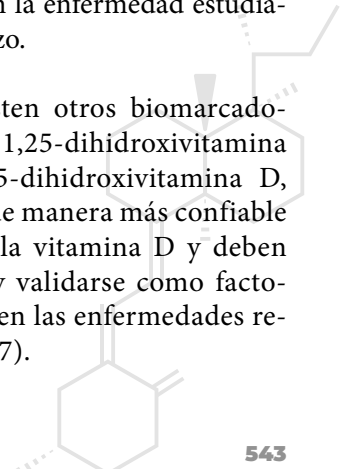
Tabla 2.

Razones para explicar resultados contradictorios en referencia a la suplementación de vitamina

- Dosis
- Concentración inicial
- Duración de la terapia
- Absorción y metabolismo
- Definiciones de partida de insuficiencia/deficiencia de vitamina D
- Diferencias en las características de la población del estudio
- Tiempo de seguimiento inapropiado
- Falta de un verdadero grupo de control con vitamina D

Con base a lo mencionado se necesitan nuevos estudios aleatorizados para evaluar si la terapia de suplementos con vitamina D tiene un papel en la prevención o el tratamiento de los diferentes desórdenes. Finalmente, se debe tener en cuenta que el estado de la vitamina D se ve muy afectado por el estilo de vida, la dieta, las comorbilidades y la variación estacional, por lo que una sola medición de la vitamina D difícilmente puede ayudar a aclarar completamente el papel de la vitamina D en la enfermedad estudiada a largo plazo.

Además, existen otros biomarcadores, como la 1,25-dihidroxitamina D y la 24,25-dihidroxitamina D, que reflejan de manera más confiable el estado de la vitamina D y deben investigarse y validarse como factores de riesgo en las enfermedades relacionadas (17).



Otras preguntas para contestar en un futuro

Como es lógico, en un tema que cubre tantos puntos relevantes, tantos órganos y patologías, no finalizaríamos de hacernos preguntas, de hecho existen muchas preguntas en los diferentes foros de vitamina D que coinciden e intentaremos resumir algunas de las más frecuentes.

1. Se señala la enorme variabilidad de las determinaciones de los niveles de 25(OH)D, que puede llegar a ser de hasta un 30 %. Este tema abre la pregunta: ¿Es la concentración de 25OHD sérica libre medida o calculada, un buen marcador?, podríamos preguntarnos por ¿Cuál es el papel de la producción local de 1,25(OH)D para los efectos esqueléticos y extraesqueléticos?
2. Todos señalamos la importancia específica de las enzimas convertidoras. Por lo que sería lógico plantearse: ¿Qué factores regulan la actividad local de la 1 α -hidroxilasa en los diferentes tejidos?
3. Otro problema práctico que debería resolverse en el futuro está relacionado con: ¿Cuál es el nivel óptimo de vitamina D en cada tejido o en cada enfermedad?, ¿Varía según la edad y la raza?
4. Las diferencias interindividuales son enormes, ¿Cómo podemos ex-

plicar la diferencia interindividual en el estado de la vitamina D y la respuesta a la suplementación?, ¿Serían necesarios análisis genéticos?

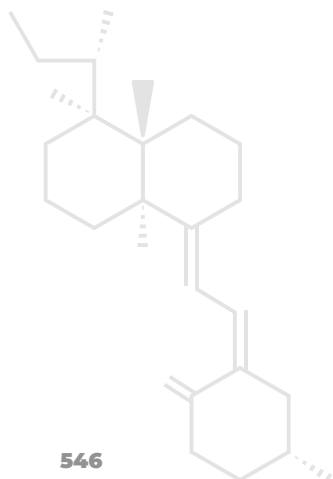
5. El concepto de suplementación de vitamina D durante el embarazo ha cambiado mucho: ¿Qué patologías evitaríamos con niveles óptimos de vitamina D? ¿Cuáles serían estos niveles óptimos?
6. El debate sobre cantidades de vitamina D y tiempos de administración, siempre está sobre la mesa. Existen consejos desde la administración de dosis diarias en pequeñas cantidades hasta altas dosis en un solo bolo. Desde un punto de vista práctico, se debería responder a ¿Dosis y manera de suplementar la vitamina D según niveles y características del paciente?
7. Para la mayoría de las hormonas esteroides, tiroideas, sexuales o los glucocorticoides, se sabe que las concentraciones bajas y altas están asociadas con un resultado de salud deficiente. ¿Es esto también cierto para la 25(OH)D sérica y otros metabolitos de la vitamina D?, si es así, ¿Límites por abajo y por arriba?

Estas son algunas de las muchas preguntas que podríamos formular para un futuro próximo. Mientras tanto la mayoría señalan la prudencia de mantener en todos los casos niveles entre 30 y 60 ng/ml de 25 (OH)D.

Referencias

1. Palacios S, Cerdas S, Da Silva R, Paradas A, Vargas J, Mostajo D, Tserotas K, Danckers L, Moreno M, Navas M, Muñoz-Louis R, Maida T, Rosero O, Rueda C, Vasquez D, Melo L, Córdoba S, Rasec-Morales L, de Melo NR. Vitamin D supplementation: position Statement of the Iberoamerican Society of Osteoporosis and Mineral Metabolism (SIBOMM). *Gynecol Endocrinol.* 2021 Jan;37(1):10-14. doi: 10.1080/09513590.2020.1858781.
2. Cashman KD. Vitamin D Deficiency: Defining, Prevalence, Causes, and Strategies of Addressing. *Calcif Tissue Int.* 2020 Jan;106(1):14-29. doi: 10.1007/s00223-019-00559-4.
3. Sundar R, Bhagavandas Rai A, Naveen Kumar J, Devang Divakar D. The role of Vitamin D as an adjunct for bone regeneration: A systematic review of literature. *Saudi Dent J.* 2023 Mar;35(3):220-232
4. Mendes MM, Charlton K, Thakur S, Ribeiro H, Lanham-New SA. Future perspectives in addressing the global issue of vitamin D deficiency. *Proc Nutr Soc.* 2020 May;79(2):246-251
5. Lips P, Cashman KD, Lamberg-Allardt C, Bischoff-Ferrari HA, Obermayer-Pietsch B, Bianchi ML, Stepan J, El-Hajj Fuleihan G, Bouillon R. Current vitamin D status in European and Middle East countries and strategies to prevent vitamin D deficiency: a position statement of the European Calcified Tissue Society. *Eur J Endocrinol.* 2019 Apr;180(4):23-54 doi: 10.1530/EJE-18-0736.
6. Bouillon R, Marcocci C, Carmeliet G, Bikle D, White JH, Dawson-Hughes B, Lips P, Munns CF, Lazaretti-Castro M, Giustina A, Bilezikian J. Skeletal and Extraskeletal Actions of Vitamin D: Current Evidence and Outstanding Questions. *Endocr Rev.* 2019 Aug 1;40(4):1109-1151.
7. Hayes A, Cashman KD. Food-based solutions for vitamin D deficiency: putting policy into practice and the key role for research. *Proc Nutr Soc.* 2017;76:54-63 doi: 10.1017/S0029665116000756.
8. Jääskeläinen T, Itonen ST, Lundqvist A, Erkkola M, Koskela T, Lakkala K, et al. The positive impact of general vitamin D food fortification policy on vitamin D status in a representative adult Finnish population: evidence from an 11-y follow-up based on standardized 25-hydroxyvitamin D data. *Am J Clin Nutr.* 2017;105(6):1512-20. doi: 10.3945/ajcn.116.151415.
9. Raulio S, Erlund I, Männistö S, Sallio-Lähteenkorva S, Sundvall J, Tapanainen H, et al. Successful nutrition policy: improvement of vitamin D intake and status in Finnish adults over the last decade. *Eur J Public Health.* 2017;27(5):268-73.
10. Hennessy Á, Walton J, Flynn A. The impact of voluntary food fortification on micronutrient intakes and status in European countries: a review. *Proc Nutr Soc.* 2013;72:433-40
11. Pilz S, März W, Cashman KD, Kiely ME, Whiting SJ, Holick MF, Grant WB, Pludowski P, Hilgsmann M, Trummer C, Schwetz V, Lerchbaum E, Pandis M, Tomaschitz A, Grubler MR, Gaksch M, Verheyen N, Hollis BW, Rejnmark L, Karras SN, Hahn A, Bischoff-Ferrari HA, Reichrath J, Jorde R, Elmadfa I, Vieth R, Scragg R, Calvo MS, van Schoor NM, Bouillon R, Lips P, Itonen ST, Martineau AR, Lamberg-Allardt C, Zittermann A. Rationale and Plan for Vitamin D Food Fortification: A Review and Guidance Paper. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2018 Jul 17;9:373 doi: 10.3389/fendo.2018.00373.

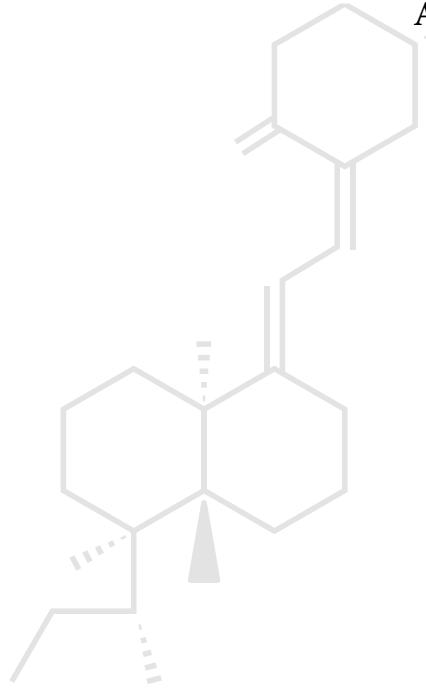
12. Płudowski P, Kos-Kudła B, Walczak M, Fal A, Zozulińska-Ziółkiewicz D, Sieroszewski P, Peregud-Pogorzelski J, Lauterbach R, Targowski T, Lewiński A, Spaczyński R, Wielgoś M, Pinkas J, Jackowska T, Helwich E, Mazur A, Ruchała M, Zygmunt A, Szalecki M, Bossowski A, Czech-Kowalska J, Wójcik M, Pyrżak B, Żmijewski MA, Abramowicz P, Konstantynowicz J, Marcinowska-Suchowierska E, Bleizgys A, Karras SN, Grant WB, Carlberg C, Pilz S, Holick MF, Misiorowski W. Guidelines for Preventing and Treating Vitamin D Deficiency: A 2023 Update in Poland. *Nutrients*. 2023 Jan 30;15(3):695-704
13. Brouwer-Brolsma E.M., Vaes A.M.M., van der Zwaluw N.L., van Wijngaarden J.P., Swart K.M.A., Ham A.C., van Dijk S.C., Enneman A.W., Sohl E., van Schoor N.M., et al. Relative importance of summer sun exposure, vitamin D intake, and genes to vitamin D status in Dutch older adults: The B-PROOF study. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* 2016;164:168–176
14. Sepulveda-Villegas M., Elizondo-Montemayor L., Trevino V. Identification and analysis of 35 genes associated with vitamin D deficiency: A systematic review to identify genetic variants. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* 2020;196:105516. doi: 10.1016/j.jsbmb.2019.105516.
15. Ruiz-Ballesteros AI, Meza-Meza MR, Vizmanos-Lamotte B, Parra-Rojas I, de la Cruz-Mosso U. Association of Vitamin D Metabolism Gene Polymorphisms with Autoimmunity: Evidence in Population Genetic Studies. *Int J Mol Sci.* 2020 Dec 17;21(24):9626.
16. Trummer O., Pilz S., Hoffmann M.M., Winkelmann B.R., Boehm B.O., März W., Pieber T.R., Obermayer-Pietsch B., Renner W. Vitamin D and mortality: A Mendelian randomization study. *Clin. Chem.* 2013;59(5):793–797. doi: 10.1373/clinchem.2012.193185.
17. Tang J.C.Y., Nicholls H., Piec I., Washbourne C.J., Dutton J.J., Jackson S., Greeves J., Fraser W.D. Reference intervals for serum 24,25-dihydroxyvitamin D and the ratio with 25-hydroxyvitamin D established using a newly developed LC-MS/MS method. *J. Nutr. Biochem.* 2017;46:21–29. doi: 10.1016/j.jnutbio.2017.04.005.





**26. ANÁLISIS CRÍTICO DE ESTUDIOS
CIENTÍFICOS CON VITAMINA D -
FORTALEZAS Y DEBILIDADES**

**Gumersindo Vázquez Castillo
Nina Méndez Domínguez
Alfonso Murillo Uribe**



Gumersindo Vázquez Castillo
Nina Méndez Domínguez
Alfonso Murillo Uribe

Introducción

La variabilidad y la plasticidad de nuestra especie, nos ha permitido a los humanos conquistar, habitar y reproducirnos exitosamente en todos los ecosistemas terrestres. Con ello, las diferencias fenotípicas, genéticas y epigenéticas entre los grupos humanos influyen en el panorama epidemiológico característico de las poblaciones en congruencia con la región que habitan. Es imposible imaginar las diferencias en la prevalencia de patologías derivadas de la deficiencia de la vitamina D o de su metabolismo, sin pensar necesariamente en las poblaciones humanas que habitan las regiones con fotoperiodismo de ciclo diurno corto, pues el efecto de la radiación solar sobre la piel es fundamental para la síntesis de esta vitamina. Adicionalmente, existen condiciones de salud individuales que pueden favorecer la deficiencia de vitamina D o de su metabolismo, y es así como la suplementación con vitamina

D se antoja de manera lógica como una medida favorable para el bienestar de las personas con riesgos incrementados o con enfermedades que por su vía fisiopatogénica pueden manifestarse con menor severidad si se suplementa a los pacientes.

Sin embargo, los límites saludables para la suplementación, la elegibilidad de los pacientes y los procesos específicos sobre los que específicamente influye la suplementación con vitamina D son aún tema de debate.

Antecedentes

Hoy en día sabemos que la vitamina D se comporta como una hormona con múltiples funciones en el organismo. De todas sus acciones la mejor estudiada y la más importante se relaciona con la salud ósea. Los depósitos adecuados de la vitamina mantienen el metabolismo calcio-fósforo dentro de la normalidad. Las fuentes naturales principales son la síntesis cutánea de la hormona, (la síntesis cutánea de la hormona, desde sus precursores inactivos (pre-vitamina D3))(Primer on the Metabolic Bone Diseases and Disor-

ders of Mineral Metabolism, 9 Ed, Editor John Bilezikian. 2019, Jhon Wiley & Sons, Inc.) inducida por la radiación solar y el aceite de pescado. En determinadas situaciones la síntesis cutánea no es del todo eficaz. Esto unido a que los alimentos naturales contienen escasa cantidad de vitamina D, hace que gran parte de la población esté en riesgo de presentar déficit/insuficiencia de este micronutriente.

La vitamina D es un nutriente necesario para la salud pues ayuda al cuerpo a absorber el calcio, una de las principales sustancias necesarias para tener huesos fuertes. Junto con el calcio, la vitamina D contribuye a prevenir la osteoporosis, una enfermedad que hace que los huesos se vuelvan más delgados y débiles y sean más propensos a fracturas (1).

Además, al cuerpo le hace falta la vitamina D para otras funciones. Los músculos la necesitan para el movimiento y los nervios para transmitir mensajes entre el cerebro y otras partes del cuerpo. La vitamina D es indispensable para que el sistema inmunitario pueda combatir las bacterias y los virus que lo atacan (2).

La vitamina D es un micronutriente crítico y esencial relevante para numerosos procesos biológicos y se activa endógenamente como 25 hidroxivitamina D3 (colecalfiferol) habiendo sido obtenida de la dieta o suplementos como vitamina D3 o vitamina

D2 (ergocalciferol). Mientras que la importancia de la adecuación de la vitamina D para prevenir el raquitismo y se establece la osteomalacia, La evidencia epidemiológica acumulada sugiere que los niveles de 25 hidroxivitamina D (25-OHD) también pueden ser relevantes para la incidencia y progresión del cáncer y enfermedad cardiovascular (3).

La vitamina D tiene muchas funciones fisiológicas, incluida la regulación positiva de la absorción intestinal de calcio y fósforo, la movilización de la resorción ósea, la reabsorción renal de calcio, así como acciones sobre una variedad de funciones pleiotrópicas. Se cree que muchos de los efectos hormonales de la vitamina D implican un mecanismo transcripcional mediado por el receptor de 1,25-dihidroxivitamina D3-vitamina D que implica la unión a la cromatina celular y la regulación de cientos de genes en muchos tejidos (4).

En los humanos, la fotosíntesis de la piel es la principal fuente endógena de vitamina D. Cuando la exposición es limitada y en caso de insuficiencia de vitamina D, se recomienda la suplementación con vitamina D particularmente en ciertos grupos de edad (5-8). Si bien se acepta de manera general que la suplementación oral con vitamina D es segura, la suplementación debe estar tanto para la corrección de la deficiencia o insuficiencia de vitamina D, como para su prevención los

adultos pueden necesitar al menos 37.5 a 50 mcg (1,500-2,000 UI) / día de vitamina D suplementaria, y los niños y adolescentes pueden necesitar al menos 25 mcg (1,000 UI) / día. Aun cuando se ha descrito que la suplementación con vitamina D podría reducir el riesgo de muerte por cáncer en un 16% de acuerdo con los resultados de la revisión sistemática con metaanálisis de Zhang y cols., también se identificó que la suplementación con vitamina D a personas adultas por sí misma reduce el riesgo de mortalidad por todas las causas. Si bien los estudios han demostrado que, en promedio, por cada aumento incremental de 100 UI de vitamina D3 suplementado diariamente, el nivel de 25OHD aumentará en 0.5 a 1 ng / ml es probable que se administren dosis mucho más altas de lo requerido por individuos obesos con un mayor volumen de distribución de vitamina D en la grasa o aquellos con malabsorción intestinal (incluso después de una cirugía bariátrica) (4,5).

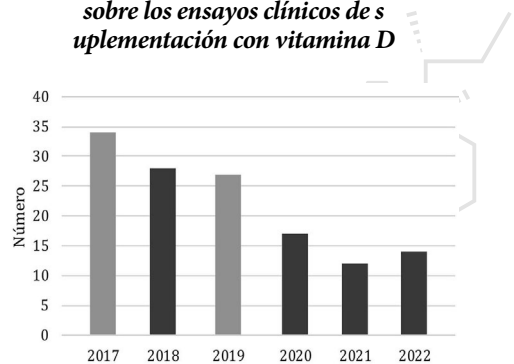
Sin embargo, existen una serie de beneficios que pueden atribuirse a la suplementación oral con vitamina D (9). Existe un interés creciente de abordar la evaluación de concentraciones de vitamina D en especialidades ajenas a la evaluación esquelética, como lo es, por ejemplo, en el área de la neurología, en la que pudieran encontrarse beneficios para quienes cursan con esclerosis o epilepsia o la mejoría en la función sexual de las mujeres postmenopáusicas

(9-11). Siendo tan amplia la gama de efectos beneficiosos que pueden atribuirse a la suplementación de vitamina D (12-15), el presente capítulo tiene el objetivo de ofrecer una revisión crítica con respecto a los diversos efectos que se han identificado mediante los ensayos clínicos de suplementación de vitamina D, tanto por los órganos y sistemas involucrados como por el efecto estudiado.

Material y métodos

Se realizó una búsqueda sistemática en las bases de datos PubMed y EBSCO de ensayos clínicos publicados en los últimos 5 años que se hubiesen publicado en inglés o español con las palabras clave Vitamin D Supplementation en el título o resumen, AND effect OR results OR endocrinology OR metabolism OR immunity. La distribución de artículos por año de publicación se presenta en la figura 1.

Figura 1.
Año de publicación de los artículos seleccionados para la revisión crítica sobre los ensayos clínicos de suplementación con vitamina D



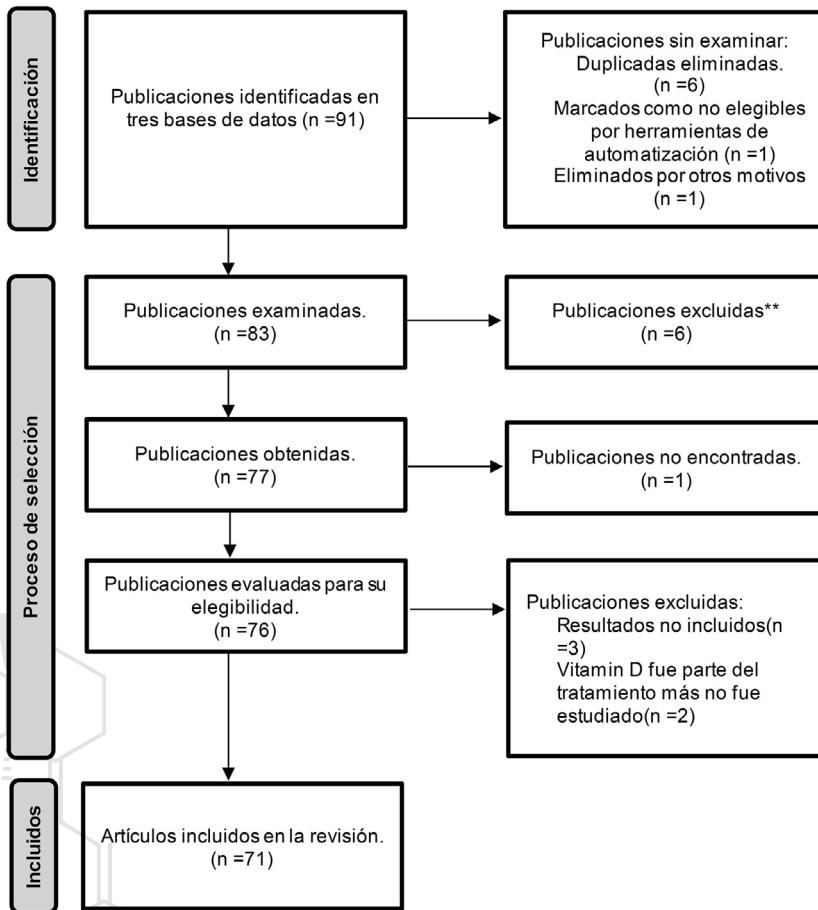
Se excluyeron los artículos en idiomas distintos al español o inglés y aquellos desarrollados en población menor a 19 años. Los artículos resultantes fueron incluidos cuando por criterio de relevancia hasta completar la presente revisión.

autor fue descargándolos y comprobando desde el resumen que cumplirían con los criterios de inclusión y que no tuviesen criterios para su exclusión. Se excluyeron aquellos que estuvieron duplicados.

La búsqueda dio como resultado un total de 93 artículos. Los artículos llevaron un proceso inicial en el que cada

Para cada artículo excluido se registró el motivo de exclusión, como se muestra en la figura 2.

Figura 2.
Identificación de ensayos clínicos publicados con resultados respecto a la suplementación con vitamina D



Las variables de estudio fueron:

- (a) El efecto planteado en la hipótesis;
- (b) La edad de los participantes;
- (c) Lugar del estudio;
- (d) Año de publicación
- (e) Órganos y sistemas involucrados
- (f) Tiempo de suplementación
- (g) Otros suplementos administrados en simultaneo
- (h) Condiciones y padecimientos subyacentes en los participantes
- (i) Dosis y tiempo de seguimiento.

Resultados

La búsqueda inicial arrojó 91 resultados de dos bases de datos, de ellos 71 estudios fueron incluidos para fines del presente capítulo. De los estudios incluidos la evidencia comprende a un

total de 91774 participantes, pero es importante mencionar que la misma muestra puede estar reportada en más de un artículo (16-93). La distribución geográfica del lugar donde se desarrollaron los ensayos clínicos se muestra en la figura 3.

Figura 3.
Distribución geográfica de los ensayos clínicos de suplementación con vitamina D



La totalidad de ensayos clínicos proceden de 20 países, que se localizan en 4 regiones distintas. La distribución por país se presenta en la figura 4.

Figura 4.

Distribución de los participantes en ensayos clínicos referentes a la suplementación con Vitamina D por país (N:91.774)

País	Participantes	País	Participantes
Alemania	288	Israel	62
Australia	21513	Italia	187
Austria	1859	Líbano	248
Canadá	311	Montenegro	130
Dinamarca	923	Inglaterra	409
Escocia	305	Rusia	67
España	112	Serbia	70
Estados Unidos	63462	Suecia	40
India	241	Turquía	180
Irán	1227	Pakistán	140

Un total de 24 artículos publicaron un efecto significativo de la suplementación de vitamina D a diferentes dosis y para distintos fines. Las dosis administradas en los ensayos clínicos varían y varían también para los subgrupos de algunos estudios. El tiempo de duración de los ensayos varía desde las suplementaciones en dosis únicas con seguimiento una semana después, hasta las cohortes de seis años. Los estudios que ponen a prueba la suplementación con vitamina D como medida preventiva muestran periodos específicos de suplementación (prequirúrgico, postquirúrgico, estancia en terapia intensiva, gestación, etc.) e incluso aquello que ponen a prueba la seguridad de la suplementación a dosis 5-10 mayores a las recomendadas emplean marcadores proxis tempranos.

De manera general, la dosis modal diaria fue de 4,000 UI, con un rango entre 1,000 UI para probar una mejora en la densidad ósea a seis meses y 60,000 UI por siete días para acelerar la seroconversión negativa en pacientes que fueron positivos asintomáticos o leves a Sars-Cov2.

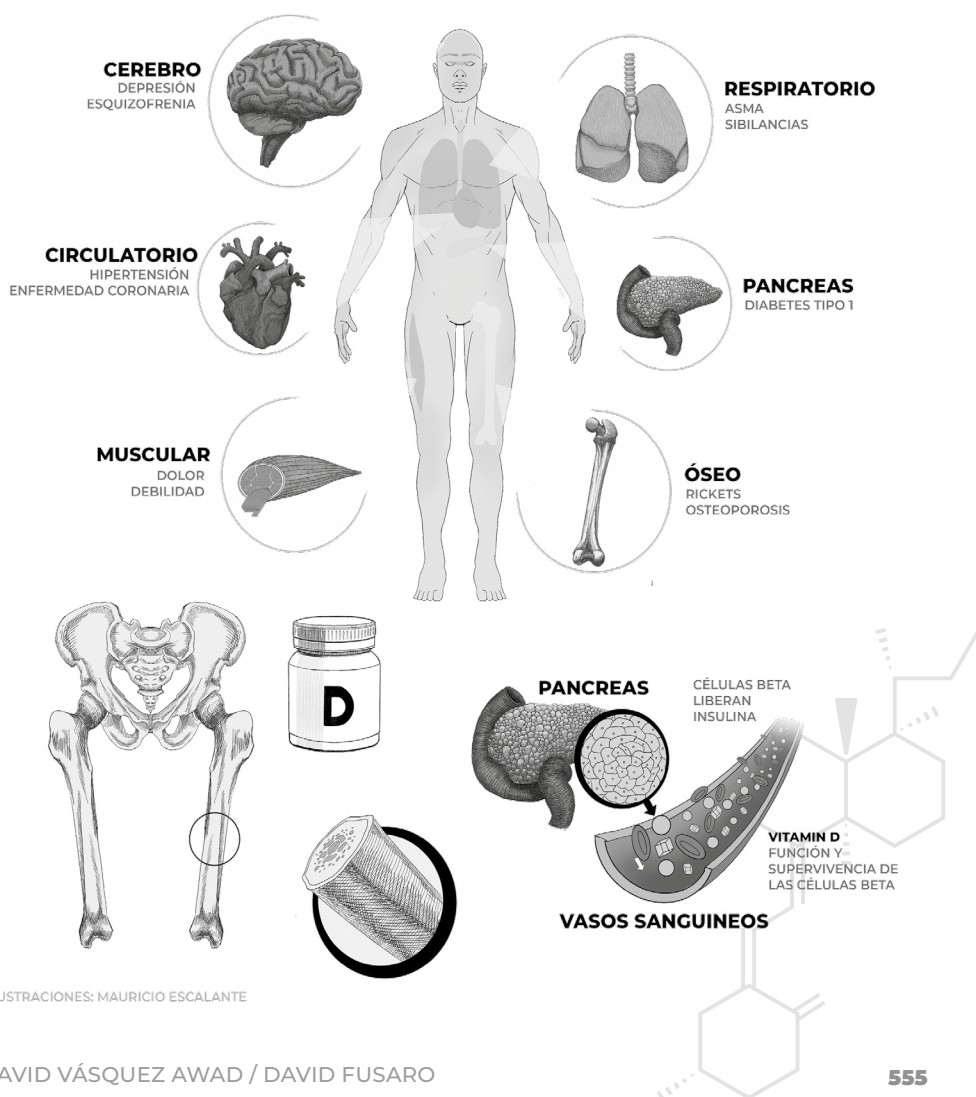
En un estudio con dosis crecientes de vitamina D desde 600 hasta 10,000 UI, se observó que existen diferencias individuales en el metabolismo de la vitamina D, la suplementación con vitamina D altera el perfil metabólico y se evidencia mediante el análisis del perfil metabólico sérico y urinario de los sujetos antes y después de 6 meses de suplementación con dosis variables de vitamina D3. Las dosis en los ensayos clínicos con suplementación semanal oscilaron entre los 16,000 y 60,000 UI.

Para fines específicos como la suplementación previa a la tiroidectomía o resección de segmento intestinal, se emplearon dosis mas altas, hasta 300,000 UI dosis única.

La administración de vitamina D ya sea como colecalciferol o ergocalciferol se empleó de manera concomitante con calcio en 21 estudios, pero en

otros también con multivitamínicos no especificados, el Omega 3, la vitamina K y fármacos indicados para el padecimiento subyacente, como la cetirizina y la metformina.

Fueron diversos los efectos explorados en los ensayos clínicos incluidos en la presente revisión, de manera resumida se esquematizan en la figura 3.



Entre los diversos efectos explorados con la suplementación vitamina D3 en adultos mayores, se observó una tendencia hacia la reducción de la pérdida de densidad ósea, pero los efectos en fragilidad y riesgo de caídas no mostraron diferencias estadísticamente significativas, ni a dosis altas y aun cuando es relevante mencionar que la resistencia ósea y el grosor trabecular en la tibia mejoran con la suplementación en mujeres postmenopáusicas de países con fotoperiodismo corto, vale la pena precisar que no se han mostrado diferencias en términos de densidad ósea en general, tan solo en un estudio en el que se evaluó la densidad ósea de la columna lumbar en pacientes con vitamina D baja, PTH elevada y osteoporosis.

Para el sexo masculino, en hombres sanos entre los 18 y 70 años, la suplementación de vitamina D no tuvo un efecto significativo en los marcadores de remodelado óseo y en la densidad mineral ósea, adicionalmente, la suplementación con 2000 UI de vitamina D en un período de 6 meses no afecta a la composición corporal ni la absorción de oxígeno en hombres con sobrepeso u obesidad. La suplementación con vitamina D no ha mostrado efecto alguno sobre la testosterona sérica en hombres sanos de mediana edad con hipogonadismo.

Con respecto a su efecto en pacientes con obesidad y diabetes, la suplementación oral pudiera ser una buena op-

ción para controlar la deficiencia de vitamina D en la malabsorción y la obesidad. En un estudio desarrollado en hombres infértiles con alto riesgo de desarrollar síndrome metabólico y diabetes tipo 2, la suplementación de vitamina D impidió una disminución en la sensibilidad a la insulina y mejoró los niveles de colesterol HDL, pero también se sugiere que la suplementación con vitaminas tuvo un efecto potencialmente prometedor en los pacientes con obesidad y riesgo de DM.

Los efectos de la vitamina D sobre el metabolismo de los lípidos se han reportado como potencialmente desfavorables y si bien, la suplementación con vitamina D no ha tenido un efecto significativo sobre la glucosa, es posible que, en un régimen combinado con un programa de pérdida de peso, mejore significativamente la sensibilidad a la insulina en sujetos sanos con obesidad. Por otro lado, los resultados sobre la sarcopenia y adiposidad en adultos mayores tampoco han sido significativos.

Hay estudios recientes que reportan un efecto significativo en la reducción del nivel de hemoglobina glucosilada muestran que, en grupos particulares de pacientes con diabetes tipo 2, también ha aumentado la sensibilidad a la insulina periférica y la función de las células beta; las dosis orales diarias de vitamina D a 2,000 UI redujeron los niveles de HbA1c en un período de 3 y 6 meses. En mujeres prediabéticas,

puede haber disminución de los niveles de glucosa sérica en y grasa troncal con sobrepeso, obesidad o deficiencia de vitamina D, por lo que podría reducir la tasa de progresión hacia la diabetes. En pacientes con diabetes, puede ayudar a prevenir la progresión de la nefropatía diabética al reducir los niveles de proteinuria y los marcadores inflamatorios como el TNF- α y la IL-6.

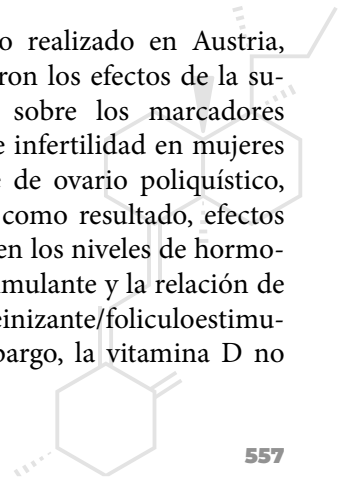
Durante la gestación, mediante la suplementación se ha explorado con la finalidad de prevenir la diabetes gestacional, pero su efecto aún no se demuestra con evidencia suficiente y más aun, el potencial de la suplementación con vitamina D para la prevención de la diabetes gestacional en poblaciones con suficiente vitamina D parece ser limitado, pero puede ayuda a detectar su deficiencia y con ello, reducir los riesgos de resultados adversos del embarazo.

Se ha puesto a prueba la suplementación con vitamina D más multivitamínicos para mejorar la traza epigenética en el producto de la gestación, observándose que los niveles de metilación fueron significativamente más bajos en grupo con suplementación con colecalciferol que el grupo con placebo; por lo que la suplementación materna con colecalciferol muestra la marca epigenética perinatal alterada. Sin embargo, después del nacimiento, la suplementación oral con vitamina D3 es más eficaz que la luz solar para lograr la suficiencia de vitamina D en

los lactantes amamantados durante los primeros 6 meses.

En la salud ginecológica, se ha identificado que en mujeres con síndrome premenstrual y deficiencia de vitamina D, la suplementación de 2,000 UI en mujeres jóvenes no tuvo impacto en los síntomas premenstruales. En un estudio en Austria, con 180 mujeres con síndrome de ovario poliquístico a las que sometieron a suplementación con Vit D, luego de verificar que se encontraban por debajo de los límites normales, las dividieron en dos grupos con intervención y con placebo a 2;1. Midieron una serie de parámetros metabólicos y concluyeron que no se presentaba una diferencia estadísticamente significativa entre ambos grupos. Entre sus fortalezas se encuentra el uso de recursos tecnológicos de punta, así como una visión integradora, entre sus limitaciones como los autores reconocen se encuentra la tasa de abandono de los pacientes, así como lo limitado de la población estudiada y el gran número de variables y parámetros a comparar.

En un estudio realizado en Austria, se monitorizaron los efectos de la suplementación sobre los marcadores subrogados de infertilidad en mujeres con síndrome de ovario poliquístico, obteniéndose como resultado, efectos significativos en los niveles de hormona foliculoestimulante y la relación de Hormona luteinizante/foliculoestimulante, sin embargo, la vitamina D no



provocó un cambio en la amenorrea o anovulación. En mujeres postmenopáusicas, se propone que la condición de la salud vaginal pudiera mejorar mediante la suplementación de vitamina D.

Se ha descrito, que, en el sistema cardiovascular, la suplementación de vitamina D y calcio en jóvenes normales con concentraciones bajas puede modular el sistema nervioso simpático dando lugar a alteraciones de la frecuencia cardíaca y la tensión arterial. Sin embargo, para procesos de isquemia, es importante conocer que la suplementación de vitamina D3 durante tres años, no tuvo relación con el progreso en el desarrollo de la calcificación, particularmente en la arteria tibial y si bien no se han reportado diferencias significativas entre la vitamina D y el placebo en los eventos cardiovasculares individuales, sin embargo, en la aterosclerosis, la vitamina D podría quizás tener un impacto positivo.

Si bien con la suplementación con vitamina D no existe evidencia de una mejora en la función cardíaca en todos los pacientes con insuficiencia cardíaca avanzada, sí mejora la función del ventrículo izquierdo en pacientes con Insuficiencia cardíaca ≥ 50 años. En pacientes con insuficiencia cardíaca, la suplementación de vitamina D no evita la disminución de los índices de testosterona.

En pacientes con condiciones crónicas, la suplementación con vitamina D ha mostrado resultados diversos: En asma, la suplementación con vitamina D mejoró el efecto del tratamiento y mejora la calidad de vida de los pacientes.

En pacientes con deficiencia de vitamina D y artritis reumatoide, la vitamina D administrada con un antihistamínico parece aliviar resultar en una mejora los síntomas.

Los efectos significativos se identificaron en 3 de 4 estudios en pacientes posmenopáusicas sobre la densidad ósea y/o fortalecimiento del sistema musculoesquelético.

No se han reportado resultados significativos en la reducción de probabilidad de respuestas que conducen de manera general a la inflamación o predisponen para el cáncer.

Por último, la suplementación con dosis altas de vitamina D se podría asociar a una reducción de la mortalidad a los 28 días en una población mixta de adultos gravemente enfermos con deficiencia de vitamina D, sin embargo, este beneficio de supervivencia persiste de forma independiente al ajustarse por otros factores fuertemente asociados con la mortalidad.

En pacientes con procesos diversos que derivan en neuropatía y deficiencia de vitamina D, la suplementación

reduce la deficiencia y a la vez, también la neuropatía. La suplementación de vitamina D en los pacientes con cirrosis hepática puede ayudar a que pasen de un nivel severo de cirrosis a uno más leve.

Discusión

La evidencia revisada, procedente exclusivamente de ensayos clínicos muestra aun discrepancias en cuanto a las dosis, periodicidad de suplementación y efectos a corto y mediano plazo en distintos procesos tanto fisiológicos y fisiopatológicos como preventivos.

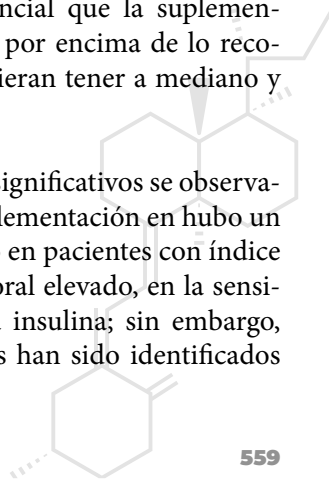
Si bien enfrentamos a la cultura de “más vale que sobre y no que falte” no existen aún para diversos de los aspectos revisados en el presente capítulo, evidencia suficiente para indicarlo en personas sin riesgo de deficiencia de vitamina D.

Si bien en muchas regiones del planeta la deficiencia de vitamina D es un problema endémico que afecta con mayor severidad a la población más vulnerable, frágil y añosa, la evidencia revisada hasta ahora excluye a la población de regiones densamente habitadas y como en todo fármaco, la evidencia en población diversa es fundamental para evitar, primero que nada, dañar a quienes por idiosincrasia o etnia pudieran desarrollar respuestas adversas. Para evaluar el riesgo beneficio y el costo beneficio es importante que la evidencia sea más robusta.

En la evidencia publicada y revisada para efectos del presente capítulo, existen grupos humanos sobrerrepresentados, de acuerdo con el lugar en el que fueron desarrollados los ensayos clínicos, existen zonas geográficas sobrerrepresentadas, como lo es Estados Unidos, Europa continental incluyendo Suecia, Alemania, España, Austria y Reino Unido; existe una gran serie en Australia y algunos países de medio oriente, incluyendo Pakistán e Irán. En los trópicos, en centro y Sudamérica, así como África no existe evidencia de investigaciones mediante ensayos clínicos de suplementación con vitamina D, aun cuando algunos autores que residen en dichas áreas han participado en revisiones sistemáticas y metaanálisis.

Las dosis empleadas en los ensayos clínicos, aun en los más recientes, varían mucho y en algunos casos exceden por mucho las recomendaciones para pacientes sin deficiencias de Vitamina D y al tenerse únicamente evidencia de seguridad del suplemento a dosis altas a corto plazo, permanece desconocido el efecto potencial que la suplementación a dosis por encima de lo recomendado pudieran tener a mediano y largo plazo.

Otros efectos significativos se observaron con la suplementación en hubo un efecto positivo en pacientes con índice de masa corporal elevado, en la sensibilización a la insulina; sin embargo, estos hallazgos han sido identificados



en ensayos clínicos que tenían criterios de valoración primarios distintos, como, por ejemplo, cuando se buscaba una reducción en hemoglobina glucosilada en pacientes con diabetes o con +índice de masa corporal en límites normales. Otras deficiencias metodológicas identificadas en los estudios con pacientes con diabetes y tratamiento con metformina son como las del estudio de Khan y colaboradores, en el que se omitió dar placebo a los pacientes del grupo de vitamina D y con ello, no se descarta que hubiese un efecto psicológico que hubiese llevado a los pacientes del grupo de tratamiento a apegarse más a las medidas complementarias de su tratamiento, como son la dieta y el ejercicio.

Por último, pero no menos importante, debe hacerse del conocimiento de usted, amable lector, que una gran parte de los artículos revisados proceden de ensayos clínicos patrocinados por la industria farmacéutica que comercializa los suplementos de vitamina D; son menos los estudios que manifiestan que los autores o los patrocinadores no tienen relación con las asociaciones vinculadas con la industria; y únicamente 2 de los 71 estudios revisados expresan haber sido financiados con fondos federales de manera exclusiva. Mencionar esto, esperamos que le servirá para establecer la cautela con la cual debe interpretar el contenido que le hemos presentado.

Limitaciones

Para la realización del presente capítulo, originalmente nos habíamos propuesto la realización de una tabla sintetizada de las indicaciones para las cuales la suplementación con vitamina D tiene efectos significativos. A pesar de que en la ilustración incluida en el presente capítulo esquematizamos los órganos y sistemas en los cuales la suplementación con vitamina D ha mostrado evidencia de efectos positivos, dado que el tipo suplemento, las presentaciones, combinaciones y dosis no se reportan de manera estandarizada, omitiéndose a detalle con frecuencia, no fue posible tabular dicha información en la tabla que incluimos.

La postura de las sociedades y organizaciones gubernamentales con respecto a los efectos de la vitamina D para prevenir efectos adversos a la salud, incluyendo las fracturas, se ha modificado en los últimos años,

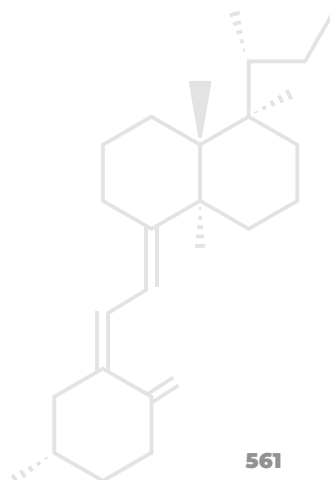
precisamente por la falta de homologación en los métodos, los resultados y su interpretación. Se han modificado las regulaciones de suplementación en los alimentos por parte de la Food & Drug Administration y El National Institute of Health de EE. UU. indica que la evidencia es tan contradictoria que en algunos ensayos donde se ha buscado probar los beneficios en prevención de algún padecimiento, se ha encontrado evidencia de que, de hecho, incluso pudiera incrementar

el riesgo (por ejemplo, cáncer de páncreas).

No existe a la luz de nuestra revisión, evidencia en América Latina basada en ensayos clínicos en esta región del mundo. En cuanto a la evidencia retrospectiva por tipo de suplementación de vitamina D, esta es dispersa y difícil de estandarizar, pues en muchos países se considera un producto alimentario, con lo que los criterios para su monitorización de efectos deriva-

dos de su consumo son fortuita y más aun considerando que las formulaciones de suplementos vienen combinadas en simultaneo con otras vitaminas y elementos.

Para la Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios (Cofepris) en México, solo tres formulaciones se proporcionan con indicaciones clínicas puntuales, pero ninguna de ellas tiene una presentación basada en un solo tipo de vitamina D.



Referencias

1. Hahn J, Cook NR, Alexander EK, Friedman S, Walter J, Bubes V, Kotler G, Lee IM, Manson JE, Costenbader KH. Vitamin D and marine omega 3 fatty acid supplementation and incident autoimmune disease: VITAL randomized controlled trial. *BMJ*. 2022 Jan 26;376:e066452. doi: 10.1136/bmj-2021-066452.
2. Trummer C, Schwetz V, Kollmann M, Wölfler M, Münzker J, Pieber TR, Pilz S, Heijboer AC, Obermayer-Pietsch B, Lerchbaum E. Effects of vitamin D supplementation on metabolic and endocrine parameters in PCOS: a randomized-controlled trial. *Eur J Nutr*. 2019 Aug;58(5):2019-2028. doi: 10.1007/s00394-018-1760-8. Epub 2018 Jun 26.
3. Miao J, Bachmann KN, Huang S, Su YR, Dusek J, Newton-Cheh C, Arora P, Wang TJ. Effects of Vitamin D Supplementation on Cardiovascular and Glycemic Biomarkers. *J Am Heart Assoc*. 2021 May 18;10(10):e017727. doi: 10.1161/JAHA.120.017727.
4. Cojic M, Kocic R, Klisic A, Kocic G. The Effects of Vitamin D Supplementation on Metabolic and Oxidative Stress Markers in Patients With Type 2 Diabetes: A 6-Month Follow Up Randomized Controlled Study. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021 Aug 19;12:610893. doi: 10.3389/fendo.2021.610893.
5. MÁ. Valero Zanuya, F. Hawkins Carranza, Metabolism, endogenous and exogenous sources of vitamin D, *REEMO*. 2007;16(4):63-70
6. Yin L, Ordóñez-Mena JM, Chen T, Schöttker B, Arndt V, Brenner H. Circulating 25-hydroxyvitamin D serum concentration and total cancer incidence and mortality: a systematic review and meta-analysis. *Prev Med*. 2013;57 (6):753-764. doi:10.1016/j.ypmed.2013.08.026
7. Zhang R, Li B, Gao X, et al. Serum 25-hydroxyvitamin D and the risk of cardiovascular disease: dose-response meta-analysis of prospective studies. *Am J Clin Nutr*. 2017;105(4):810-819. doi:10.3945/ajcn.116.140392
8. Méndez-Sánchez L, Clark P, Winzenberg TM, Tugwell P, Correa-Burrows P, Costello R. Calcium and vitamin D for increasing bone mineral density in premenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev*. 2023 Jan 27;1(1):CD012664. doi: 10.1002/14651858.CD012664.pub2.
9. Rizzoli, R. Dairy products and bone health. *Aging Clin Exp Res* 34, 9–24 (2022). <https://doi.org/10.1007/s40520-021-01970-4>
10. Ottanelli S. Prevention and treatment of bone fragility in cancer patient. *Clin Cases Miner Bone Metab*. 2015 May-Aug;12(2):116-29. doi: 10.11138/ccmbm/2015.12.2.116. Epub 2015 Oct 26.
11. Fujihara N, Fujihara Y, Hamada S, Yoshida M, Tsukushi S. Current practice patterns of osteoporosis treatment in cancer patients and effects of therapeutic interventions in a tertiary center. *PLoS One*. 2021 Mar 11;16(3):e0248188. doi: 10.1371/journal.pone.0248188.
12. Vieth R. Vitamin D supplementation: cholecalciferol, calcifediol, and calcitriol. *Eur J Clin Nutr*. 2020 Nov;74(11):1493-1497. doi: 10.1038/s41430-020-0697-1.
13. Chang SW, Lee HC. Vitamin D and health - The missing vitamin in humans. *Pediatr Neonatol*. 2019 Jun;60(3):237-244. doi: 10.1016/j.pedneo.2019.04.007.
14. Martineau AR, Jolliffe DA, Greenberg L, Aloia JF, Bergman P, Dubnov-Raz G, Esposito S, Ganmaa D, Ginde AA, Goodall EC, Grant CC, Janssens W,

- Jensen ME, Kerley CP, Laaksi I, Manaseki-Holland S, Mauger D, Murdoch DR, Neale R, Rees JR, Simpson S, Stelmach I, Trilok Kumar G, Uras-hima M, Camargo CA, Griffiths CJ, Hooper RL. Vitamin D supplementation to prevent acute respiratory infections: individual participant data meta-analysis. *Health Technol Assess*. 2019 Jan;23(2):1-44. doi: 10.3310/hta23020.
15. Bjelakovic G, Nikolova D, Bjelakovic M, Gluud C. Vitamin D supplementation for chronic liver diseases in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017 Nov 3;11(11):CD011564. doi: 10.1002/14651858.CD011564.pub2. Update in: *Cochrane Database Syst Rev*. 2021 Aug 25;8:CD011564.
 16. Charoenngam N, Kalajian TA, Shirvani A, Yoon GH, Desai S, McCarthy A, Apovian CM, Holick MF. A pilot-randomized, double-blind crossover trial to evaluate the pharmacokinetics of orally administered 25-hydroxyvitamin D3 and vitamin D3 in healthy adults with differing BMI and in adults with intestinal malabsorption. *Am J Clin Nutr*. 2021 Sep 1;114(3):1189-1199. doi: 10.1093/ajcn/nqab123.
 17. Angellotti E, D'Alessio D, Dawson-Hughes B, Chu Y, Nelson J, Hu P, Cohen RM, Pittas AG. Effect of vitamin D supplementation on cardiovascular risk in type 2 diabetes. *Clin Nutr*. 2019 Oct;38(5):2449-2453. doi: 10.1016/j.clnu.2018.10.003.
 18. Hu KL, Gan K, Wang R, Li W, Wu Q, Zheng B, Zou L, Zhang S, Liu Y, Wu Y, Chen R, Cao W, Yang S, Liu FT, Tian L, Zeng H, Xu H, Qiu S, Yang L, Chen X, Pan X, Wu X, Mol BW, Li R, Zhang D. Vitamin D supplementation prior to in vitro fertilisation in women with polycystic ovary syndrome: a protocol of a multicentre randomised, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *BMJ Open*. 2020 Dec 8;10(12):e041409. doi: 10.1136/bmjopen-2020-041409.
 19. Naderpoor N, Mousa A, Fernanda Gomez Arango L, Barrett HL, Dekker Nitert M, de Courten B. Effect of Vitamin D Supplementation on Faecal Microbiota: A Randomised Clinical Trial. *Nutrients*. 2019 Nov 27;11(12):2888. doi: 10.3390/nu11122888.
 20. Mercante G, Anelli A, Giannarelli D, Giordano D, Sinopoli I, Ferrelli F, Digiesi G, Appetecchia ML, Barnabei A, Cristalli G, Conti L, Pellini R, Piazza F, Lombardi D, De Virgilio A, Spriano G. Cost-effectiveness in transient hypocalcemia post-thyroidectomy. *Head Neck*. 2019 Nov;41(11):3940-3947. doi: 10.1002/hed.25934.
 21. Zittermann A, Ernst JB, Prokop S, Fuchs U, Dreier J, Kuhn J, Berthold HK, Pilz S, Gouni-Berthold I, Gummert JF. Vitamin D supplementation and bone turnover in advanced heart failure: the EVITA trial. *Osteoporos Int*. 2018 Mar;29(3):579-586. doi: 10.1007/s00198-017-4312-9.
 22. Billington EO, Burt LA, Plett R, Rose MS, Boyd SK, Hanley DA. Effect of high-dose vitamin D supplementation on peripheral arterial calcification: secondary analysis of a randomized controlled trial. *Osteoporos Int*. 2020 Nov;31(11):2141-2150. doi: 10.1007/s00198-020-05500-2.
 23. Abdollahi R, Abiri B, Sarbakhsh P, Kashanian M, Vafa M. The Effect of Vitamin D Supplement Consumption on Premenstrual Syndrome in Vitamin D-Deficient Young Girls: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Clinical Trial. *Complement Med Res*. 2019;26(5):336-342. English. doi: 10.1159/000500016.

24. Jabbour J, Rahme M, Mahfoud ZR, El-Hajj Fuleihan G. Effect of high dose vitamin D supplementation on indices of sarcopenia and obesity assessed by DXA among older adults: A randomized controlled trial. *Endocrine*. 2022 Apr;76(1):162-171. doi: 10.1007/s12020-021-02951-3.
25. Lerchbaum E, Trummer C, Theiler-Schwetz V, Kollmann M, Wölfler M, Pilz S, Obermayer-Pietsch B. Effects of Vitamin D Supplementation on Bone Turnover and Bone Mineral Density in Healthy Men: A Post-Hoc Analysis of a Randomized Controlled Trial. *Nutrients*. 2019 Mar 29;11(4):731. doi: 10.3390/nu11040731. }
26. Lerchbaum E, Theiler-Schwetz V, Kollmann M, Wölfler M, Pilz S, Obermayer-Pietsch B, Trummer C. Effects of Vitamin D Supplementation on Surrogate Markers of Fertility in PCOS Women: A Randomized Controlled Trial. *Nutrients*. 2021 Feb 7;13(2):547. doi: 10.3390/nu13020547.
27. Lerchbaum E, Trummer C, Theiler-Schwetz V, Kollmann M, Wölfler M, Heijboer AC, Pilz S, Obermayer-Pietsch B. Effects of vitamin D supplementation on androgens in men with low testosterone levels: a randomized controlled trial. *Eur J Nutr*. 2019 Dec;58(8):3135-3146. doi: 10.1007/s00394-018-1858-z.
28. Lerchbaum E, Trummer C, Theiler-Schwetz V, Kollmann M, Wölfler M, Pilz S, Obermayer-Pietsch B. Effects of Vitamin D Supplementation on Body Composition and Metabolic Risk Factors in Men: A Randomized Controlled Trial. *Nutrients*. 2019 Aug 14;11(8):1894. doi: 10.3390/nu11081894.
29. Trummer C, Theiler-Schwetz V, Kollmann M, Wölfler M, Münzker J, Pilz S, Pieber TR, Heijboer AC, Obermayer-Pietsch B, Lerchbaum E. Effects of vitamin D supplementation on metabolic and endocrine parameters in healthy premenopausal women: A randomized controlled trial. *Clin Nutr*. 2020 Mar;39(3):718-726. doi: 10.1016/j.clnu.2019.03.007.
30. Cefalo CMA, Conte C, Sorice GP, Moffa S, Sun VA, Cinti F, Salomone E, Muscogiuri G, Brocchi AAG, Pontecorvi A, Mezza T, Giaccari A. Effect of Vitamin D Supplementation on Obesity-Induced Insulin Resistance: A Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Trial. *Obesity (Silver Spring)*. 2018 Apr;26(4):651-657. doi: 10.1002/oby.22132.
31. Perić M, Maiter D, Cavalier E, Lasserre JF, Toma S. The Effects of 6-Month Vitamin D Supplementation during the Non-Surgical Treatment of Periodontitis in Vitamin-D-Deficient Patients: A Randomized Double-Blind Placebo-Controlled Study. *Nutrients*. 2020 Sep 25;12(10):2940. doi: 10.3390/nu12102940.
32. Diederichsen ACP, Lindholt JS, Möller S, Øvrehus KA, Auscher S, Lambrechtsen J, Hosbond SE, Alan DH, Urbonaviciene G, Becker SW, Fredgart MH, Hasific S, Folkestad L, Gerke O, Rasmussen LM, Møller JE, Mickle H, Dahl JS. Vitamin K2 and D in Patients With Aortic Valve Calcification: A Randomized Double-Blinded Clinical Trial. *Circulation*. 2022 May 3;145(18):1387-1397. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.121.057008.
33. Grübler MR, Zittermann A, Verheyen ND, Trummer C, Theiler-Schwetz V, Keppel MH, Malle O, Richtig G, Gängler S, Bischoff-Ferrari H, Scharnagl H, Meinitzer A, März W, Tomaschitz A, Pilz S. Randomized trial of vitamin D versus placebo supplementation on markers of systemic inflammation in hypertensive patients.

- Nutr Metab Cardiovasc Dis. 2021 Oct 28;31(11):3202-3209. doi: 10.1016/j.numecd.2021.07.028.
34. Schwetz V, Scharnagl H, Trummer C, Stojakovic T, Pandis M, Grüber MR, Verheyen N, Gaksch M, Zittermann A, Aberer F, Lerchbaum E, Obermayer-Pietsch B, Pieber TR, März W, Tomaschitz A, Pilz S. Vitamin D supplementation and lipoprotein metabolism: A randomized controlled trial. *J Clin Lipidol*. 2018 May-Jun;12(3):588-596.e4.
 35. Bislev LS, Langagergaard Rødbro L, Rolighed L, Sikjaer T, Rejnmark L. Bone Microstructure in Response to Vitamin D3 Supplementation: A Randomized Placebo-Controlled Trial. *Calcif Tissue Int*. 2019 Feb;104(2):160-170. doi: 10.1007/s00223-018-0481-6.
 36. Effects of vitamin D supplementation on FGF23: a randomized-controlled trial - PubMed (nih.gov)
 37. Francic V, Ursem SR, Dirks NF, Keppel MH, Theiler-Schwetz V, Trummer C, Pandis M, Borzan V, Grüber MR, Verheyen ND, März W, Tomaschitz A, Pilz S, Heijboer AC, Obermayer-Pietsch B. The Effect of Vitamin D Supplementation on its Metabolism and the Vitamin D Metabolite Ratio. *Nutrients*. 2019 Oct 21;11(10):2539. doi: 10.3390/nu11102539.
 38. Trummer C, Schwetz V, Kollmann M, Wölfler M, Münzker J, Pieber TR, Pilz S, Heijboer AC, Obermayer-Pietsch B, Lerchbaum E. Effects of vitamin D supplementation on metabolic and endocrine parameters in PCOS: a randomized-controlled trial. *Eur J Nutr*. 2019 Aug;58(5):2019-2028. doi: 10.1007/s00394-018-1760-8.
 39. de Zwart AH, Dekker J, Roorda LD, van der Esch M, Lips P, van Schoor NM, Heijboer AC, Turkstra F, Gerritsen M, Häkkinen A, Bennell K, Steultjens MP, Lems WF, van der Leeden M. High-intensity versus low-intensity resistance training in patients with knee osteoarthritis: A randomized controlled trial. *Clin Rehabil*. 2022 Jul;36(7):952-967. doi: 10.1177/02692155211073039.
 40. Pham H, Waterhouse M, Baxter C, Duarte Romero B, McLeod DSA, Armstrong BK, Ebeling PR, English DR, Hartel G, Kimlin MG, O'Connell RL, van der Pols JC, Venn AJ, Webb PM, Whiteman DC, Neale RE. Vitamin D Supplementation and Antibiotic Use in Older Australian Adults: An Analysis of Data From the D-Health Trial. *J Infect Dis*. 2022 Sep 21;226(6):949-957. doi: 10.1093/infdis/jiac279.
 41. Watcharanon W, Kaewrudee S, Soontrapa S, Somboonporn W, Srisaengpang P, Panpanit L, Pongchaiyakul C. Effects of sunlight exposure and vitamin D supplementation on vitamin D levels in postmenopausal women in rural Thailand: A randomized controlled trial. *Complement Ther Med*. 2018 Oct;40:243-247. doi: 10.1016/j.ctim.2018.06.004. Epub 2018 Jun 18.
 42. Ackerman KE, Singhal V, Baskaran C, Slattery M, Campoverde Reyes KJ, Toth A, Eddy KT, Boussein ML, Lee H, Klubanski A, Misra M. Oestrogen replacement improves bone mineral density in oligo-amenorrhoeic athletes: a randomised clinical trial. *Br J Sports Med*. 2019 Feb;53(4):229-236. doi: 10.1136/bjsports-2018-099723.
 43. Zaromytidou E, Koufakis T, Dimakopoulos G, Drivakou D, Konstantinidou S, Antonopoulou V, Grammatiki M, Manthou E, Iakovou I, Gotzamani-Psarrakou A, Kotsa K. The effect of vitamin D supplementation on glycemic status of elderly people with prediabetes: a 12-month open-label, randomized-controlled study. *Expert Rev Clin Phar*

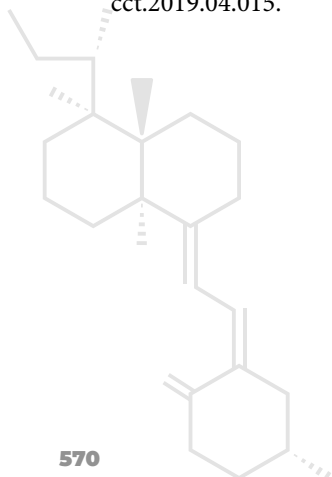
- macol. 2022 Jan;15(1):89-97. doi: 10.1080/17512433.2022.2043153.
44. Trivedi M, Faridi MMA, Aggarwal A, Madhu SV, Malhotra RK. Oral Vitamin D Supplementation to Mothers During Lactation-Effect of 25(OH)D Concentration on Exclusively Breastfed Infants at 6 Months of Age: A Randomized Double-Blind Placebo-Controlled Trial. *Breastfeed Med.* 2020 Apr;15(4):237-245. doi: 10.1089/bfm.2019.0102.
 45. Alipour S, Shirzad N, Sepidarkish M, Saberi A, Bayani L, Hosseini L. The Effect of Vitamin D Supplementation on Breast Density Changes: A Clinical Trial Study. *Nutr Cancer.* 2018 Apr;70(3):425-430. doi: 10.1080/01635581.2018.1446088.
 46. Grove-Laugesen D, Cramon PK, Malmstroem S, Ebbelohj E, Watt T, Hansen KW, Rejnmark L. Effects of Supplemental Vitamin D on Muscle Performance and Quality of Life in Graves' Disease: A Randomized Clinical Trial. *Thyroid.* 2020 May;30(5):661-671. doi: 10.1089/thy.2019.0634.
 47. 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 Dec;43(12):2916-2922. doi: 10.2337/dc20-1765.
 48. Michos ED, Mitchell CM, Miller ER 3rd, Sternberg AL, Juraschek SP, Schrack JA, Szanton SL, Walston JD, Kalyani RR, Plante TB, Christenson RH, Shade D, Tonascia J, Roth DL, Appel LJ; STURDY Collaborative Research Group. Rationale and design of the Study To Understand Fall Reduction and Vitamin D in You (STURDY): A randomized clinical trial of Vitamin D supplement doses for the prevention of falls in older adults. *Contemp Clin Trials.* 2020 Mar;90:105936.
 49. Usategui-Martín R, Pérez-Alonso M, Socorro-Briangos L, Ruiz-Mambrilla M, De Luis D, Linares L, Calero-Paniagua I, Dueñas-Laita A, Pérez-Castrillón JL. Estrogen receptor genes polymorphisms determine serum lipid profile in healthy postmenopausal women treated with calcium, vitamin D, and genistein. *J Cell Biochem.* 2019 Aug;120(8):13115-13120. doi: 10.1002/jcb.28584.
 50. Tanakol R, Gül N, Üzüm AK, Aral F. Calcitriol treatment in patients with low vitamin D levels. *Arch Osteoporos.* 2018 Oct 23;13(1):114. doi: 10.1007/s11657-018-0529-2.
 51. Rastogi A, Bhansali A, Khare N, Suri V, Yaddanapudi N, Sachdeva N, Puri GD, Malhotra P. Short term, high-dose vitamin D supplementation for COVID-19 disease: a randomised, placebo-controlled, study (SHADE study). *Postgrad Med J.* 2022 Feb;98(1156):87-90. doi: 10.1136/postgradmedj-2020-139065. Epub 2020 Nov 12. PMID: 33184146.
 52. Andújar-Espinosa R, Salinero-González L, Illán-Gómez F, Castilla-Martínez M, Hu-Yang C, Ruiz-López FJ. Effect of vitamin D supplementation on asthma control in patients with vitamin D deficiency: the ACVID randomised clinical trial. *Thorax.* 2021 Feb;76(2):126-133. doi: 10.1136/thoraxjnl-2019-213936.
 53. Karonova T, Stepanova A, Bystrova A, Jude EB. High-Dose Vitamin D Supplementation Improves Microcirculation and Reduces Inflammation in Diabetic Neuropathy Patients. *Nutrients.* 2020 Aug 20;12(9):2518. doi: 10.3390/nu12092518.

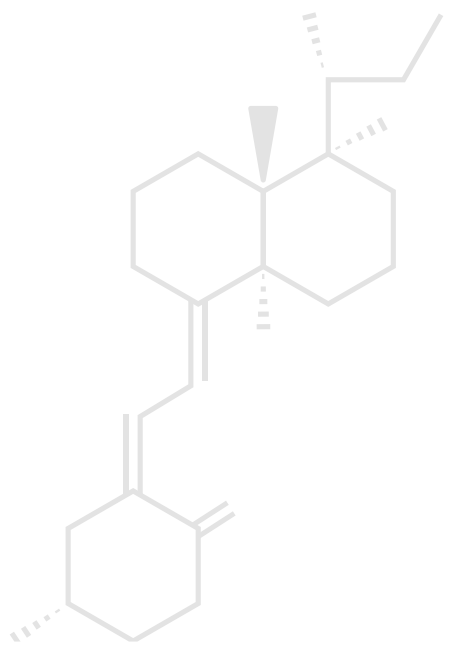
54. Kamronrithisorn T, Manonai J, Valibhakara SA, Sophonsritsuk A, Valibhakara O. Effect of Vitamin D Supplement on Vulvovaginal Atrophy of the Menopause. *Nutrients*. 2020 Sep 21;12(9):2876. doi: 10.3390/nu12092876.
55. Khan DM, Jamil A, Randhawa FA, Butt NF, Malik U. Efficacy of oral vitamin D on glycated haemoglobin (HbA1c) in type 2 diabetics having vitamin D deficiency - A randomized controlled trial. *J Pak Med Assoc*. 2018 May;68(5):694-697.
56. Cojic M, Kocic R, Klisic A, Kocic G. The Effects of Vitamin D Supplementation on Metabolic and Oxidative Stress Markers in Patients With Type 2 Diabetes: A 6-Month Follow Up Randomized Controlled Study. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021 Aug 19;12:610893. doi: 10.3389/fendo.2021.610893.
57. Esfandiari A, Pourghassem Gargari B, Noshad H, Sarbakhsh P, Mobasseri M, Barzegari M, Arzhang P. The effects of vitamin D3 supplementation on some metabolic and inflammatory markers in diabetic nephropathy patients with marginal status of vitamin D: A randomized double blind placebo controlled clinical trial. *Diabetes Metab Syndr*. 2019 Jan-Feb;13(1):278-283. doi: 10.1016/j.dsx.2018.09.013.
58. Rostami M, Tehrani FR, Simbar M, Bidhendi Yarandi R, Minooee S, Hollis BW, Hosseinpanah F. Effectiveness of Prenatal Vitamin D Deficiency Screening and Treatment Program: A Stratified Randomized Field Trial. *J Clin Endocrinol Metab*. 2018 Aug 1;103(8):2936-2948. doi: 10.1210/jc.2018-00109.
59. Rowe CW, Arthurs S, O'Neill CJ, Hawthorne J, Carroll R, Wynne K, Bendinelli C. High-dose preoperative cholecalciferol to prevent post-thyroidectomy hypocalcaemia: A randomized, double-blinded placebo-controlled trial. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2019 Feb;90(2):343-350. doi: 10.1111/cen.13897.
60. Ben-Porat T, Weiss R, Khalaileh A, Abu Gazala M, Kaluti D, Mintz Y, Sherf-Dagan S, Yackobovitch-Gavan M, Rottenstreich A, Brodie R, Pikarsky AJ, Elazary R. The impact of preoperative vitamin administration on skeletal status following sleeve gastrectomy in young and middle-aged women: a randomized controlled trial. *Int J Obes (Lond)*. 2021 Sep;45(9):1925-1936. doi: 10.1038/s41366-021-00845-y.
61. Shirvani A, Kalajian TA, Song A, Hollick MF. Disassociation of Vitamin D's Calcemic Activity and Non-calcemic Genomic Activity and Individual Responsiveness: A Randomized Controlled Double-Blind Clinical Trial. *Sci Rep*. 2019 Nov 27;9(1):17685. doi: 10.1038/s41598-019-53864-1.
62. Shirvani A, Kalajian TA, Song A, Allen R, Charoengnam N, Lewanczuk R, Hollick MF. Variable Genomic and Metabolomic Responses to Varying Doses of Vitamin D Supplementation. *Anticancer Res*. 2020 Jan;40(1):535-543. doi: 10.21873/anticancer.13982. PMID: 31892609.
63. Guralnik JM, Sternberg AL, Mitchell CM, Blackford AL, Schrack J, Wanigatunga AA, Michos E, Jurasek SP, Szanton S, Kalyani R, Cai Y, Appel LJ; STURDY Collaborative Research Group. Effects of Vitamin D on Physical Function: Results From the STURDY Trial. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2022 Aug 12;77(8):1585-1592. doi: 10.1093/gerona/glab379. PMID: 34928336; PMCID: PMC9373949.
64. Bassatne A, Jafari A, Kassem M, Mantzoros C, Rahme M, El-Hajj Fu-

- leihan G. Delta-like 1 (DLK1) is a possible mediator of vitamin D effects on bone and energy metabolism. *Bone*. 2020 Sep;138:115510. doi: 10.1016/j.bone.2020.115510.
65. Macdonald HM, Reid IR, Gamble GD, Fraser WD, Tang JC, Wood AD. 25-Hydroxyvitamin D Threshold for the Effects of Vitamin D Supplements on Bone Density: Secondary Analysis of a Randomized Controlled Trial. *J Bone Miner Res*. 2018 Aug;33(8):1464-1469. doi: 10.1002/jbmr.3442.
 66. Curtis EM, Parsons C, Maslin K, D'Angelo S, Moon RJ, Crozier SR, Gossiel F, Bishop NJ, Kennedy SH, Papageorghiou AT, Fraser R, Gandhi SV, Prentice A, Inskip HM, Godfrey KM, Schoenmakers I, Javaid MK, Eastell R, Cooper C, Harvey NC; MAVIDOS Trial Group. Bone turnover in pregnancy, measured by urinary CTX, is influenced by vitamin D supplementation and is associated with maternal bone health: findings from the Maternal Vitamin D Osteoporosis Study (MAVIDOS) trial. *Am J Clin Nutr*. 2021 Nov 8;114(5):1600-1611. doi: 10.1093/ajcn/nqab264.
 67. Curtis EM, Krstic N, Cook E, D'Angelo S, Crozier SR, Moon RJ, Murray R, Garratt E, Costello P, Cleal J, Ashley B, Bishop NJ, Kennedy S, Papageorghiou AT, Schoenmakers I, Fraser R, Gandhi SV, Prentice A, Javaid MK, Inskip HM, Godfrey KM, Bell CG, Lillycrop KA, Cooper C, Harvey NC; MAVIDOS Trial Group. Gestational Vitamin D Supplementation Leads to Reduced Perinatal RXRA DNA Methylation: Results from the MAVIDOS Trial. *J Bone Miner Res*. 2019 Feb;34(2):231-240. doi: 10.1002/jbmr.3603. Epub 2019 Jan 18.
 68. Cai Y, Wanigatunga AA, Mitchell CM, Urbanek JK, Miller ER 3rd, Juraschek SP, Michos ED, Kalyani RR, Roth DL, Appel LJ, Schrack JA. The effects of vitamin D supplementation on frailty in older adults at risk for falls. *BMC Geriatr*. 2022 Apr 10;22(1):312. doi: 10.1186/s12877-022-02888-w.
 69. Waterhouse M, Sanguineti E, Baxter C, Duarte Romero B, McLeod DSA, English DR, Armstrong BK, Ebeling PR, Hartel G, Kimlin MG, O'Connell RL, Pham H, van der Pols JC, Venn AJ, Webb PM, Whiteman DC, Neale RE. Vitamin D supplementation and risk of falling: outcomes from the randomized, placebo-controlled D-Health Trial. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2021 Dec;12(6):1428-1439. doi: 10.1002/jcsm.12759.
 70. Karefylakis C, Särnblad S, Ariander A, Ehlersson G, Rask E, Rask P. Effect of Vitamin D supplementation on body composition and cardiorespiratory fitness in overweight men—a randomized controlled trial. *Endocrine*. 2018 Sep;61(3):388-397. doi: 10.1007/s12020-018-1665-6.
 71. Corcoy R, Mendoza LC, Simmons D, Desoye G, Adelantado JM, Chico A, Devlieger R, van Assche A, Galjaard S, Timmerman D, Lapolla A, Dalfrà MG, Bertolotto A, Harreiter J, Wender-Ozegowska E, Zawiejska A, Kautzky-Willer A, Dunne FP, Damm P, Mathiesen ER, Jensen DM, Andersen LLT, Tanvig M, Hill DJ, Jelsma JG, Snoek FJ, Köfeler H, Trötz Müller M, Lips P, van Poppel MNM. The DALI vitamin D randomized controlled trial for gestational diabetes mellitus prevention: No major benefit shown besides vitamin D sufficiency. *Clin Nutr*. 2020 Mar;39(3):976-984. doi: 10.1016/j.clnu.2019.04.006.
 72. Rasouli N, Brodsky IG, Chatterjee R, Kim SH, Pratley RE, Staten MA, Pittas AG; D2d Research Group. Effects of Vitamin D Supplementation on

- Insulin Sensitivity and Secretion in Prediabetes. *J Clin Endocrinol Metab.* 2022 Jan 1;107(1):230-240. doi: 10.1210/clinem/dgab649.
73. Goyal A, Dabas A, Shah D, Malhotra RK, Dewan P, Madhu SV, Gupta P. Sunlight Exposure vs Oral Vitamin D Supplementation for Prevention of Vitamin D Deficiency in Infancy: A Randomized Controlled Trial. *Indian Pediatr.* 2022 Nov 15;59(11):852-858.
 74. Desouza C, Chatterjee R, Vickery EM, Nelson J, Johnson KC, Kashyap SR, Lewis MR, Margolis K, Pratley R, Rasouli N, Sheehan PR, Pittas AG; D2d Research Group. Electronic address: d2d@tuftsmedicalcenter.org. The effect of vitamin D supplementation on cardiovascular risk in patients with prediabetes: A secondary analysis of the D2d study. *J Diabetes Complications.* 2022 Aug;36(8):108230.
 75. Riek AE, Oh J, Darwech I, Worthy V, Lin X, Ostlund RE Jr, Zhang RM, Bernal-Mizrachi C. Vitamin D3 supplementation decreases a unique circulating monocyte cholesterol pool in patients with type 2 diabetes. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2018 Mar;177:187-192. doi: 10.1016/j.jsbmb.2017.09.011. }
 76. Javed Z, Papageorgiou M, Deshmukh H, Kilpatrick ES, Mann V, Corless L, Abouda G, Rigby AS, Atkin SL, Sathiyapalan T. A Randomized, Controlled Trial of Vitamin D Supplementation on Cardiovascular Risk Factors, Hormones, and Liver Markers in Women with Polycystic Ovary Syndrome. *Nutrients.* 2019 Jan 17;11(1):188. doi: 10.3390/nu11010188.
 77. Bhatt SP, Misra A, Pandey RM, Upadhyay AD, Gulati S, Singh N. Vitamin D Supplementation in Overweight/obese Asian Indian Women with Prediabetes Reduces Glycemic Measures and Truncal Subcutaneous Fat: A 78 Weeks Randomized Placebo-Controlled Trial (PREVENT-WIN Trial). *Sci Rep.* 2020 Jan 14;10(1):220. doi: 10.1038/s41598-019-56904-y.
 78. Miao J, Bachmann KN, Huang S, Su YR, Dusek J, Newton-Cheh C, Arora P, Wang TJ. Effects of Vitamin D Supplementation on Cardiovascular and Glycemic Biomarkers. *J Am Heart Assoc.* 2021 May 18;10(10):e017727. doi: 10.1161/JAHA.120.017727.
 79. Zittermann A, Ernst JB, Prokop S, Fuchs U, Dreier J, Kuhn J, Knabbe C, Berthold HK, Gouni-Berthold I, Gummert JF, Börgermann J, Pilz S. Vitamin D supplementation does not prevent the testosterone decline in males with advanced heart failure: the EVITA trial. *Eur J Nutr.* 2019 Mar;58(2):673-680. doi: 10.1007/s00394-018-1666-5.
 80. Niroomand M, Fotouhi A, Irannejad N, Hosseinpanah F. Does high-dose vitamin D supplementation impact insulin resistance and risk of development of diabetes in patients with pre-diabetes? A double-blind randomized clinical trial. *Diabetes Res Clin Pract.* 2019 Feb;148:1-9. doi: 10.1016/j.diabres.2018.12.008.
 81. Andújar-Espinosa R, Aparicio-Vicente M, Ruiz-López FJ, Salinero-González L. Influence of vitamin D supplementation on the quality of life of asthma patients: Findings from ACVID randomised clinical trial. *Respir Med.* 2021 Aug-Sep;185:106484. doi: 10.1016/j.rmed.2021.106484.
 82. Herly M, Stengaard-Pedersen K, Vestergaard P, Christensen R, Möller S, Østergaard M, Junker P, Hetland ML, Hørslev-Petersen K, Ellingsen T. Impact of season on the association between vitamin D levels at diagnosis and one-year remission in early Rheumatoid Arthritis. *Sci Rep.* 2020 Apr 30;10(1):7371. doi: 10.1038/s41598-020-64284-x.

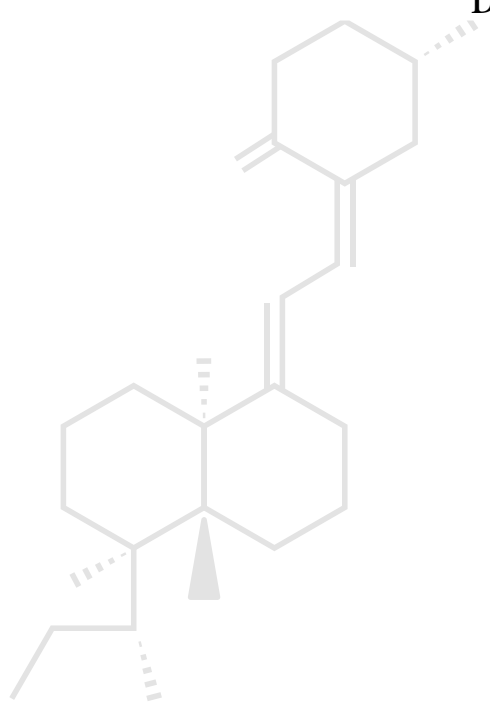
83. Apaydin M, Can AG, Kizilgul M, Beyse S, Kan S, Caliskan M, Demirci T, Ozcelik O, Ozbek M, Cakal E. The effects of single high-dose or daily low-dosage oral colecalciferol treatment on vitamin D levels and muscle strength in postmenopausal women. *BMC Endocr Disord*. 2018 Jul 21;18(1):48. doi: 10.1186/s12902-018-0277-8.
84. Holt R, Petersen JH, Dinsdale E, Knop FK, Juul A, Jørgensen N, Blomberg Jensen M. Vitamin D Supplementation Improves Fasting Insulin Levels and HDL Cholesterol in Infertile Men. *J Clin Endocrinol Metab*. 2022 Jan 1;107(1):98-108. doi: 10.1210/clinem/dgab667.
85. Jabbour J, Rahme M, Mahfoud ZR, El-Hajj Fuleihan G. Reply to Editors-Effect of high dose vitamin D supplementation on indices of sarcopenia and obesity assessed by DXA among older adults: a randomized controlled trial. *Endocrine*. 2022 Jun;76(3):749-750. doi: 10.1007/s12020-022-03049-0.
86. Chatterjee R, Erban JK, Fuss P, Dolor R, LeBlanc E, Staten M, Sheehan P, Pittas A; D2d Research Group. Vitamin D supplementation for prevention of cancer: The D2d cancer outcomes (D2dCA) study. *Contemp Clin Trials*. 2019 Jun;81:62-70. doi: 10.1016/j.cct.2019.04.015.
87. Martucci G, McNally D, Parekh D, Zajic P, Tuzzolino F, Arcadipane A, Christopher KB, Dobnig H, Amrein K. Trying to identify who may benefit most from future vitamin D intervention trials: a post hoc analysis from the VITDAL-ICU study excluding the early deaths. *Crit Care*. 2019 Jun 4;23(1):200. doi: 10.1186/s13054-019-2472-z.
88. Chatterjee R, Fuss P, Vickery EM, LeBlanc ES, Sheehan PR, Lewis MR, Dolor RJ, Johnson KC, Kashyap SR, Nelson J, Pittas AG; D2d Research Group. Vitamin D Supplementation for Prevention of Cancer: The D2d Cancer Outcomes (D2dCA) Ancillary Study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2021 Aug 18;106(9):2767-2778. doi: 10.1210/clinem/dgab153.
89. Tønnesen R, Schwarz P, Hovind P, Jensen LT. Modulation of the sympathetic nervous system in youngsters by vitamin-D supplementation. *Physiol Rep*. 2018 Apr;6(7):e13635. doi: 10.14814/phy2.13635.
90. Savić Ž, Vračarić V, Milić N, Nićiforović D, Damjanov D, Pellicano R, Medić-Stojanoska M, Abenavoli L. Vitamin D supplementation in patients with alcoholic liver cirrhosis: a prospective study. *Minerva Med*. 2018 Oct;109(5):352-357. doi: 10.23736/S0026-4806.18.05723-3.





27. ASPECTOS ECONÓMICOS DE LA VITAMINA D

Natalia Guarnizo
Hannia Barrios
Diego Rosselli



Natalia Guarnizo
Hannia Barrios
Diego Rosselli

El mercado de vitamina D

Como se ha descrito en detalle en otros capítulos de este libro, desde hace años se han reconocido no solo una elevada prevalencia de deficiencia de vitamina D en la población general sino los múltiples beneficios potenciales de su suplementación. Eso ha llevado a que, además de los estudios en muchos campos de la investigación, desde la ciencia básica y los modelos animales hasta los diseños clínicos y epidemiológicos, se haya analizado el tema desde la perspectiva económica. En primer lugar, vale echar una mirada al mercado de los suplementos vitamínicos.

El interés del público y de la comunidad científica se ha traducido en una dinamización del mercado de la vitamina D. Según estudios publicados en 2017 y 2019, se espera que el mercado crezca a lo largo de la década de los años veinte del siglo XXI en un 6 % a 7,5 % anuales, pasando de un aproxi-

mado a nivel global de 1 300 millones de dólares a entre 1 900 y 2 500 millones de dólares. (1,2). En una observación durante 8 años realizada en Italia y publicada en 2015 (3) se evidenció un crecimiento en la prescripción de vitamina D de más de 200 %, al pasar de 484 298 cajas prescritas en 2006 a 1 447 984 cajas en 2013, lo que a su vez se tradujo en que el costo total para el reembolso por parte del Sistema Regional de Salud aumentó de 3.2 millones de euros en 2006 a 8,2 en 2013. Esto se relaciona con que, aparte de su función en el metabolismo del fosfocálcico y en la formación de hueso nuevo, en los últimos años se ha asociado con el riesgo de raquitismo y osteomalacia, lo cual ha aumentado la demanda de este suplemento vitamínico.

En las proyecciones de ventas, se espera que la demanda se vea estimulada en su mayoría por la región Asia Pacífico por tres motivos principales: primero, es el mercado regional más grande del mundo; segundo, el envejecimiento de la población (a pasos acelerados en China, donde se estima que el 49 % de la población en el 2050

será mayor de 50 años) y tercero, por el aumento de la prevalencia de osteoporosis y de las fracturas asociadas a esa condición (1,2).

El abrumante peso de China en el mercado de la vitamina D lo ubica como el mayor productor, consumidor y exportador de esta del mundo; habiendo sido responsable del 70,9 % de la producción mundial de vitamina D en 2017 (1).

La demanda se encuentra impulsada principalmente por un incremento en la compra de comida fortificada, bien sea para el sector agropecuario o para consumidores humanos, cuya conciencia acerca de estilos de vida saludable ha aumentado (2). Como se describe en más detalle en otro capítulo de este libro, entre las presentaciones de vitamina D se encuentra el ergocalciferol (vitamina D₂) y el colecalciferol (vitamina D₃) que pueden encontrarse en los alimentos y como fármaco o suplemento nutricional, así como otras como el calcidiol, calcitriol, calcipotriol, calcifediol o alfacalcidol siendo estas, o formas activas de la vitamina D, o derivados de la 25-hidroxitamina-D, que pueden encontrarse de forma farmacéutica. Todas ellas se pueden encontrar solas o asociadas a otras vitaminas o minerales. Los costos de producción y venta de vitamina D pueden variar de acuerdo con la presentación, región, dosis y

marca. Aún así, se puede considerar económica. En Estados Unidos se considera más asequible que en algunos países europeos, más no hay un consenso o dato específico sobre los precios de las distintas presentaciones de vitamina D en los diferentes países.

Prevención de déficit de vitamina D

La importancia de mantener los niveles de vitamina D en la población tiene como argumentos principales que se provee un suministro saludable de calcio a los huesos, lo que previene raquitismo, osteomalacia e hipocalcemia, así como la morbilidad y mortalidad asociadas con estas.

Superficialmente se han visto e investigado diversos efectos a largo plazo que podría tener el déficit de vitamina D en las personas y aparentemente, podría asociarse a otros desenlaces fuera del raquitismo y la osteomalacia como la depresión postparto (4), mayor riesgo de fracturas y otros, convulsiones hipocalcémicas, tetania, cardiomiopatías, hipotonía y dolor (asociado a la propia osteomalacia) en particular en algunos grupos étnicos específicos que se consideran deficientes de vitamina D.

Una de las principales formas en las que se ha considerado se puede prevenir este déficit es por medio de la fortificación de los alimentos. En Finlandia

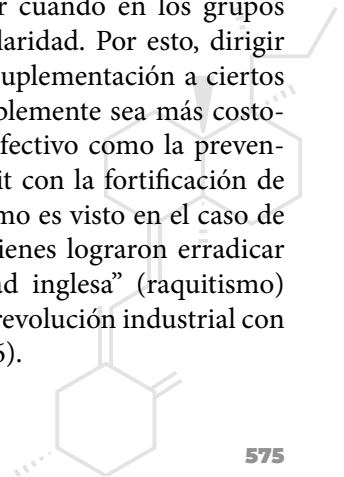
se realizó un estudio que indica que, en 2011, luego de la implementación de una política de fortificación de alimentos como leche, grasas para untar y pescado, el consumo de vitamina D en alimentos fue aproximadamente el doble con respecto a 2000. Así, 74 % de hombres y 58 % de las mujeres de la muestra alcanzaron los niveles de vitamina D sérica recomendada (50nmol/L). La insuficiencia de vitamina D pasó de 56 % en 2000 a 9 % en 2011, lo que mostró que la fortificación de la comida es efectiva para aumentar los niveles de vitamina D en la población general (5).

Otro estudio, esta vez en Reino Unido, estimó que fortificar la harina de trigo podría llegar a prevenir hasta 10 000 casos nuevos de hipovitaminosis D y, por ende, ahorrar a largo plazo hasta 65 millones de libras esterlinas al sistema de salud británico. Incluso, se ha visto que fortificar la harina podría ser una estrategia costo-ahorradora, al reducir las hospitalizaciones secundarias a deficiencia de vitamina D (6). Los autores concluyen que es una alternativa ya que la mayoría de costos irían al sector privado, y se diluyen al pasarse a los consumidores.

Existe consenso en que la suplementación de los alimentos debe estar regulada, con criterios técnicos. Un estudio británico que analizó los suplementos en alimentos encontró que entre 2012 y 2018 el número de preparaciones orales de colecalciferol en el Reino Unido

pasó de 0 a 27, pero apenas la mitad de ellas contaban con licencia oficial; los suplementos alimentarios no autorizados (con dosis de 400 a 50 000 UI) representaban 40 % de las prescripciones de vitamina D en 2018. Los suplementos con licencia cumplieron con la especificación de la Farmacopea Británica para medicamentos con licencia, con una cantidad media de vitamina D del $90,9 \pm 0,7$ % y del $90,5 \pm 3,9$ % de la cantidad indicada en la etiqueta. Por otro lado, 8 de las 11 preparaciones de suplementos alimentarios sin licencia no cumplieron con la especificación para suplementos alimentarios, que es de 80-150 % de la cantidad indicada en las etiquetas (7).

La prevención, en general, puede lograr diversos desenlaces positivos desde el punto de vista socioeconómico y del presupuesto en salud, minimizando costos indirectos, y reduciendo las brechas de la inequidad social. En Estados Unidos y Reino Unido, por ejemplo, la presencia de raquitismo se asocia mayormente a niños de raza negra, la adherencia a la suplementación es mayor cuando en los grupos con más escolaridad. Por esto, dirigir la terapia de suplementación a ciertos grupos probablemente sea más costoso, y no tan efectivo como la prevención del déficit con la fortificación de la comida, como es visto en el caso de Inglaterra, quienes lograron erradicar la “enfermedad inglesa” (raquitismo) posterior a la revolución industrial con esta medida (6).



Suplencia de déficit de vitamina D

De por sí, los alimentos no fortificados no tienen la cantidad necesaria de vitamina D para suplir las necesidades básicas, por lo que se ha recomendado la suplementación diaria, semanal o mensual como una forma segura de corregir la hipovitaminosis D.

La suplencia universal de vitamina D en individuos con deficiencia ha sido un dilema para la salud pública desde hace años. En 2022 se publicó un estudio irlandés que evaluó la costo-efectividad de esta intervención concluyendo que el grupo etario donde resultaba costo-efectiva era en mayores de 70 años, única población donde cada año de Vida Ajustado por Calidad (AVAC) adicional ganado, tuvo un valor inferior a \$20 000 USD (8). No se han evaluado otros casos en los que la costo-efectividad de la suplencia de vitamina D tenga impacto económico. No obstante, se conoce que podría tener efectos en la prevención de enfermedad hepática crónica e incluso en la mortalidad con cáncer. Por esto, a pesar de no contar con muchas evaluaciones económicas, se ha incrementado la suplementación a lo largo de los años.

En una revisión sistemática de la literatura de 56 estudios, publicada en 2014 en Cochrane (9), se analizó la utilidad de la suplencia de vitamina D para reducir mortalidad en adultos, y se concluyó que la suplencia de vitamina D

no se asociaba con disminución de la mortalidad cardiovascular o por todas las causas, pero sí con la mortalidad por cáncer. La vitamina D3 disminuyó la mortalidad de 11,4 % a 11 %, con un RR de 0,94 (IC del 95 %: 0,91 a 0,98), y para prevenir una muerte, deberían tratarse 150 personas con vitamina D3. En cambio, la vitamina D2, alfalcidol y calcitriol no afectaron significativamente la mortalidad. Además, otros hallazgos de este estudio fueron: la vitamina D3 disminuyó estadísticamente la mortalidad por cáncer, que la misma combinada con calcio puede aumentar el riesgo de nefrolitiasis y que el alfalcidol y calcitriol pueden aumentar el riesgo de hipercalcemia.

Otros estudios sugieren que si se mantienen concentraciones de vitamina D mayores a 100 nmol/L se reducirían la incidencia de varias enfermedades, así como la mortalidad y la carga económica total (10,11). Se estima que en Canadá la reducción de la carga económica que podría alcanzarse al aumentar los niveles séricos de vitamina D sería de 6,9 % (3,8-10,0 %) o de \$14.4 mil millones de dólares canadienses (\$8.0 mil millones-\$20.1 mil millones). En esta población se estima que un programa para suplementar vitamina D podría estar valorado en mil millones de dólares canadienses (11). Por el momento, se consideran necesarios más análisis para establecer relaciones de costo-efectividad en este campo, pues aún la evidencia no es concluyente (12).

Niveles de vitamina D

A nivel global, el costo aproximadamente de una prueba de cuantificación de vitamina D puede variar mucho según la zona y el laboratorio, y va desde unos \$7 hasta unos \$263 dólares. Un estudio realizado en Estados Unidos mostró que el costo aproximado en 2014 de la realización de 14 563 pruebas en 7 533 pacientes fue de U\$582 520. Aun así, en el periodo de seguimiento de un año después de la prueba, los niveles séricos adecuados de vitamina D aumentaron poco, al pasar de 32,5 % a 40,5 % en los individuos de la muestra. Esto sugiere que realizar mediciones de vitamina D como tamizaje implica un costo alto, sin tener suficiente utilidad clínica a mediano plazo (13). No se han encontrado muchos datos a la fecha sobre la necesidad de pruebas previas para iniciar suplementación y su coste económico. Sin embargo, se ha visto que el gasto en pruebas de vitamina D en Australia aumentó de 1 a 95.6 millones de dólares australianos entre 2000 y 2010. Otro ejemplo, en Ontario, Canadá, se observó que este gasto aumentó de 38 a 150 millones de dólares canadienses entre 2009 y 2012. (14)

La vitamina D en ginecoobstetricia y osteoporosis postmenopáusica

La menopausia es un proceso que se ve afectado por la disminución de es-

trógenos al final de la vida fértil de las mujeres. Las fracturas son las complicaciones más comunes en este grupo poblacional.

La suplementación de vitamina D y calcio se ha ¿? un efecto protector contra fracturas de cadera, columna y antebrazo distal en mujeres postmenopáusicas con osteoporosis (15). Además, se ha encontrado que hay un mayor riesgo de déficit de vitamina D en mujeres postmenopáusicas europeas, aunque la prevalencia no está clara y puede variar, según diferentes estudios, entre 12,5 % y 76 % (16).

Algunos recomiendan 800 a 1 000 UI/día de vitamina D para mantener los niveles séricos de 25 (OH) D recomendados, y que los suplementos deben ser utilizados cuando la dieta y exposición a luz solar no son suficientes (17). Un estudio realizado por Ethgen et al. en Bélgica (18) mostró que la suplementación de vitamina D en yogures sería costo-efectiva para la prevención de fracturas osteoporóticas: un yogur fortificado con 400 mg de Ca y 200 UI de vitamina D sería una medida costo-efectiva para reducir fracturas en mujeres mayores de 70 y en aquellas con una baja densidad mineral o antecedente de fracturas vertebrales. Si se dobla la dosis sería costo-efectiva en mayores de 80 y mujeres con riesgo aumentado de fracturas de cadera, mientras que 3 yogures diarios sería beneficioso para mujeres mayores de 80. Esto demuestra que la fortificación

de alimentos podría ser una medida efectiva en el futuro para maximizar los beneficios de la vitamina D y mejorar la salud pública de las mujeres en esta etapa de la vida a través de la alimentación.

En los análisis de costo-efectividad de intervenciones para la prevención de fracturas en mujeres postmenopáusicas, como el realizado por Li et al. en China (19), siempre se usa la terapia con calcio y vitamina D como comparador. Este estudio, en particular mostró que la adición de zolendronato, en este grupo de mujeres, sería la terapia más costo-efectiva.

Un estudio realizado en Suecia examinó la costo-efectividad de la administración de calcio y vitamina D3 a mujeres postmenopáusicas. Este estudio de 3 años mostró que la suplementación disminuyó el riesgo de fracturas de cadera en 27 % y, a partir de los costos de 1 080 mujeres hospitalizadas, llegó a varias conclusiones. La suplementación en mujeres de 70 años mostró ahorrar gastos incluso cuando la eficacia era baja. En mujeres de 50 y 60 años con alto riesgo de fracturas, las medidas fueron costo-efectivas e incluso ahorradoras. El beneficio fue evidenciado de manera más significativa en el tratamiento de mujeres con osteoporosis o la historia de familiar materno con fractura de cadera (20). Un estudio en Reino Unido tuvo resultados similares (21).

Embarazo

Durante el embarazo, las mujeres tienen un mayor riesgo de sufrir deficiencia de vitamina D, lo que puede estar asociado con complicaciones como la preeclampsia (22). En una revisión sistemática y análisis de carga económica realizada en el Reino Unido, se estimó que, si las mujeres embarazadas alcanzan niveles adecuados de vitamina D, podría haber una ganancia neta de £18,6 millones al reducirse los casos de preeclampsia. Sin embargo, la suplementación con vitamina D sigue siendo controvertida para otros desenlaces perinatales, como el bajo peso al nacer y la restricción del crecimiento intrauterino (22,23).

Además, algunos estudios observacionales han mostrado que la ingesta prenatal de vitamina D puede mejorar los resultados en salud materna, incluyendo posibles efectos beneficiosos en la diabetes gestacional (24) y en el desarrollo neurológico fetal mediado por hiperglucemia (25).

Griffiths buscó demostrar que la suplementación de vitamina D en mujeres embarazadas podría disminuir el uso de servicios de salud en sus neonatos. Sin embargo, en este estudio no se encontró un beneficio para este desenlace específico. Es importante destacar que la suplementación no fue suficiente para corregir la deficiencia de vitamina D en las mujeres embarazadas, lo que podría haber influido los resultados (26). En conclusión, la suplementación

con vitamina D durante el embarazo puede tener beneficios importantes en la salud materna y fetal, y es importante considerar la dosis adecuada para corregir la deficiencia de vitamina D en las mujeres embarazadas.

Aspectos económicos de la vitamina D en Ortopedia

Prevención de fracturas en personas mayores

La vitamina D, en combinación con el calcio, se utiliza como parte de la terapia para la osteoporosis y su suplementación es un factor protector contra la fractura de cadera (27). De hecho, es uno de los tratamientos más económicos y con menos efectos adversos disponibles en el mercado (17). Un estudio llevado a cabo por Trivedi et al. mostró que los adultos mayores (hombres y mujeres) suplementados con colecalciferol presentaron menos fracturas que el grupo de placebo, con un RR de 0,78 (0,61-0,99), así como un RR de mortalidad de 0,88 (0,74-1,06), que no fue estadísticamente significativo (28).

La suplementación con vitamina D es también una de las herramientas más costo-efectivas para la prevención de fracturas de cadera. El análisis de costos realizado por Lilliu et al., evaluó la estrategia de tratar preventivamente a mujeres de la tercera edad con 1 200 mg al día de calcio y 800 UI al día de vitamina D3 en siete países de Europa.

Se determinó que el grupo del tratamiento preventivo evitó 46 fracturas de cadera y que, en todos los países estudiados, el costo total del grupo placebo fue mayor que el del grupo suplementado, con un beneficio de €79 000 a 711 000 por cada 1 000 mujeres tratadas (29). Concluyen que la suplementación de vitamina D en adultos mayores podría ahorrar dinero a los gobiernos europeos.

Otros estudios, como el de Lamy y Krieg, respalda lo anteriormente mencionado y afirman que las únicas medidas costo-efectivas para la prevención de fracturas en osteoporosis a los 50 años son la suplementación de calcio y vitamina D, mientras que, a los 70 años, los bisfosfonatos y el raloxifeno comienzan a ser medidas costo-efectivas como medidas de salud pública (30). En Francia, se realizó un estudio en el que se evaluaron los impactos de salud en su población si los lácteos se fortificaran con vitamina D. Se planteó un modelo en el que se pudo calcular que, a los 60 años, los lácteos fortificados podrían reducir 64 932 fracturas en la población general, se ganarían 32 569 AVAC y 29 169 años de vida (31).

Los beneficios de la suplementación con vitamina D son visibles incluso a corto plazo. En el estudio realizado por Poole et al., se observó un impacto en la población de adultos mayores de 65 años en el Reino Unido. La prescripción diaria de 800 UI de colecalciferol podría reducir el número de fracturas

de cadera de 65 400 a 45 700, salvando a aproximadamente 1 700 personas de una muerte asociada y generando un ahorro de alrededor de 22 millones de libras esterlinas. Esto no solo crea beneficios para aquellos que evitan la enfermedad, sino también para todos los ciudadanos del Reino Unido que pueden redistribuir este dinero (21).

En Francia, el grupo de investigación liderado por Zarca presentó un enfoque diferente para evaluar la suplementación de vitamina D en la prevención de fracturas de cadera en adultos mayores de 65 años. Utilizando un modelo de Markov, compararon diversas estrategias de suplementación y concluyeron que tratar el déficit de vitamina D según el nivel sérico sería la opción más costo-efectiva para prevenir este desenlace. Aunque esta conclusión no concuerda con otros estudios previamente mencionados, destaca que la no suplementación es la opción menos costo-efectiva, como lo afirman la mayoría de las investigaciones (32).

Manejo de fracturas

Además de su importancia en la prevención de fracturas, la vitamina D también es esencial para la cicatrización y consolidación del hueso después de una fractura. Un estudio retrospectivo realizado por Childs y sus colegas en un centro de traumatología de primer nivel en Estados Unidos mostró que en

su centro la suplementación de vitamina D resultaba en 4,6 menos fracturas por año no consolidadas, lo que generaría un ahorro de U\$65 866 por año al suplementar a todos los pacientes de trauma ortopédico durante las primeras 8 semanas de tratamiento (33).

Por otro lado, el estudio REVITAHIP de Mak y sus colegas estableció que una dosis de 250 000 UI de vitamina D3 puede reducir la cantidad de caídas en pacientes con fractura de cadera, aunque no se encontró una disminución significativa en mortalidad. Estos hallazgos resaltan la importancia de la suplementación adecuada de vitamina D y calcio en la prevención y tratamiento de fracturas óseas. (34,35,36)

Aspectos económicos en dermatología

Psoriasis

La psoriasis es una enfermedad autoinmune crónica que puede tratarse con diversas opciones terapéuticas. La combinación de formas activas de vitamina D con corticosteroides tópicos es una de ellas, dado que es probable que la vitamina D desempeñe un papel importante en la fisiopatología de la enfermedad (37). Se ha teorizado que los pacientes con psoriasis presentan déficit de vitamina D (38), lo que podría ser uno de los factores desencadenantes de la enfermedad (39).

Varios estudios han buscado determinar cuál sería el tratamiento más costo-efectivo para el manejo de la psoriasis. Un estudio realizado en un hospital en Hokkaido, Japón, evaluó los costos y la calidad de vida de los pacientes mediante el uso de los AVAC. Este estudio concluyó que, aunque los biológicos tienen los AVAC más altos, la estrategia más costo-efectiva para el manejo de la psoriasis son los corticoides combinados con vitamina D3 activa, lo que representaría una relación costo-efectividad de ¥1.024.031/AVAC (40).

La mezcla de calcipotriol y betametasona es una de las formas más utilizadas de vitamina D3 activa para el tratamiento de la psoriasis vulgaris. En un análisis realizado por Armstrong y Gerdes en situaciones “del mundo real”, se encontró que esta forma de tratamiento es costo-efectiva para pacientes en Alemania, España y Estados Unidos. Por lo tanto, la combinación de vitamina D activa con corticosteroides tópicos y específicamente la mezcla de calcipotriol y betametasona, son opciones terapéuticas costo-efectivas para el tratamiento de la psoriasis (41).

Aspectos económicos en nefrología y endocrinología

Falla renal crónica

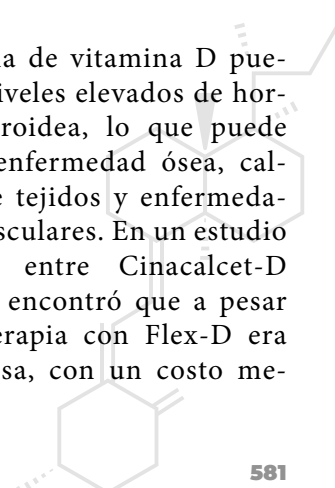
En falla renal crónica, se ha encontrado que al disminuir la función renal

se presenta deficiencia de calcitriol, y cambios en la homeostasis calcio, fósforo, FGF 23 y PTH, entre otros. Estos cambios incluso pueden influenciar la expresión y funcionamiento de receptores de vitamina D, y a nivel clínico puede observarse que hay una reducción de la morbimortalidad en aquellos pacientes que reciben suplementación (42).

Es importante recalcar que hasta el momento no hay claridad sobre qué tipo de suplementación sería más costo-efectiva en la enfermedad renal crónica. En el análisis de costo-efectividad realizado por Ramos et al., se utilizaron AVAC para poder comparar activadores selectivos y no selectivos, y ergocalciferol o colecalciferol. Se pudo encontrar que a pesar de que los primeros tenían mejores resultados a nivel de morbimortalidad los estudios existentes no contaban con la metodología adecuada para sacar conclusiones (43).

Hiperparatiroidismo secundario a falla renal crónica

La deficiencia de vitamina D puede llevar a niveles elevados de hormona paratiroidea, lo que puede resultar en enfermedad ósea, calcificación de tejidos y enfermedades cardiovasculares. En un estudio comparativo entre Cinacalcet-D y Flex-D, se encontró que a pesar de que la terapia con Flex-D era menos costosa, con un costo me-



dio total por participante de USD \$4 332, mientras que Cinacalcet-D tenía un costo de \$5 852, la eficacia de Cinacalcet-D fue mayor para alcanzar los desenlaces secundarios, resultando más costo-efectivo. Las razones incrementales de costo-efectividad variaron entre \$2 957 por persona que alcanzaba el objetivo de nivel de calcio sérico de 9,5 mg/dL y \$22 028 por persona que alcanzaba todos los objetivos KDOQI (44).

En otra comparación, en Reino Unido, el uso de paricalcitol conlleva un costo médico adicional de USD \$5 970 y los beneficios para la salud del paricalcitol conllevan una ganancia en AVAC de 0,465, lo que equivale \$12 840 por AVAC adicional ganado, desde la perspectiva del NHS británico o de \$12 620 desde la perspectiva de la sociedad, tras la inclusión de los costos indirectos (45).

En un estudio de una cohorte de 1 000 personas, el tratamiento con calcifediol de liberación prolongada fue dominante (menos costoso y más efectivo) en comparación con el paracalcitol. El tratamiento con calcifediol resultó en ahorros de costos de \$14.8 millones (95 % CI = - \$ 10.0 millones a \$ 45.2 millones) y una ganancia incremental de 340 AVAC (95 % CI = 200-496) en comparación con el tratamiento con paracalcitol (46).

Hipocalcemia secundaria a tiroidectomía

En hipocalcemia secundaria a tiroidectomía, la indicación de suplencia de vitamina D se considera necesaria y beneficiosa. La duda al respecto es cómo se debe administrar, ya sea de manera rutinaria o selectiva.

En un estudio, el costo de atención para pacientes que reciben suplementos de calcio rutinario fue de USD \$102 por paciente, con la acumulación de 0,959 AVAC mientras que, en la suplementación selectiva, el costo por paciente fue de \$164 con la ganancia de 0,957 AVAC. Así, la suplementación rutinaria resultó en un ahorro de costos de \$62 por paciente y una ganancia de 0,002 AVAC.

Las diferencias en costo se debieron principalmente a las mediciones de PTH sérico y suplementación de calcio y vitamina D de rutina, mientras que las diferencias en la utilidad se debieron a las tasas de hipocalcemia, resultados falsos positivos y hallazgos falsos negativos.

El modelo fue altamente sensible a algunas variables, pero la suplementación rutinaria siempre fue favorecida en el análisis de sensibilidad. En conclusión, la suplementación de calcio de rutina es una opción dominante ya que es menos costosa y produce una mayor calidad de vida que la suplementación selectiva (47).

Aspectos económicos en pediatría

En el Reino Unido, se cree que la deficiencia de vitamina D ha aumentado en la población pediátrica. Se realizó un estudio con una cohorte de 722 525 niños con una media de seguimiento de 3,9 años, desde los 1,5 hasta 8,1 años, y se identificó un aumento de los costos tanto de pruebas, como de prescripciones de calciferol en atención primaria después de 2008. Es notorio el contraste entre los años 2008 y 2014, donde los gastos combinados pasaron de £1.647 por 100 000 personas-año a £28 913 por 100 000 personas-año. Por tasas de costos estratificadas, el costo total por pruebas y prescripciones en 2014 se estimó en £4,31 millones de libras, constituyendo el calciferol £2,62 millones. Se denotó un aumento de unas 15 veces del gasto sanitario en pruebas y prescripciones de vitamina D en atención primaria entre 2008 y 2013, esto, tal vez reflejo y asociado a las tendencias en aumento de la suplementación en adultos (14).

Anemia de células falciformes

Un estudio egipcio encontró que la suplementación con vitamina D en pacientes con anemia de células falciforme fue más efectiva que el tratamiento estándar en la reducción del número de crisis dolorosas y la gravedad del dolor reducir la gravedad del dolor en un 5 % adicional, al tiempo que reducía los costos globales, por lo que se

trataría de una intervención dominante (48).

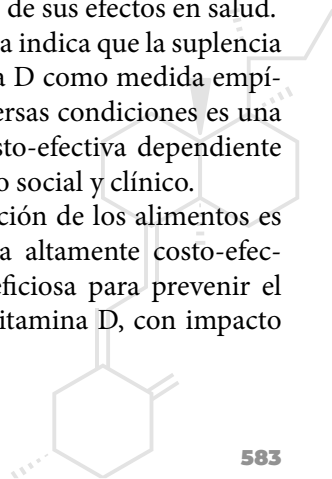
Aspectos económicos en otros campos

Un estudio alemán consideró que suplementar con vitamina D en casos de adultos mayores en quienes se realizan fusiones lumbares posterolaterales sería una estrategia costo-ahorradora al mejorar los desenlaces clínicos y ahorrarle dinero al sistema de salud (49).

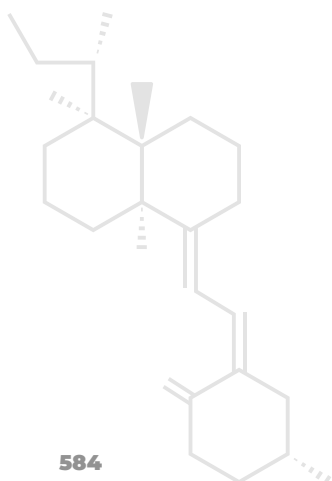
De otro lado, en 2011 se realizó un estudio de suplementación con vitamina D en veteranos de Estados Unidos con enfermedad inflamatoria intestinal en cualquiera de sus dos formas: colitis ulcerativa o enfermedad de Crohn. No se no logró mostrar diferencias significativas en los costos para el sistema de salud (50).

Conclusiones

- La suplencia de vitamina D ha venido en aumento en los últimos años, a medida que nos hacemos más conscientes de sus efectos en salud.
- La evidencia indica que la suplencia de vitamina D como medida empírica en diversas condiciones es una medida costo-efectiva dependiente del contexto social y clínico.
- La fortificación de los alimentos es una medida altamente costo-efectiva y beneficiosa para prevenir el déficit de vitamina D, con impacto clínico.



- El uso de vitamina D para la prevención de fracturas se considera como una medida útil que impacta los costos en salud, siendo esta afirmación aplicable a su vez para el colecalciferol en psoriasis y otras formas de manejo.
- No se considera una medida útil el uso de vitamina D para reducir costos en enfermedad inflamatoria intestinal.
- A medida que hay nuevas intervenciones, el uso de la vitamina D para el manejo del hiperparatiroidismo secundario puede ser más útil o no dependiendo del comparador, siendo efectivo.
- A la espera de nueva evidencia, no se han definido parámetros universales para los precios, comercialización, suplementación y fortificación de alimentos de vitamina D.
- Se requieren más análisis económicos en patologías donde se utilice la vitamina D, como prevención o como parte del manejo.



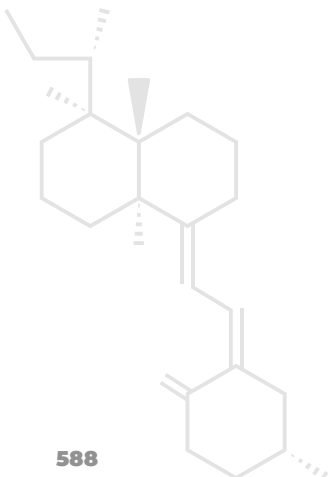
Referencias

1. MarketsandMarkets. Vitamin D market by analog (vitamin d2 & vitamin D3), form (dry and liquid), application (functional food & beverages, pharmaceuticals, feed, and personal care), end user (children, adults, and pregnant women), and region: global forecast to 2027. Recuperado de: <https://www.marketsandmarkets.com/Market-Reports/vitamin-d-market-22034298.html>.
2. Grand View Research. Vitamin D market size, share & trends analysis report by analog (vitamin D2, vitamin D3), by application (pharmaceuticals, functional food & beverage, feed, personal care), by end use, and segment forecasts, 2019 to 2025. Recuperado de: <https://www.grandviewresearch.com/industry-analysis/vitamin-d-market>
3. Cianferotti L, Parri S, Gronchi G, Rizzuti C, Fossi C, Black DM, Brandi ML. Changing patterns of prescription in vitamin D supplementation in adults: analysis of a regional dataset. *Osteoporos Int.* 2015;26(11):2695-702.
4. Ribamar A, Almeida B, Soares A, Peniche B, Jesus PC, Cruz S, et al. Relationship between vitamin D deficiency and both gestational and postpartum depression. *Nutr. Hosp.* 2020;37(6):1238-45.
5. Jääskeläinen T, Itkonen ST, Lundqvist A, Erkkola M, Koskela T, Lakkala K, et al. The positive impact of general vitamin D food fortification policy on vitamin D status in a representative adult Finnish population: evidence from an 11-y follow-up based on standardized 25-hydroxyvitamin D data. *Am J Clin Nutr.* 2017;105:1512-20.
6. Aguiar M, Högler W. Prevention of vitamin D deficiency improves population health, social inequalities and health care budgets. *Eur J Public Health.* 2020;30:392-3.
7. Wan M, Patel A, Patel JP, Rait G, Jones SA, Shroff R. Quality and use of unlicensed vitamin D preparations in primary care in England: Retrospective review of national prescription data and laboratory analysis. *Br J Clin Pharmacol.* 2021;87:1338-46.
8. Lacey LF, Armstrong DJ, Royle E, Magee P, Pourshahidi LK, Ray S, et al. Cost-effectiveness of vitamin D3 supplementation in older adults with vitamin D deficiency in Ireland. *BMJ Nutr Prev Health.* 2022;5:98-105.
9. Bjelakovic G, Gluud LL, Nikolova D, Whitfield K, Wetterslev J, Simonetti RG, et al. Vitamin D supplementation for prevention of mortality in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011;6(7):CD007470. doi: 10.1002/14651858.CD007470.pub2.
10. Grant WB, Whiting SJ, Schwalfenberg GK, Genuis SJ, Kimball SM. Estimated economic benefit of increasing 25-hydroxyvitamin D concentrations of Canadians to or above 100 nmol/L. *Dermatoendocrinology.* 2016;8(1):e1248324. doi: 10.1080/19381980.2016.1248324.
11. Grant WB, Schwalfenberg GK, Genuis SJ, Whiting SJ. An estimate of the economic burden and premature deaths due to vitamin D deficiency in Canada. *Mol Nutr Food Res.* 2010;54:1172-81.
12. Regier DA, Petrou S, Henderson J, Sabourin V, Slater L, Wang C, et al. Cost-effectiveness of vitamin D supplementation in older adults with vitamin D deficiency. *Am J Prev Med.* 2014;47(3):300-7.
13. Wei M, Yu R, Deutsch SC. Insignificant medium-term vitamin D status change after 25-hydroxyvitamin D testing in a large managed care population. *PLoS One.* 2014;9:e105571.

14. Basatemur E, Hunter R, Horsfall L, Sutcliffe A, Rait G. Costs of vitamin D testing and prescribing among children in primary care. *Eur J Pediatr.* 2017;176:1405-9.
15. Gillespie WJ, Henry DA, O'Connell DL, Robertson J. Vitamin D and vitamin D analogues for preventing fractures associated with involutinal and post-menopausal osteoporosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009;15(2):CD000227. doi: 10.1002/14651858.CD000227.pub3.
16. Gaugris S, Heaney RP, Boonen S, Kurth H, Bentkover JD, Sen SS. Vitamin D inadequacy among post-menopausal women: a systematic review. *QJM.* 2005;98:667-76.
17. Dawson-Hughes B, Mithal A, Bonjour JP, Boonen S, Burckhardt P, Fuleihan GE, et al. IOF position statement: vitamin D recommendation for older adults. *Osteoporos Int.* 2010;21(7):1151-4.
18. Ethgen O, Hilgsmann M, Burlet N, Reginster J-Y. Cost-effectiveness of personalized supplementation with vitamin D-rich dairy products in the prevention of osteoporotic fractures. *Osteoporos Int.* 2016;27:301-8.
19. Li N, Zheng B, Liu M, Zhou H, Zhao L, Cai H, et al. Cost-effectiveness of antiosteoporosis strategies for postmenopausal women with osteoporosis in China. *Menopause.* 2019;26:906-14.
20. Willis MS. The health economics of calcium and vitamin D3 for the prevention of osteoporotic hip fractures in Sweden. *Int J Technol Assess Health Care.* 2002;18(4):791-807.
21. Poole CD, Smith JC, Davies JS. The short-term impact of vitamin D-based hip fracture prevention in older adults in the United Kingdom. *J Endocrinol Invest.* 2014;37(9):811-7.
22. Kamudoni P, Poole C, Davies SJ. An estimate of the economic burden of vitamin D deficiency in pregnant women in the United Kingdom. *Gynecol Endocrinol.* 2016;32(8):592-97.
23. Kinshella MW, Pickerill K, Bone JN, Prasad S, Campbell O, Vidler M, et al. An evidence review and nutritional conceptual framework for pre-eclampsia prevention. *Br J Nutr.* 2022;Dec 9:1-12. doi: 10.1017/S0007114522003889.
24. Loy SL, Lek N, Yap F, Soh SE, Padmapriya N, Tan KH, et al. Association of maternal vitamin D status with glucose tolerance and caesarean section in a multi-ethnic Asian cohort: The Growing Up in Singapore Towards Healthy Outcomes Study. *PLoS One.* 2015;10(11):e0142239.
25. Liang Y, Yu H, Ke X, Eyles D, Sun R, Wang Z, et al. Vitamin D deficiency worsens maternal diabetes induced neurodevelopmental disorder by potentiating hyperglycemia-mediated epigenetic changes. *Ann N Y Acad Sci.* 2021;1491(1):74-88.
26. Griffiths M, Goldring S, Griffiths C, Shaheen SO, Martineau A, Cross L, et al. Effects of pre-natal vitamin D Supplementation with partial correction of vitamin D deficiency on early life healthcare utilisation: A Randomised Controlled Trial. *PLoS One.* 2015;10(12):e0145303.
27. Gillespie WJ, Henry DA, O'Connell DL, Robertson J. Vitamin D and vitamin D analogues for preventing fractures associated with involutinal and post-menopausal osteoporosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2000;(2):CD000227.
28. Trivedi DP, Doll R, Khaw KT. Effect of four monthly oral vitamin D3 (cholecalciferol) supplementation on fractures and mortality in men and women living in the community: Randomised Double Blind Controlled Trial. *BMJ.* 2003;326(7387):469.
29. Lilliu H, Pamphile R, Chapuy MC, Schulten J, Arlot M, Meunier PJ.

- Calcium-vitamin D3 supplementation is cost-effective in hip fracture prevention. *Maturitas*. 2003 Apr 25;44(4):299-305. doi: 10.1016/s0378-5122(03)00038-0. PMID: 12697371.
30. Lamy O, Krieg MA. De la nécessité des études coût-efficacité en ostéoporose [The necessity of cost-effectiveness analysis in osteoporosis]. *Rev Med Suisse*. 2007 Jun 13;3(115):1521-5. French. PMID: 17682796.
 31. Hiligsmann M, Burlet N, Fardellone P, Al-Daghri N, Reginster JY. Public health impact and economic evaluation of vitamin D-fortified dairy products for fracture prevention in France. *Osteoporos Int*. 2017;28(3):833-40.
 32. Zarca K, Durand-Zaleski I, Roux C, Souberbielle JC, Schott AM, Thomas T, et al. Cost-effectiveness analysis of hip fracture prevention with vitamin D supplementation: a Markov micro-simulation model applied to the French population over 65 years old without previous hip fracture. *Osteoporos Int*. 2014;25(6):1797-806.
 33. Childs BR, Andres BA, Vallier HA. Economic benefit of calcium and vitamin d supplementation: Does it outweigh the cost of nonunions? *J Orthop Trauma*. 2016;30(8):e285-8. doi: 10.1097/BOT.0000000000000592.
 34. Mak JC, Mason R, Klein L, Cameron ID. Improving mobility and reducing disability in older people through early high-dose vitamin D replacement following hip fracture: a protocol for a randomized controlled trial and economic evaluation. *Geriatr Orthop Surg Rehabil*. 2011;2(3):94-9.
 35. Mak JC, Klein LA, Finnegan T, Mason RS, Cameron ID. An initial loading-dose vitamin D versus placebo after hip fracture surgery: baseline characteristics of a randomized controlled trial (REVITAHIP). *BMC Geriatr*. 2014;14:101
 36. Tang BM, Eslick GD, Nowson C, Smith C, Bensoussan A. Use of calcium or calcium in combination with vitamin D supplementation to prevent fractures and bone loss in people aged 50 years and older: a meta-analysis. *Lancet*. 2007;370(9588):657-66.
 37. Miller J, Gallo RL. Vitamin D and innate immunity. *Dermatol Ther*. 2010;23(1):13-22.
 38. Orgaz-Molina J, Buendía-Eisman A, Arrabal-Polo MA, Ruiz JC, Arias-Santiago S. Deficiency of serum concentration of 25-hydroxyvitamin D in psoriatic patients: A case-control study. *J Am Acad Dermatol*. 2012;67:931-8.
 39. Kriegel MA, Manson JE, Costenbader KH. Does vitamin D affect risk of developing autoimmune disease? A systematic review. *Semin Arthritis Rheum*. 2011;40(6):512-31.
 40. Takahashi H, Satoh K, Takagi A, Iizuka H. Cost-efficacy and pharmacoeconomics of psoriatic patients in Japan: Analysis from a single outpatient clinic. *J Dermatol*. 2019;46(6):478-481.
 41. Armstrong A, Gerdes S. Calcipotriol/betamethasone dipropionate foam demonstrates comparable efficacy to clinical trial data in the real world, improves patient satisfaction and is cost-effective. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2021;35 Suppl 1:28-34.
 42. Bover J, Egido J, Fernández-Giráldez E, Fernández-Giráldez E, Praga M, Solozábal-Campos C, et al. Vitamin D, vitamin D receptor and the importance of its activation in patients with chronic kidney disease. *Nefrología*. 2015;35(1):28-41.
 43. Ramos R, Alcazar R, Otero A, de Francisco ALM, del Pino MD. Economic impact of vitamin D treatment on chronic kidney disease patients. *Nefrología*. 2011;31(5):528-36.

44. Shireman TI, Almeahmi A, Wetmore JB, Lu J, Pregenzer M, Quarles LD. Economic analysis of cinacalcet in combination with low-dose vitamin D versus flexible-dose vitamin D in treating secondary hyperparathyroidism in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis.* 2010;56:1108-16.
45. Nuijten M, Andress DL, Marx SE, Curry AS, Sterz R. Cost effectiveness of paricalcitol versus a non-selective vitamin D receptor activator for secondary hyperparathyroidism in the UK: A chronic kidney disease Markov model. *Clin Drug Investig.* 2010;30(8):545-57.
46. Kalantar-Zadeh K, Hollenbeak CS, Arguello R, Snyder S, Ashfaq A. The cost-effectiveness of extended-release calcifediol versus paricalcitol for the treatment of secondary hyperparathyroidism in stage 3-4 CKD. *J Med Econ.* 2020;23(3):30815.
47. Wang TS, Cheung K, Roman SA, Sosa JA. To supplement or not to supplement: A cost-utility analysis of calcium and vitamin D repletion in patients after thyroidectomy. *Ann Surg Oncol.* 2011;18:1293-9.
48. Abdelhalima SM, Murphy JE, Meabed MH, Elberry AA, Gamaleldin MM, Alshaeri HK, et al. Cost-effectiveness analysis of adding omega-3 or vitamin D supplementation to standard therapy in treating painful crises of pediatric sickle cell disease patients. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2022;26:7506-13.
49. Niedermaier T, Gredner T, Kuznia S, Schöttker B, Mons U, Brenner H. Vitamin D supplementation to the older adult population in Germany has the cost-saving potential of preventing almost 30 000 cancer deaths per year. *Mol Oncol.* 2021;15:1986-94.
50. Atia A, Murthy R, Bailey BA, Manning T, Garrett LL, Youssef D, et al. Vitamin D status in veterans with inflammatory bowel disease: Relationship to health care costs and services. *Mil Med.* 2011;176:711-4.





DAVID VÁSQUEZ AWAD

Médico cirujano especialista en Ginecología y Obstetricia, en Perinatología y Desarrollo Humano, en Epidemiología, en Densitometría clínica (International Society of Clinical Densitometry), y en Seguros y Seguridad Social. Profesor universitario. Experto latinoamericano en Menopausia y Climaterio FLASCYM. Maestro latinoamericano en Endocrinología Ginecológica ALEG. Miembro de número y vicepresidente de la Academia Nacional de Medicina de Colombia. Expresidente y miembro honorario de la Asociación Colombiana de Menopausia. Board member International Academy of Human Reproduction. Fellow American College of Obstetricians and Gynecologists. Autor de diez libros. vasconial2008@gmail.com



DAVID FUSARO

Médico Egresado de la Universidad de Buenos Aires. Especialista en Ginecología y Obstetricia. Consultor en climaterio de la Asociación Argentina para el Estudio del Climaterio (AAPEC). Fundador y Director Médico del Instituto Ginecológico Buenos Aires. Ex Jefe de Servicio de Ginecología del Hospital Universitario Fundación Favaloro. Investigador Clínico. Fellow del American College of Obstetrician and Gynecologist. Miembro titular de varias sociedades científicas nacionales e internacionales. Autor y Co autor de 5 libros de la especialidad y colaborador en capítulos en libros y textos. Autor y co autor de múltiples publicaciones científicas. Conferencista Nacional e Internacional. djfusaro@yahoo.com.ar

ISBN: 978-628-01-1391-3

