



Vitamina D, determinante de la salud ósea y extra ósea; importancia de su suplementación en la leche y derivados

Cristina Navarro Valverde¹ y José Manuel Quesada Gómez²

¹Unidad de Gestión Clínica de Cardiología, HU Virgen de Valme, Sevilla. ²Unidad de Metabolismo Mineral. Unidad de Gestión Clínica de Endocrinología. IMIBIC. HU Reina Sofía Córdoba. Universidad de Córdoba. RETICEF. España.

Resumen

La vitamina D se obtiene fundamentalmente a partir de la irradiación ultravioleta en la piel del 7-dehidrocolesterol para formar colecalfiferol (vitamina D₂) y mínimamente por la dieta, salvo que se tomen alimentos fortificados en vitamina D, fundamentalmente leche; en algunos países se emplea ergocalciferol (vitamina D₂). En el hígado la vitamina D₃ se hidroxila para formar 25-hidroxitamina D₃ (marcador del estatus nutricional corporal en vitamina D). La 25OHD₃ se hidroxila para formar 1,25-dihidroxitamina D₃ (1,25(OH)₂D₃ en el riñón, para controlar la homeostasis del calcio y la salud del hueso y en otras células o tejidos, mediante el estímulo del VDR, incluyendo piel, músculo, los sistemas cardiovascular e inmune, homeostasis de la glucosa, y proliferación celular en general; de tal manera, que alrededor del 3% del genoma humano está regulado por la hormona 1,25(OH)₂ vitamina D₃. Estudios de asociación describen acciones beneficiosas a nivel cardiovascular, hipertensión arterial, cáncer colorectal, de mama, esclerosis múltiple, función inmune e inflamación etc.

Un objetivo mínimo irrenunciable, para la salud pública, debe ser conseguir niveles séricos de 25OHD superiores a 20 ng/ml, para asegurar un estatus óptimo para la salud ósea y preferiblemente mayor de 30 ng/ml, si nos proponemos alcanzar otros objetivos.

“Paradójicamente” en España se da una elevada prevalencia de insuficiencia o incluso franca deficiencia de vitamina D en niños y jóvenes, persiste en adultos, en mujeres postmenopáusicas (osteoporóticas o no), o ancianos que viven en sus casas, y que es mayor si viven en residencias, con una variación estacional que apenas llega a normalizar los niveles séricos de 25OHD después del verano-otoño. También se ha demostrado una elevada prevalencia de niveles inadecuados de vitamina D en mujeres posmenopáusicas en tratamiento por osteoporosis con niveles de 25-hidroxitamina D menores de 30 ng/ml y 20 ng/ml en el 63 y 30% respectivamente, lo que constituye un importante factor contribuyente a falta respuesta ósea al tratamiento.

Una adecuación de niveles séricos de vitamina D, permitiría que la dieta proporcionara el calcio necesario para conseguir una buena salud ósea

VITAMIN D, DETERMINANT OF BONE AND EXTRABONE HEALTH. IMPORTANCE OF VITAMIN D SUPPLEMENTATION IN MILK AND DAIRY PRODUCTS

Abstract

Vitamin D is obtained mainly from ultraviolet irradiation of 7-dehydrocholesterol in the skin to form cholecalciferol (vitamin D₂), and minimally from diet, unless vitamin D fortified food is taken, mainly enriched milk. In some countries, vitamin D is added to diet as ergocalciferol (vitamin D₂). In the liver, vitamin D₃ is hydroxylated to form 25-hydroxyvitamin D₃ (marker of body nutritional status of vitamin D). Subsequently, in the kidney, 25OHD₃ is hydroxylated to form 1,25-dihydroxyvitamin D₃ (1,25(OH)₂D₃).

By VDR stimulation, (1,25OH)₂D₃ controls calcium homeostasis and bone health and, what is more, many other cells and tissues including skin, muscle, cardiovascular and immune systems as well as glucose homeostasis. Thus, about 3% of the human genome is regulated by this hormone. Association and recent intervention studies describe beneficial effects on bone, cardiovascular disease, hypertension, diabetes mellitus type 2, colorectal cancer, breast cancer, multiple sclerosis, immune function inflammation etc.

A minimum target for public health should be to achieve serum 25OHD levels above 20 ng/ml to ensure optimum status for bone health. However, levels above 30 ng/ml should be reached to achieve other health goals.

Paradoxically, inadequacy (or even deficiency) in vitamin D levels is highly prevalent in children and youth in Spain. This deficit persists in adults, as well as in postmenopausal women (osteoporotic or not) and the elderly (especially amongst those institutionalized). Seasonal variation barely normalizes serum 25OHD levels after summer-autumn.

Treated postmenopausal osteoporotic women also show high prevalence of inadequate levels of vitamin D, a major contributor to antiresortive treatments failure.

A normalization of serum vitamin D enables diet to provide the calcium necessary to achieve a good bone health and an adequate response to antiresortive drugs.

Correspondencia: José Manuel Quesada Gómez MD, PhD.
Unidad de Metabolismo Mineral
Hospital Universitario Reina Sofía
Avda Menéndez Pidal S/n
14004-Córdoba.
E-mail: jmquesada@uco.es

Dada la dificultad para conseguir niveles adecuados de vitamina D por irradiación UV y por dieta, la suplementación adecuada de leche y derivados con vitamina D supone una atractiva posibilidad y un reto, para la Salud Pública de España y la Unión Europea, que ha dado excelentes resultados en EEUU, Canadá, Países de Norte de Europa, etc.

(*Nutr Hosp* 2015;31(Supl. 2):18-25)

DOI:10.3305/nh.2015.31.sup2.8678

Palabras clave: *Vitamina D. Calcio. Leche. 25 hidroxivitamina D. 1,25-dihidroxivitamina D₃. PTH. Osteoporosis. Bisfosfonatos.*

Introducción

El organismo obtiene vitamina D por la exposición al sol (más del 90%) y a partir de la dieta normal o suplementada. La irradiación ultravioleta B (UVAB) procedente del sol penetra en la epidermis y convierte al 7-dehidrocolesterol en pre-vitamina D₃, que se convierte rápidamente en vitamina D₃. Una irradiación UVAB excesiva no produce intoxicación de vitamina D porque las pre-vitamina D₃ y vitamina D₃ sintetizadas en exceso se degradan a metabolitos inactivos biológicamente¹. Es importante recordar que por encima de 33° N de latitud, toda la península ibérica, en los meses de invierno no se sintetiza vitamina D ni tampoco se sintetiza si el sol se toma tras cristales o con protección dérmica ni tampoco en ciudades con una contaminación elevada

Los alimentos constituyen un aporte menor de vitamina D porque pocos alimentos la contienen, principalmente pescados azules: sardina, jurel, bonito, atún, caballa etc..., algunas setas irradiadas y los que están suplementados con vitamina D¹.

En realidad no existe una vitamina sino una familia de esteroides con esta actividad. Cuando hablamos de vitamina D de modo genérico nos referimos a vitamina D₃ (colecalciferol) o D₂ (ergocalciferol), la primera fisiológica en el ser humano, la segunda obtenida por la irradiación UV del ergosterol contenido en levaduras¹. Históricamente se pensaba que para mantener los niveles séricos adecuados de 25OHD la vitamina D₂ era menos eficiente que la vitamina D₃, debido a su metabolismo más rápido², un ensayo a corto plazo ha demostrado que ambas son equipotentes³.

La vitamina D absorbida con los quilomicrones o sintetizada en la piel, y más adelante también sus metabolitos, circula unida a una lipoproteína transportadora (DBP) y es liberada en el hígado, donde sufre una hidroxilación por acción de la 25 hidroxilasa (25-OHase; *CYP27A1*), para formar la 25 hidroxivitamina D (25OHD; calcifediol).

El metabolito 25OHD tiene una elevada concentración y prolongada vida media (dos o tres semanas), por lo que se emplea para evaluar el estatus corporal de vitamina D⁴, y constituye el sustrato para la formación de la 1,25dihidroxivitamina D (1,25(OH)₂D; calcitriol

Given the difficulty to get adequate levels of vitamin D by UV irradiation and diet, a proper supplementation of milk with vitamin D is an attractive chance and a challenge for Public Health of Spain and the European Union. It has provided excellent results in the US, Canada, Northern Europe Countries, etc.

(*Nutr Hosp* 2015;31(Supl. 2):18-25)

DOI:10.3305/nh.2015.31.sup2.8678

Key words: *Vitamin D. Calcium. Milk. 25 hydroxyvitamin D. 1,25-dihydroxyvitamin D₃. PTH. Osteoporosis. Bisphosphonates.*

u hormona D), metabolito hormonalmente activo del sistema endocrino de la vitamina D^{1,5,6}.

El complejo 25OHD y DBP, en la membrana plasmática de las células tubulares renales se une a cubilina y megalina que transportan la 25OHD dentro de la célula, donde es liberada y en la mitocondria por acción de la 25-hidroxi-vitamina D-1 α -hidroxilasa (1- α OHase; *CYP27B1*) se sintetiza 1,25(OH)₂D (calcitriol). La formación renal está regulada estrechamente; es estimulada por la hormona paratiroidea (PTH), hipocalcemia e hipofosfatemia, e inhibida por la hipofosfatemia, y el factor de crecimiento de fibroblastos 23 (FGF 23), y el calcitriol por sí mismo.

La función endocrina más conocida del calcitriol es mantener la homeostasis calcio-fósforo, fundamental en múltiples funciones metabólicas, mantenimiento de la transmisión neuromuscular y mineralización correcta del hueso, actuando en paratiroides, intestino, hueso y riñón^{1,5,6}.

El calcitriol actúa sobre los receptores de membrana, y receptor nuclear de la vitamina D (VDR), formando la estructura: 1,25(OH)₂D-VDR que en el núcleo forma un heterodímero con el receptor de ácido retinoico (RXR) formando el complejo 1,25(OH)₂D-VDR-RXR el cual se une a elementos de respuesta a la vitamina D (VDRE) modulando la respuesta de un gran número de genes.

En el intestino, promueve la absorción intestinal de calcio activando el canal epitelial del calcio, que facilita la entrada de calcio a la célula y, también, de la proteína ligadora de calcio (CaBP, calbindina 9K), que facilita la translocación a capilares intestinales y a la circulación general. La hormona D, también facilita la absorción de fósforo^{1,5,6}, contribuyendo así a la calcificación de la matriz ósea.

Cuando el aporte dietético de calcio es insuficiente la 1,25(OH)₂D ayuda a mantener la homeostasis cálcica actuando en el VDR de los osteoblastos para inducir la expresión de una proteína de membrana activadora del receptor del ligando NF- κ B de membrana (RANKL). El RANK de la membrana plasmática de los monocitos, precursores de los osteoclastos, se une con el RANKL, contribuyendo a su transformación en osteoclastos maduros, que resorben hueso y liberan calcio y fósforo a la circulación; en el riñón,

la 1,25(OH)₂D estimula la reabsorción de calcio del filtrado glomerular^{5,6}.

En estados de deficiencia en vitamina D puede disminuir la absorción de calcio un 15-30% y la de fósforo hasta un 60-40%; disminuye el calcio sérico ionizado lo cual es detectado por los sensores de calcio (CaR) de las glándulas paratiroides, resultando en un aumento de la síntesis y secreción de PTH.

La PTH conserva calcio aumentando la reabsorción tubular proximal y distal del mismo y movilizándolo desde el hueso. La PTH aumenta la expresión de RANKL en los osteoblastos al igual que la 1,25(OH)₂D, aumentando la formación de osteoclastos maduros que movilizan calcio y fósforo desde hueso. La PTH disminuye la reabsorción tubular renal de fósforo, condicionando pérdida de fósforo por la orina e induce la formación de 1,25(OH)₂D, que aumentará la absorción intestinal de calcio y fósforo.

Además de en esos órganos diana y acciones endocrinas que podíamos denominar “tradicionales” o “clásicas” que regulan la homeostasis calcio-fósforo y óseas, el sistema endocrino de la vitamina D tiene multitud de funciones auto-paracrinas a través de la 1,25(OH)₂D.

La mayoría de tejidos y células, normales o neoplásicas, como músculo, corazón, vasos sanguíneos, cerebro, mama, colon, próstata, páncreas, piel y sistema inmune entre otros, poseen VDR y enzimas activadoras del 25OHD como la 1 α hidroxilasa (1- α OHase; *CYP27B1*) para sintetizar 1,25(OH)₂D, la cual, en esas localizaciones a diferencia del riñón no está regulada por PTH. La producción de calcitriol depende de la disponibilidad de 25OHD circulante, lo que indica la importancia biológica de los niveles sanguíneos suficientes de este metabolito de la vitamina D. También poseen enzimas inactivadoras, como la 24 hidroxilasa (*CYP44A1*) la que cataboliza tanto la 25OHD como la 1,25(OH)₂D a 24,25(OH)₂D y 1,24,25(OH)₃D respectivamente, para acabar formando ácido calcitroico hidrosoluble, e inactivo biológicamente que es excretado a la bilis^{1,5,6}.

La 1,25(OH)₂D se une a su VDR de alta afinidad y regula la transcripción de más de 2000 genes del genoma humano, regulando el crecimiento y maduración celular, modulando su apoptosis, inhibe angiogénesis, producción de renina, incrementa la secreción de insulina y la sensibilidad a la misma, modulando la función de linfocitos B y T activados y de macrófagos donde regula la producción de catelicidina entre otras^{1,5,6}.

Evaluación del estatus corporal en vitamina D

Por todo ello, el sistema endocrino de la vitamina D es crítico no solo para mantener la salud ósea, sino la de todo el organismo en su conjunto. Para el mantenimiento de sus múltiples funciones es básico el mantenimiento de un estatus adecuado de 25OHD, sustrato para la síntesis de la hormona D o calcitriol tanto en

riñón como en otras células o tejidos y su medición es comúnmente aceptada como indicador clínico del estatus en vitamina D⁴.

En un principio las determinaciones de 25OHD se hacían empleando métodos de competición proteica (CBP) y en centros de investigación cromatografía líquida de alta presión (HPLC). En los años noventa se validaron métodos de radioinmunoanálisis (RIA), posteriormente el reconocimiento de la magnitud de la insuficiencia en vitamina D estimuló el desarrollo de otros métodos como ELISA, (acrónimo de “Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay”) o quimioluminiscencia. Pero, aún hoy, un problema crítico en la determinación de 25OHD lo constituye la precisión y reproducibilidad de cada uno de los métodos disponibles⁷.

La aplicación clínica de HPLC acoplada a espectrometría de masas (LC-MS) ha mejorado el rendimiento de la determinación de 25OHD y facilitando la puesta en marcha de medidas internacionales de estandarización que certifiquen la calidad de la metodología como por ejemplo la DEQAS (Vitamin D External Quality Assessment Scheme) y aunque sigue siendo imprescindible que se disponga de estándares internacionales contrastados de calibración, datos muy recientes del 2006 demuestran valores comparables usando técnicas de RIA y HPLC en tándem con LC-MS^{8,9}.

Pese a la variabilidad entre los métodos disponibles para medir vitamina D y aunque no hay consenso universal plenamente establecido sobre niveles de 25OHD adecuados, cada vez es mayor el acuerdo de que una concentración de 25OHD mayor de 30 ng/mL (para pasar a nmol/L multiplicar por 2’5) podría constituir un estatus óptimo de vitamina D que asegure la salud ósea¹⁰, aunque probablemente se necesita una concentración más alta para asegurar otros objetivos de salud^{11,12}. Por tanto, se considera que una concentración sérica mínima deseable de 25OHD debería ser superior a los 20 ng/mL en todas las personas, lo cual implica una media en toda la población cercana a los 30 ng/mL.

De tal manera que los pacientes tendrán deficiencia severa de vitamina D con niveles séricos de 25OHD menores de 10 ng/mL, deficiencia moderada, también llamada insuficiencia, cuando los niveles séricos de 25OHD están entre 10 y 20 ng/mL; y estado subóptimo de 25OHD entre 20 y 30 ng/mL. Aunque no se han definido claramente los niveles séricos óptimos de calcitriol se pueden deducir de poblaciones muy expuestas al sol, en las cuales es muy difícil encontrar una concentración sérica de 25OHD por encima de 65-70 ng/mL¹⁵, por lo que conseguir unos niveles entre 30 y 60-70 ng/L de 25OHD parece fisiológicamente saludable¹⁴.

Epidemiología del estatus inadecuado de vitamina D en España

En la actualidad, la existencia de niveles insuficientes de vitamina D o incluso deficiencia franca constituye

una epidemia en todo el Mundo y también en España, que afecta a más de la mitad de la población. Descrita en niños, jóvenes, adultos, mujeres posmenopáusicas y ancianos, sobre todo si tienen fracturas osteoporóticas (donde la prevalencia de deficiencia en calcifediol llega al 100%)^{11,12,16}, con resultados similares en España (14, 17-29). Los diferentes métodos empleados y la variación inter-laboratorio hace complicada una comparación rigurosa, pero en España, pese a una teórica facilidad climatológica para la formación cutánea de vitamina D los niveles son semejantes o inferiores a los encontrados en Europa central o Escandinavia, como ya se había descrito en trabajos previos^{21,30}.

Esta aparente “paradoja” que compartimos con otros países de la cuenca del Mediterráneo, ha tratado explicarse, porque el escaso aporte dietético de vitamina D no puede ser compensado por la síntesis cutánea, pues la mayor parte de España está ubicada por encima del paralelo 35 donde la posibilidad de sintetizar vitamina D es escasa en invierno y primavera y los españoles tienen una piel más oscura que los habitantes de países más septentrionales.

La insuficiencia de vitamina D se encuentra ya en niños o en jóvenes y persiste en adultos, con variación estacional que apenas llega a normalizarse después del verano-otoño en los estudios realizados²⁷.

Destaca la elevada prevalencia de insuficiencia de vitamina D, independientemente de la zona geográfica²⁹ y del punto de corte establecido por los distintos autores, en mujeres postmenopáusicas españolas y en ancianos españoles.

Sin embargo, aunque esta elevada prevalencia de niveles bajos de vitamina D ocurre por una inadecuada exposición al sol, en ancianos se han descrito niveles más bajos los meses de verano, debido a las elevadas temperaturas que ocurren en esta época en ciudades del sur de España como Murcia o Córdoba, donde frecuentemente alcanzan los 30 y 45°C; las personas ancianas evitan estar al sol y prefieren estar en el interior de su domicilio donde la temperatura es más confortable, además los ancianos están muy advertidos del riesgo de cáncer de piel por la exposición directa al sol, pero en otoño o durante los meses de invierno se benefician de una temperatura más favorable (20–25°C), que les permite tomar el sol con ropa ligera y sintetizar vitamina D^{17,18,26}.

Los resultados de un estudio transversal llevado a cabo en unidades de estudio y tratamiento de osteoporosis en toda España al final de la primavera, demuestran que un 76% de mujeres posmenopáusicas osteoporóticas sin tratamiento presentan niveles de Calcifediol por debajo de 30 ng/L y un 63% de mujeres tratadas por osteoporosis [30, 44% respectivamente para niveles menores de 20 ng/ml]²⁹, consistente con otros resultados previos en España, Europa³¹ o Estados Unidos de Norteamérica³². Ésto cuanto menos resulta “paradójico” puesto que el tratamiento con vitamina D está recogido por todas las guías de tratamiento de la osteoporosis del mundo y de España³³.

Deficiencia en vitamina D. Consecuencias musculoesqueléticas

Las consecuencias en el esqueleto de la deficiencia en vitamina D se derivan de la disminución en la absorción intestinal de calcio, con hiperparatiroidismo secundario, aumento del recambio óseo y deterioro de la densidad mineral ósea, responsables de las propiedades mecánicas del hueso; por otra parte disminuye la masa, fuerza y el tono muscular, y aumento de caídas, con un mayor riesgo de fractura¹¹.

Los niveles séricos de 25OHD tienen un umbral, por encima de la cual la vitamina D optimiza la absorción de calcio, y para normalizar el calcio sérico no se precisa participación de PTH; Este umbral varía entre 20 y 50 ng/mL^{34,35}. Estos datos son consistentes con los proporcionados por la Tercera Encuesta Nacional de Salud y Nutrición (NHANES III) que informó que una mayor DMO de cadera se asocia con niveles más elevados de 25OHD en un rango de referencia entre 10 y 40 ng/mL en todos los grupos de edad, etnias y niveles socioeconómicos de las personas evaluadas³⁶ y, lo que es más importante, cuando se consiguen niveles adecuados de vitamina D, es decir por encima de 20 o 30 ng/mL, se precisa una aporte menor de calcio dietético para conseguir una mayor DMO³⁶.

La debilidad muscular proximal es una característica clínica destacada de la deficiencia de vitamina D; los niveles de 25OHD se asocian con la función de las extremidades inferiores, mejorando progresivamente hasta 40 ng/ml³⁷. Una revisión sistemática muestra que la suplementación con vitamina D con dosis diarias de 800 a 1000 UI tiene claros efectos beneficiosos sobre fuerza muscular y equilibrio³⁸.

Varios ECA han reportado efectos positivos de suplementos de vitamina D sobre la función muscular y la prevención de caídas, y fracturas. Un meta-análisis de los datos de ECA describe una relación dosis-respuesta entre la dosis de vitamina D y niveles más altos obtenidos en suero de 25OHD en la prevención de caídas y fracturas. El mayor beneficio se observa administrando de 700 a 1000 UI/día o con niveles de 25OHD entre 30 y 44 ng/ml. Resultados similares de la administración de suplementos de vitamina D por vía oral se encuentran en un reciente meta-análisis con datos de 11 ECAs doble ciego, agrupados a nivel de sujetos participantes con o sin calcio vs. placebo o calcio solo, en personas ≥ 65 años; la reducción en el riesgo de fractura se produce sólo en el más alto nivel de ingesta de vitamina D (mediana, 800 UI / día; rango, 792 -2.000), con una reducción del 30% en el riesgo de fractura de cadera y una reducción del 14% en el riesgo de cualquier fractura no vertebral⁴⁰. Aunque varios meta-análisis previos habían sugerido que la dosis de vitamina D es irrelevante cuando la vitamina D se combina con el calcio^{41,42,43}, estos datos apoyan que los mejores resultados para reducir el riesgo de fracturas se obtienen con las dosis mayores de 800 UI vitamina D y si se consiguen niveles de 25OHD por encima de 24 ng/ml⁴⁰.

Todas las guías y consensos terapéuticos para la prevención y tratamiento de la osteoporosis indican el aporte de calcio y vitamina D. Para el tratamiento de la osteoporosis la mayoría de Sociedades Científicas recomiendan un aporte de calcio de 1000 mg diarios mientras que la dosis de vitamina D más comúnmente recomendada se sitúa entre 800 y 1000 UI de vitamina D⁴⁴.

Por lo cual, la mayoría de los suplementos farmacológicos de calcio disponibles se asocian con vitamina D. Desafortunadamente la toma de comprimidos de calcio y vitamina D, tiene el mayor incumplimiento terapéutico en el tratamiento de la osteoporosis por intolerancia gastrointestinal preferentemente³⁴, de tal manera que en España algo menos del 50%, mantienen el tratamiento después de un año de la indicación del mismo; esto lleva consigo que no se consigan niveles séricos de 25OHD adecuados en mujeres posmenopáusicas osteoporóticas en nuestro país ni aún en mujeres osteoporóticas⁴⁵, lo cual es causa reconocida e importante de fracaso terapéutico de agentes antiresorptivos como los bisfosfonatos^{46,47}.

Teniendo en cuenta los hábitos nutricionales españoles y los datos de encuestas dietéticas conocidas en nuestra población^{48,49} se podría conseguir el aporte de calcio necesario mediante dieta, aumentando el consumo de leche y derivados y administrar vitamina D junto con los agentes osteo-activos para optimizar la respuesta terapéutica de éstos.

Deficiencia en vitamina D. Consecuencias extraesqueléticas

Estudios observacionales han encontrado que niveles séricos de 25OHD mayores de 28-32 ng/ml se asocian con disminución del riesgo de padecer ciertos tipos de cáncer, enfermedades cardiovasculares, diabetes mellitus tipo 2 y trastornos enfermedades autoinmunes, susceptibilidad a infecciones etc...^{11,50} por lo que se ha propuesto que los niveles séricos de 25OHD deben estar en el rango de 28 a 40 ng/ml para maximizar estos beneficios extra-esqueléticos¹¹.

Revisamos a continuación la participación potencial de la vitamina D en enfermedades autoinmunes¹¹, escogiendo, a modo de ejemplo, la artritis reumatoide y los trastornos cardiovasculares y diabetes mellitus tipo 2.

Enfermedades autoinmunes. Artritis reumatoide

La hormona D constituye un modulador inmune natural. Estudios epidemiológicos, genéticos y básicos indican un posible papel de la vitamina D en la patogénesis de ciertas enfermedades autoinmunes sistémicas y órgano-específicas, como diabetes mellitus tipo 1 (DM), esclerosis múltiple (EM), artritis reumatoide (AR), y enfermedad de Crohn (EC)^{11,50,51}. Los efectos

de la vitamina D en el sistema inmune innato se producen en su mayoría a través de los receptores tipo "toll receptor" y en el sistema inmune adaptativo a través de la modificación de la diferenciación de las células T, en particular T helper (T_H) tipo 17. Debido a que las células T_H 17 críticas en la patogénesis de la AR, esto ha llevado a un interés en los efectos de la deficiencia de vitamina D en la AR⁵². La vitamina D inhibe las reacciones inmunes adquiridas, pero aumenta la innata aumentando la transcripción de antimicrobianos endógenos, como catelicidina y defensinas⁵³.

La vitamina D suprime la patología de la enfermedad autoinmune mediante la regulación de la diferenciación y la actividad de células T CD4⁺, lo que resulta en una respuesta T_H 1/2 más equilibrada que favorece un menor desarrollo de las células T autorreactivas y de la autoinmunidad⁵⁴. El desarrollo de enfermedades autoinmunes T_H 1-dependientes es inhibido por 1,25(OH)₂D₃ debido a la inhibición de la presentación de antígenos, reducción del paso de células T_H0 a T_H1, y reducción en la producción de citoquinas⁵⁴.

La 1,25(OH)₂D₃ ejerce una regulación a la baja de los macrófagos activados para la producción de citoquinas pro-inflamatorias, interleucina 1β, interleucina 6 y factor de necrosis tumoral, o disminuyendo significativamente la actividad de la aromatasa, especialmente en presencia de un medio estrogénico, (por ejemplo el tejido sinovial en la AR).

Un estudio prospectivo de cohorte (n: 29.368 mujeres; 55-69 años sin antecedentes de AR) tras 11 años de seguimiento, describe una asociación inversa entre la ingesta de vitamina D y AR. Una mayor ingesta de vitamina D proporciona una reducción del 34% en el desarrollo de la AR. Las mujeres que usan multivitaminas que contienen 400 UI de vitamina D reducen el riesgo de AR un 40%⁵⁵. Pruebas recientes sugieren una relación inversa significativa entre los niveles séricos de 25OHD y las puntuaciones de la escala visual analógica en pacientes con AR⁵⁶. Pacientes con niveles séricos de 25OHD muy bajos (≤6 ng/ml) en un porcentaje elevado son positivos para el factor reumatoide, tienen alta actividad de la enfermedad, y/o requieren tratamiento con al menos 3 fármacos antirreumáticos⁵⁷.

Trastornos cardiovasculares y diabetes mellitus tipo 2

Estudios observacionales en humanos describen que los niveles séricos de 25OHD y 1,25(OH)₂D están relacionados inversamente con calcificaciones coronarias⁵⁸ y están más bajos en pacientes con infarto agudo de miocardio⁵⁹. Niveles bajos de 25OHD influyen en la actividad y expresión de macrófagos y linfocitos en placas ateroscleróticas, promoviendo la inflamación crónica en la pared de la arteria⁶¹, además, la 1,25(OH)₂D₃, in vitro, inhibe la formación de células espumosas y estimula la angiogénesis⁶⁰.

El tratamiento con 4.000 UI de vitamina D durante 5 días disminuye los niveles circulantes citoquinas inflamatorias después de un evento coronario agudo⁶⁰. Estos resultados apoyan los efectos anti-inflamatorios de la vitamina D sobre el sistema vascular y sugieren mecanismos que median algunas de sus propiedades cardioprotectoras.

Pacientes con niveles séricos de $25\text{OHD} \leq 15$ ng/ml, sobre todo si son hipertensos, tienen mayor riesgo de padecer un evento cardiovascular que los que tienen niveles ≥ 15 ng / ml⁶², este efecto, puede estar mediado, en parte, a través de la regulación del eje renina-angiotensina-aldosterona⁶³. De hecho, estudios observacionales asocian niveles séricos de 25OHD menores de 30 ng/ml con aumentos significativos en la prevalencia de diabetes, síndrome metabólico, hipertensión, hiperlipidemia y enfermedad vascular periférica, y con la enfermedad arterial coronaria, infarto de miocardio, insuficiencia cardíaca y/o accidente cerebrovascular⁶⁴. Sin embargo, en un estudio prospectivo realizado en Escocia (n: 1.040 hombres y 1.298 mujeres), seguidos durante una media de 14,4 años, los niveles bajos de 25OHD no se asocian con aumento de riesgo de trastornos cardiovasculares en esta cohorte, pero la ingesta de vitamina D y los niveles séricos de 25OHD fueron en general muy bajos, mediana de ingesta 3,2 mg diarios, y la media de 25OHD sérica 18,6 ng/ ml⁶⁵. La administración de vitamina D que induce niveles de vitamina D por encima de 20 ng/mL reduce la rigidez de la pared arterial de la carótida⁶⁶.

Un meta-análisis que incluye 11 estudios prospectivos (3.612 casos vs. 55.713 no caso) proporciona la evaluación más grande y más completa hasta la fecha de la asociación entre diabetes tipo 2 y niveles de 25OHD. Éste sugirió que el riesgo futuro de diabetes se puede reducir en un 41% si al inicio del estudio se tienen niveles de $25\text{OHD} > 32$ ng / comparado con los pacientes que tenían menos de 19,5 ng / ml⁶⁷.

Otros autores, aunque confirman que existe asociación entre 25OHD y la incidencia de la diabetes tipo 2, no observan evidencia de efecto beneficioso de la suplementación con vitamina D en los objetivos de control de la diabetes mellitus tipo 2. De George et al⁶⁸ en un meta-análisis de 15 ensayos no encuentran pruebas suficientes para recomendar suplementos de vitamina D con el objetivo de mejorar niveles de glucemia y/o resistencia a la insulina en pacientes con diabetes, intolerancia a la glucosa, o mantener niveles normales de glucosa en ayunas. Del mismo modo, Wang et al⁶⁹ y Pitas y otros⁷⁰ concluyen en sus meta-análisis que las pruebas sugieren que los suplementos de vitamina D en dosis de moderadas a altas pueden reducir el riesgo de enfermedad cardiovascular, pero en la mayoría de los estudios que utilizan dosis más bajas no encuentran un efecto clínicamente significativo⁷⁰.

Dada la dificultad para conseguir niveles adecuados de vitamina D por irradiación UV y por la dieta, la suplementación adecuada de leche y derivados con vi-

tamina D supone una atractiva posibilidad y un reto, para la Salud Pública de España y la Unión Europea, que ha dado excelentes resultados en Países de Norte de Europa, EEUU, Canadá, etc...⁷¹. Estudios recientes demuestran la seguridad y eficacia de los ensayos de suplementación de vitamina D en la comunidad y la fortificación de alimentos básicos introducidos en países sin políticas previas de fortificación^{72,73,74}

Referencias

1. Holick MF, Garabedian M. Vitamin D: photobiology, metabolism, mechanism of action, and clinical applications. In: Favus MJ, ed. Primer on the metabolic bone diseases and disorders of mineral metabolism. 6th ed. Washington, DC: American Society for Bone and Mineral Research 2006: 129-37.
2. Armas LAG, Hollis BW, Heaney RP. Vitamin D2 is much less effective than vitamin D3 in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89:5387-91.
3. Holick MF, Biancuzzo RM, TC Chen, Klein EK, Young A, Bibuld D, Reitz R, W et al. Vitamin D2 is as effective as vitamin D3 in maintaining circulating concentrations of 25-hydroxyvitamin D. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93: 677-81.
4. Standing Committee on the Scientific Evaluation of Dietary Reference Intakes Institute of Medicine. DRI Dietary Reference Intakes for calcium phosphorus, magnesium, vitamin D and fluoride. National Academy Press, Washington, DC; 1997.
5. DeLuca HF. Overview of general physiologic features and functions of vitamin D. *Am J Clin Nutr* 2004; 80: Suppl: 1689S-1696S.
6. Dusso AS, Brown AJ, Slatopolsky E. Vitamin D. *Am J Physiol Renal Physiol* 2005; 289: F8-F28.
7. Binkley N. Vitamin D: Clinical measurement and use. *J Musculoskelet Neuronal Interact* 2006; 6: 338-340.
8. Hollis BW, Horst RL. The Assessment of Circulating 25(OH)D and 1,25(OH)2D: Where We Are and Where We Are Going?. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2007; 103: 473-476.
9. Binkley N, Krueger D, Gemar D, Drezner MK Correlation among 25-hydroxyvitamin D assays. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93: 1804 -1808.
10. Dawson-Hughes B, Heaney RP, Holick MF, Lips P, Meunier PJ, Vieth R. Estimates of optimal vitamin D status. *Osteoporos Int* 2005; 16:713-716.
11. Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med* 2007; 19; 357:266-81.
12. Bischoff-Ferrari HA, Giovannucci E, Willett WC, Dietrich T, Dawson-Hughes B. Estimation of optimal serum concentrations of 25-hydroxyvitamin D for multiple health outcomes. *Am J Clin Nutr* 2006; 84:18-28.
13. Roux C, Bischoff-Ferrari HA, Papapoulos SE, de Papp AE, West JA, Bouillon R. New insights into the role of vitamin D and calcium in osteoporosis management: an expert roundtable discussion. *Curr Med Res Opin* 2008; 24:1363-70.
14. Mata-Granados JM, MD Luque de Castro, Quesada Gomez JM. Inappropriate serum levels of retinol, alpha-tocopherol, 25 hydroxyvitamin D3 and 24,25 dihydroxyvitamin D3 levels in healthy Spanish adults: simultaneous assessment by HPLC. *Clin Biochem* 2008; 4: 676-80.
15. Barger-Lux MJ, Heaney RP. Effects of above average summer sun exposure on serum 25-hydroxyvitamin D and calcium absorption. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 4952-4956.
16. Holick MF. High prevalence of vitamin D inadequacy and implications for health. *Mayo Clin Proc.* 2006; 81: 353-373.
17. Quesada JM, Jans I, Benito P, Jimenez JA, Bouillon P. Vitamin D status of elderly people in Spain. *Age and Ageing* 1989; 18: 392-397.
18. Quesada JM, Coopmans W, Ruiz P, Aljama P, Jans I, Bouillon R. Influence of vitamin D on parathyroid function in the elderly. *J Clin Endocrinol Metab* 1992; 75: 494-501.

19. Mezquita-Raya, P, Muñoz-Torres, M, Luna, JD, Luna V, Lopez-Rodriguez F, Torres-Vela E, Escobar-Jiménez F. Relation between vitamin D insufficiency, bone density, and bone metabolism in healthy postmenopausal women. *J Bone Miner Res* 2001; 16: 1408-1415.
20. Aguado P, del Campo MT, Garces M, Gonzalez-Casaus ML, Bernad M, Gijón Baños J, Martín Mola E, Torrijos A, Martínez ME. Low vitamin D levels in outpatient postmenopausal women from a rheumatology clinic in Madrid, Spain: Their relationship with bone mineral density. *Osteoporosis international* 2000; 11: 739-744.
21. Lips P, Duong T, Oleksik AM, Black D, Cummings S, Cox D, et al, for the MORE Study Group. A global study of vitamin D status and parathyroid function in postmenopausal women with osteoporosis: baseline data from the multiple outcomes of raloxifene evaluation clinical trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 1212-1221.
22. Larrosa M, Gratacòs J, Vaquero M, Prat M, Campos F, Roqué M. Prevalencia de hipovitaminosis D en una población anciana institucionalizada. Valoración del tratamiento sustitutivo. *Med Clin (Barc)* 2001; 117: 611-614.
23. Vaquero M, Baré ML, Anton E, Andreu E, Gimeno C. Valoración del umbral óptimo de vitamina D en la población mayor de 64 años. *Med Clin (Barc)* 2006; 127: 648-50.
24. González-Clemente JM, Martínez-Osaba MJ, Miñarro A, Delgado MP, Mauricio D, Ribera F. Hipovitaminosis D: alta prevalencia en ancianos de Barcelona atendidos ambulatoriamente. Factores asociados. *Med Clin (Barc)* 1999; 113:641-645.
25. Gómez-Alonso C, Naves-Díaz ML, Fernández-Martín JL, Díaz-López JB, Fernández-Coto MT, Cannata-Andía JB. Vitamin D status and secondary hyperparathyroidism: The importance of 25-hydroxyvitamin D cut-off levels *Kidney International* 2003; 63: S44-S48.
26. Pérez-Llamas F, López-Contreras María José, Blanco MJ, López-Azorín F, Zamora S, Moreiras O. Seemingly paradoxical seasonal influences on vitamin D status in nursing-home elderly people from a Mediterranean area. *Nutrition* 2008; 24: 414-420.
27. Docio, S, Riancho JA, Pérez A, Olmos JM, Amado JA, González-Macías J.: Seasonal deficiency of vitamin D in children: A potential target for osteoporosis-preventing strategies? *J Bone Miner Res* 1998; 13: 544-548
28. Perez Castrillón JL, Niño Martín V. Niveles de vitamina D en población mayor de 65 años. *REEMO* 2008. 17: 1-4.
29. Quesada Gomez JM, Mata Granados JM, Delgadillo J, Ramírez R, Low calcium intake and insufficient serum vitamin D status in treated and non-treated postmenopausal osteoporotic women in Spain. *J Bone Miner Metab* 2007; 22: S309.
30. vd Wielen RPJ, Lowik MRH, vd Berg H, de Groot LCPGM, Haller J, Moreiras O, v Staveren WA. Serum vitamin D concentrations among elderly people in Europe. *Lancet* 1995; 346: 207-210.
31. Lips P, Hosking D, Lippuner K, Norquist JM, Eehreb L, Malouf G, Ragi-Eis S, Chandler J. The prevalence of vitamin D inadequacy amongst women with osteoporosis: an international epidemiological investigation. *J Intern Med* 2006; 260: 245-254.
32. Holick MF, Siris ES, Binkley N, Beard MK, Khan A, Katzer JT, et al. Prevalence of vitamin D inadequacy among postmenopausal North American women receiving osteoporosis therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 3215-3224.
33. González Macías J, Gunañabens Gay N, Gómez Alonso C, del Río Barquero L, Muñoz Torres M, et al. Guías de práctica clínica en la osteoporosis posmenopáusica glucocorticoidea y del varón. Sociedad española de investigación ósea y del metabolismo mineral *Rev Clinica Esp* 2008; 208. Extraordinario 1.
34. Rossini M, Bianchi G, Di Munno O, Giannini S, Minisola S, Sinigaglia L, Adami S. Determinants of adherence to osteoporosis treatment in clinical practice. *Osteoporosis International* 2006; 17: 914-21.
35. Bischoff-Ferrari, H.A., Giovannucci, E., Willett, W.C., Dietrich, T., and Dawson-Hughes, B. Estimation of optimal serum concentrations of 25-hydroxyvitamin D for multiple health outcomes. *Am J Clin Nutr* 2006; 84: 18-28.
36. Bischoff-Ferrari HA, Kiel DP, Dawson-Hughes B, Orav JE, Li R, Spiegelman D, et al. Dietary calcium and serum 25-hydroxyvitamin D status in relation to BMD among U.S. adults. *J Bone Miner Res* 2009; 24: 935-42.
37. Bischoff-Ferrari HA, Dietrich T, Orav EJ, Hu FB, Zhang Y, Karlson EW. Higher 25-hydroxyvitamin D concentrations are associated with better lower-extremity function in both active and inactive persons aged 60 y. *Am J Clin Nutr* 2004; 80: 752-758.
38. Muir SW, Montero-Odasso M. Effect of vitamin D supplementation on muscle strength, gait and balance in older adults: a systematic review and meta-analysis. *J Am Geriatr Soc* 2011; 59: 2291-2300.
39. Bischoff-Ferrari HA, Shao A, Dawson-Hughes B, Hathcock J, Giovannucci E, Willett WC. Benefit-risk assessment of vitamin D supplementation. *Osteoporosis Int* 2010; 21:1121-1132.
40. Bischoff-Ferrari HA, Willett WC, Orav EJ, Lips P, Meunier PJ, Lyons RA, et al. A pooled analysis of vitamin D dose requirements for fracture prevention. *N Engl J Med* 2012; 367: 40-49.
41. Avenell A, Gillespie WJ, Gillespie LD, O'Connell D. Vitamin D and vitamin D analogues for preventing fractures associated with involutional and post-menopausal osteoporosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2009; (2):CD000227.
42. Moyer VA, U.S. Preventive Services Task Force. Vitamin D and calcium supplementation to prevent fractures in adults: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. *Ann Intern Med* 2013; 158: 691-696.
43. Boonen S, Lips P, R Bouillon, Bischoff-Ferrari HA, Vanderschueren D, Haentjens P Need for additional calcium to reduce the risk of hip fracture with vitamin D supplementation: evidence from a comparative metaanalysis of randomized controlled trials. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92:1415-23.
44. Kanis JA, Burlet N, Cooper C, Delmas PD, Reginster JY, Borgstrom F, et al. European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. *Osteoporosis Int* 2008; 19:399-428.
45. Quesada Gómez JM, Díaz-Curiel M, Sosa-Henríquez M, Malouf-Sierra J, Nogues-Solan X, Gómez-Alonso C, et al. Low calcium intake and inadequate vitamin D status in postmenopausal osteoporotic women. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2013; 136: 175-7.
46. Díez-Pérez A, Olmos JM, Nogués X, Sosa M, Díaz-Curiel M, Pérez-Castrillón JL. Risk factors for prediction of inadequate response to antiresorptives *J Bone Miner Res* 2012; 27 : 817-24.
47. Peris P, Martínez-Ferrer A, Monegal A, Martínez de Osaba MJ, Muxi A, Gunañabens N. Los niveles séricos de 25 hidroxivitamina D influyen en la respuesta adecuada a tratamiento con bisfosfonatos en la osteoporosis posmenopáusica. 25 hydroxyvitamin D serum levels influence adequate response to bisphosphonate treatment in postmenopausal osteoporosis. *Bone* 2012; 51: 54-8.
48. González-Macías J 1, Marín F, Vila J, Díez-Pérez A, Abizanda M, Alvarez R, Gimeno A, Pegenaute E ; Investigadores del Proyecto ECOSAP. Factores de riesgo para la osteoporosis y las fracturas osteoporóticas en una serie de 5.195 mujeres mayores de 65 años. *Med Clin (Barc)* 2004 ; 123: 85-9.
49. Schoppen S, Carbajal A, Pérez-Granados AM, Vivas F, Vaquero MP. Alimentos, energía y macronutrientes en mujeres postmenopáusicas de un programa de la menopausia. *Hosp Nutr* 2005; 20: 101.
50. Norman AW, Bouillon R. Vitamin D nutritional policy needs a vision for the future. *Exp Biol Med (Maywood)* 2010; 235: 1034-1045.
51. Agmon-Levin N, Theodor E, Segal RM, Shoenfeld Y. Vitamin D in systemic and organ-specific autoimmune diseases. *Clin Rev Allergy Immunol* 2013; 45:256-66.
52. Higgins MJ, Mackie SL, Thalayasingam N, Bingham SJ, Hamilton J, Kelly CA. The effect of vitamin D levels on the assessment of disease activity in rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol* 2013; 32: 863-7.
53. Adams JS, Hewison M. Update in vitamin D. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95: 471-478.

54. Cantorna MT, Mahon BD. Mounting evidence for vitamin D as an environmental factor affecting autoimmune disease prevalence. *Exp Biol Med* 2004; 229:1136-1142.
55. Szekely JI, Pataki A. Effects of vitamin D on immune disorders with special regard to asthma, COPD and autoimmune diseases: a short review. *Expert Rev Respir Med* 2012 6:683-704.
56. 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; 50:72-77.
57. Haga HJ, Schmedes A, Naderi Y, Moreno AM, Peen E. Severe deficiency of 25-hydroxyvitamin D3 (25OHD3) is associated with high disease activity of rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol* 2013;15:15.
58. Watson KE, Abrolat ML, Malone LL, et al. Active serum vitamin D levels are inversely correlated with coronary calcification. *Circulation* 1997; 96: 1755-1760.
59. Cigolini M, Iagulli MP, Miconi V, Galiotto M, Lombardi S, Targher G. Serum 25-hydroxyvitamin D3 concentrations and prevalence of cardiovascular disease among type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* 2006; 29: 722-724.
60. Amson Y, Itzhaky D, Mosseri M, Barak V, Tzur B, Agmon-Levin N, Amital H. Vitamin D inflammatory cytokines and coronary events: a comprehensive review *Clin Rev Allergy Immunol* 2013; 45: 236-47.
61. Grundmann M, Haidar M, Placzko S, et al. Vitamin D improves the angiogenic properties of endothelial progenitor cells. *Am J Physiol Cell Physiol* 2012;303(9):29.
62. Wang TJ, Pencina MJ, Booth SL, et al. Vitamin D deficiency and risk of cardiovascular disease. *Circulation* 2008; 117:503-511.
63. Tamez H, Kalim S, Thadhani RI. Does vitamin D modulate blood pressure?. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2013; 22: 204-209.
64. Anderson JL, May HT, Horne BD, et al. Relation of vitamin D deficiency to cardiovascular risk factors, disease status, an incident events in a general healthcare population. *Am J Cardiol* 2010; 106: 963-968.
65. Welsh P, Doolin O, McConnachie A, et al. Circulating 25OHD, dietary vitamin D, PTH, and calcium associations with incident cardiovascular disease and mortality: the MIDSPAN Family Study. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97(12): 4578-4587.
66. Dong Y, Stallmann-Jorgensen IS, Pollock NK, et al. A 16-week randomized clinical trial of 2000 international units daily vitamin D3 supplementation in black youth: 25-hydroxyvitamin D, adiposity, and arterial stiffness. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95: 4584-4591.
67. Forouhi NG, Ye Z, Rickard AP, et al. Circulating 25-hydroxyvitamin D concentration and the risk of type 2 diabetes: results from the European Prospective Investigation into Cancer (EPI-C)-Norfolk cohort and updated meta-analysis of prospective studies. *Diabetologia* 2012; 55:217.
68. George PS, Pearson ER, Witham MD. Effect of vitamin D supplementation on glycaemic control and insulin resistance: a systematic review and meta-analysis. *Diabet Med* 2012; 29(8):e142-e150.
69. Wang L, Manson JE, Song Y, Sesso HD. Systematic review: vitamin D and calcium supplementation in prevention of cardiovascular events. *Ann Intern Med* 2010; 152: 315-323.
70. Pitas AG, Chung M, Trikalinos T, J Mitri, Brendel H, K Patel, et al. Systematic review: vitamin D and cardiometabolic outcomes. *Ann Intern Med* 2010; 152 307-314.
71. Lips P. Worldwide status of vitamin D nutrition. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2010; 121: 297-300.
72. Hirvonen T, Sinkko H, Valsta L, Hannila ML, Pietinen P. Development of a model for optimal food fortification: vitamin D among adults in Finland. *Eur J Nutr* 2007; 46: 264-70.
73. Whiting SJ, Calvo MS. Dietary recommendations to meet both endocrine and autocrine needs of Vitamin D. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2005; 97:7-12.
74. Calvo MS, Whiting SJ, Barton CN. Vitamin D fortification in the United States and Canada: current status and data needs. *Am J Clin Nutr* 2004;80 (6 Suppl):1710S-6S.