

### Déficit de Vitamina D

El déficit de vitamina D es una situación prevalente a nivel mundial que afecta a personas de cualquier edad. El papel más importante de la vitamina D es la regulación de la absorción intestinal de calcio y del metabolismo del calcio y el fósforo, para mantener la homeostasis ósea y muscular. La deficiencia es la responsable del raquitismo en los niños. En los adultos, el espectro varía desde la osteomalacia hasta el hiperparatiroidismo secundario, con pérdida de masa ósea e incremento del riesgo de caídas y fracturas según el grado de deficiencia.

El mejor parámetro para establecer el estatus de esta hormona es la medición de los niveles de 25-hidroxi-vitamina D (25[OH]D).

| Estatus de vitamina D | 25(OH)D (ng/mL) | Definición                                                                                                                                                       |
|-----------------------|-----------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Niveles deseables     | >40             |                                                                                                                                                                  |
| Hipovitaminosis D     | >20             | Nivel de vitamina D por debajo de un umbral que predispone a la aparición de anomalías (hiperparatiroidismo secundario, aumento de marcadores de resorción ósea) |
| Insuficiencia         | >10             | Nivel de vitamina D por debajo del cual las anomalías son inevitables.                                                                                           |
| Deficiencia           | >10             | Nivel de vitamina D por debajo del cual existen anomalías evidentes.                                                                                             |

Tabla I. Clasificación del estatus de vitamina D.

|                                  | Población                                   | Edad (años)              | n        | 25(OH)D (ng/mL)           |                            |
|----------------------------------|---------------------------------------------|--------------------------|----------|---------------------------|----------------------------|
|                                  |                                             |                          |          | Invierno                  | Verano                     |
| Ladizesky M y col. <sup>2</sup>  | Adultos normales<br>18 mujeres y 12 varones | 24 a 52                  | 30<br>12 | 20,7 ± 1,9<br>18,7 ± 1,7  | 23,5 ± 1,9                 |
| Oliveri M y col. <sup>3</sup>    | Mujeres (posparto)                          | 26,4 ± 5,4               | 21       | 14,4 ± 8,7                |                            |
| Plantalech L y col. <sup>4</sup> | Ancianos institucionalizados                | 81,9 ± 8,1               | 67       |                           | 14,4 ± 1,7                 |
| Fradinger E y col. <sup>5</sup>  | Mujeres posmenopáusicas                     | 60,9 ± 8,0               | 198      | 20,0 ± 7,0                |                            |
| Fassi J y col. <sup>6</sup>      | Adultos normales<br>Ancianos                | 29,8 ± 6,0<br>71,9 ± 3,8 | 76<br>83 | 17,1 ± 8,1<br>17,3 ± 7,5  | 32,5 ± 15,8<br>28,6 ± 10,0 |
| Oliveri B y col. <sup>7</sup>    | Ancianos                                    | 72,0 ± 5,5               | 193      | 17,9 ± 8,2                |                            |
| Costanzo P y col. <sup>8</sup>   | Mujeres adultas<br>Hombres adultos          | 28,7 ± 2,6<br>28,4 ± 2,2 | 42<br>40 | 22,1 ± 8,9<br>20,5 ± 11,3 | 40,8 ± 15,7<br>33,5 ± 7,6  |

Tabla II. Niveles de vitamina D en población adulta de Buenos Aires.

|               |                                |                  |
|---------------|--------------------------------|------------------|
| Copia N°:     | Representante de la Dirección: | Fecha:           |
|               | <b>Revisó</b>                  | <b>Aprobó</b>    |
| <u>Nombre</u> | Dr. Leonardo Gilardi           | Dra. Inés Morend |
| <u>Firma</u>  |                                |                  |
| <u>Fecha</u>  | 27/09                          | 12/10            |

### **Fisiología**

El status de vitamina D depende principalmente de la síntesis cutánea a partir de la exposición a la radiación ultravioleta (RUV) solar. La vitamina D<sub>3</sub> se sintetiza en la piel expuesta a la RUV con una longitud de onda entre 290 y 315 nm.

Es un proceso de 2 pasos:

- la RUV solar fotoisomeriza el 7-dihidrocolesterol a previtamina D<sub>3</sub> (paso no enzimático) a nivel de la membrana plasmática de los queratinocitos;
- luego ésta se isomeriza a vitamina D<sub>3</sub> en un proceso dependiente de la temperatura de la piel, que tarda varias horas.

La producción cutánea está estrictamente regulada, de modo que, cuando el nivel de vitamina D<sub>3</sub> formado es suficiente, la previtamina D<sub>3</sub> puede ser fotoisomerizada a formas inertes (lumisterol o taquisterol) o puede volver a transformarse en 7-dihidrocolesterol al tiempo que la vitamina D<sub>3</sub> sintetizada puede degradarse a formas inactivas (suprasterol I y II).

Los niveles de 25OHD se correlacionan con la dosis de RUV (dRUV), estimada por el producto de la irradiación por el tiempo de exposición solar por día. Los factores que influyen la síntesis cutánea pueden ser medioambientales o externos y personales o intrínsecos.

Existen 2 formas principales de vitamina D; la diferencia entre ambas radica en la cadena lateral de la molécula:

- la vitamina D<sub>3</sub> o colecalciferol, que constituye el 98% del total de vitamina D del organismo, proveniente de la síntesis cutánea y, en menor medida, de la dieta.
- la vitamina D<sub>2</sub> o ergocalciferol, que se encuentra en ciertos alimentos.

Se advierte que la incorporación a partir de la dieta es limitada, ya que existen pocos alimentos naturalmente ricos en vitamina D (salmón, caballa, sardinas, aceite de hígado de bacalao y yemas de huevo). En nuestro medio, la ingesta de pescado es limitada, si bien algunos alimentos (leche, yogur, margarina, jugos) se encuentran fortificados con vitamina D.

Una vez sintetizada en la piel o incorporada mediante la ingesta, la vitamina D<sub>3</sub> es hidroxilada a nivel hepático a 25(OH)D por la enzima 25-alfa-hidroxilasa y luego (en el riñón) a 1,25(OH)<sub>2</sub>D por la enzima 1-alfa-hidroxilasa. Este último es el metabolito activo. Cuando la síntesis de 1,25(OH)<sub>2</sub>D es suficiente, la 25(OH)D se transforma a nivel renal en el metabolito inactivo 24,25(OH)<sub>2</sub>D.

**Vitamina D**

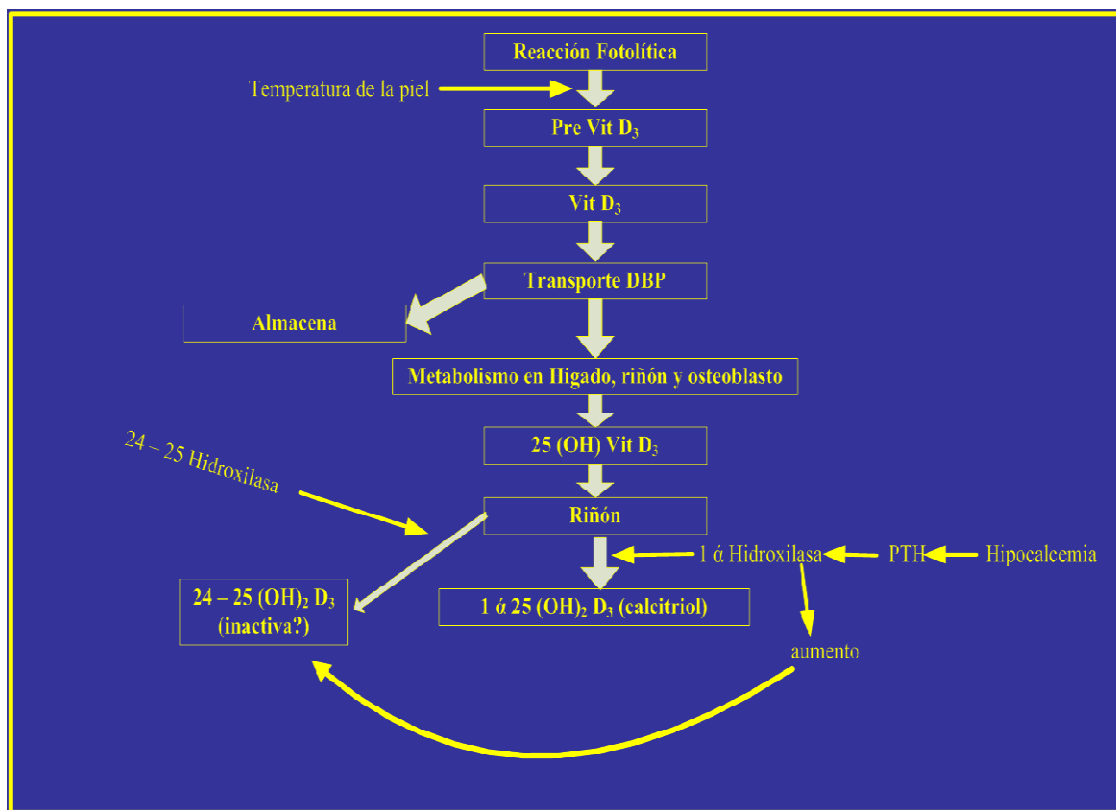
*Dra. M. Musich*

Revisión: 0 – Año 2012

Página 3 de 13

La 1-alfa-hidroxilación renal está rigurosamente regulada:

- estimulada por parathormona (PTH), hipocalcemia e hipofosfatemia
- inhibida por la  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ .



El rol más importante de la vitamina D es la regulación de la absorción intestinal de calcio y del metabolismo de calcio y fósforo para mantener la homeostasis ósea y muscular (acciones endocrinas). Además, juega un papel relevante en la proliferación y diferenciación celular (acciones autocrinas y paracrinas). Se ha demostrado que tejidos extrarrenales como la piel (queratinocitos), el folículo piloso, los ganglios linfáticos (macrófagos), el colon, la mama, la médula adrenal, el páncreas, el cerebro y la placenta expresan la enzima mitocondrial 1-alfa-hidroxilasa y producen  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ , la que actúa en forma autocrina o paracrina en estos niveles.

Se destaca que la flexibilidad conformacional de la molécula de vitamina D es única entre las hormonas esteroides y le da la posibilidad de actuar tanto mediante receptores nucleares (efecto genómico) o receptores de membrana (efecto no genómico), según la disposición espacial que adopte: 6-s-*trans* o 6-s-*cis*, respectivamente:

- **Efectos genómicos** (tarda horas a días): el complejo 1,25(OH)<sub>2</sub>D-DBP se une a receptores megalina ubicados en la membrana plasmática y es internalizado al citoplasma. La vitamina D se disocia de la DBP y se difunde al núcleo, donde se une a su receptor (VDR) que pertenece a la superfamilia de receptores nucleares. Este receptor de alta afinidad se activa y se heterodimeriza con el receptor de ácido retinoico, lo que le confiere la capacidad de acoplarse a diferentes regiones del ADN para regular la transcripción génica.
- **Efectos no genómicos**: la 1,25(OH)<sub>2</sub>D también puede unirse al VDR en sitios de la membrana plasmática enriquecidos en cavéolas, desencadenando una respuesta rápida de minutos a horas a través de segundos mensajeros. Esta acciones no genómicas incluyen:
  - o captación intestinal de calcio (transcaltaquia)
  - o secreción pancreática de insulina
  - o modulación de la actividad de los condrocitos en la placa de crecimiento
  - o crecimiento y diferenciación de células del músculo liso vascular
  - o crecimiento y diferenciación de los queratinocitos
  - o apertura de canales de calcio y cloro voltaje-dependientes en el osteoblasto

Asimismo, se reconocen en la actualidad acciones “no clásicas” de la vitamina D, como la regulación antes mencionadas de las células del músculo liso vascular, la modulación del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA), la facilitación de la liberación de insulina, la regulación del crecimiento y la diferenciación de las células del sistema inmune (monocitos, macrófagos, células presentadoras de antígenos, células dendríticas, linfocitos). En los últimos años, numerosos autores han vinculado a la hipovitaminosis D con enfermedades autoinmunes, diabetes tipo 2, enfermedad cardiovascular, cáncer, etc.

### **Hipovitaminosis D y Enfermedad Cardiovascular**

La vitamina D regula la síntesis de factor de crecimiento vascular endotelial, metaloproteinasa tipo 9, miosina y proteínas estructurales, como elastina y colágeno tipo 1. También modula el crecimiento y la diferenciación de las células del músculo liso vascular. En estudios epidemiológicos se ha demostrado mayor prevalencia y mortalidad por hipertensión arterial y enfermedad cardiovascular isquémica en poblaciones que habitan a mayor latitud, lo que ha llevado a la hipótesis de que la deficiencia de vitamina D podría ser uno de los factores involucrados.

La **ateroesclerosis** es una enfermedad inflamatoria crónica en la cual ciertas citoquinas juegan un importante papel patogénico; se destacan el factor de necrosis tumoral alfa (TNF-A) y la interleuquina (IL) 6. Se ha demostrado que la vitamina D puede suprimir la síntesis de estas citoquinas *in vitro* y que los niveles de TNF-A se correlacionan inversamente con los de 25(OH)D *in vivo*. Por otra parte, la vitamina D puede aumentar la producción de IL-10, una citoquina antiinflamatoria; se acota que, en modelos experimentales se informó que la deficiencia de IL-10 se asoció con aterosclerosis grave. En este contexto, se recuerda que la proteína C-reactiva (PCR) es uno de los marcadores de inflamación asociados con enfermedad cardiovascular. En un estudio en pacientes críticos, se observó que aquellos que tenían valores más bajos de vitamina D presentaban valores de PCR, IL-6 y TNF-A de un orden 40, 400 y 5 veces más altos, respectivamente, comparados con los que no presentaban hipovitaminosis. Luego del tratamiento con vitamina D (500 UI/día), se notificó un descenso del 25% en los niveles de PCR, mientras que no hubo cambios en los pacientes que no recibieron vitamina D.

Por otra parte, el hiperparatiroidismo secundario que acompaña la deficiencia de vitamina D puede incrementar el riesgo de enfermedad cardiovascular. Se ha demostrado que el aumento de PTH se asocia con mayor síntesis de IL-6. En concordancia, en estudios epidemiológicos se observó una relación inversa entre los niveles de 25(OH)D y la aparición de infarto agudo de miocardio, además de una morbilidad cardiovascular mayor en la temporada de invierno, asociada con concentraciones más bajas de 25(OH)D. Por el contrario, otros autores no han hallado relación entre los niveles de vitamina D y la aparición de enfermedad cardiovascular isquémica.

Asimismo, se ha sugerido que la deficiencia de vitamina D podría ser uno de los factores que intervienen en la patogénesis de la **insuficiencia cardíaca** (IC). Al igual que en la enfermedad cardíaca isquémica, en sujetos con IC se observa aumento de los niveles de TNF-A e IL-6, citoquinas inflamatorias suprimibles por vitamina D. Se ha informado una correlación negativa entre las concentraciones de 25(OH)D y 1,25(OH)<sub>2</sub>D y los niveles del péptido atrial natriurético.

En otro orden, en un estudio de Bodnar y colaboradores se comparó a 49 primigestas que sufrieron **preeclampsia** con 219 embarazadas sin preeclampsia como grupo control. En el primer grupo, los valores de 25(OH)D fueron un 15% más bajos y la prevalencia de hipovitaminosis D fue mayor durante las primeras semanas de embarazo. Aquellas mujeres que tuvieron valores de 25(OH)D inferiores a 14 ng/mL en etapas tempranas del embarazo presentaron un riesgo 5 veces mayor de preeclampsia, independientemente de la edad y del índice de masa corporal (IMC). Los autores sugieren que la hipovitaminosis D en este período es un factor de riesgo independiente. Se acota que existe una variación estacional en el riesgo de preeclampsia (menor en verano), lo que podría estar vinculado a los niveles mayores de vitamina D.

Además, el SRAA juega un papel fundamental en la regulación de la presión arterial y del balance hidroelectrolítico. La activación de esta cascada determina una mayor retención hidrosalina y aumento del volumen sanguíneo y de la presión arterial. En estudios experimentales, los ratones genomodificados (*knock out*) para VDR o para la enzima 1-alfa-hidroxilasa presentan mayor expresión de renina, incremento de la presión arterial e hipertrofia cardíaca, lo que sugiere que la vitamina D es un regulador negativo del SRAA. Se ha informado además una correlación inversa entre la concentración de  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  y la presión arterial en varones normotensos y en pacientes con hipertensión esencial. En este contexto, en estudios poblacionales se notificó una relación inversa entre el tiempo de exposición a la RUV y los valores de la presión arterial.

De esta manera, se señala que los niveles adecuados de vitamina D:

- se asocian con valores más elevados de IL-10 (citoquina antiinflamatoria) y concentraciones más bajas de IL-6 y PCR (marcadores de inflamación).
- ejercen un efecto antiproliferativo sobre las células del músculo liso vascular y evitan la hipertrofia y proliferación de las células miocárdicas.
- mejoran la secreción de insulina y la resistencia a esta hormona, que es un factor conocido de daño endotelial.
- actúan como regulador endocrino negativo del SRAA.

### **Vitamina D y Diabetes**

La vitamina D favorece la liberación de insulina desde las células beta pancreáticas. En modelos in vitro, el agregado de un análogo de  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  produjo exocitosis de gránulos de insulina desde las células beta, a través del aumento de la concentración de calcio intracelular (apertura de canales de calcio no dependientes de voltaje). Este efecto sólo se observó ante el estímulo con glucosa, pero no en condiciones basales.

Vale recordar que los agentes que estimulan la liberación de insulina son clasificados en 2 categorías:

- agentes despolarizantes (glucosa, sulfonilureas y  $\text{K}^+$  en altas concentraciones)
- agentes potenciadores que aumentan la liberación de insulina una vez que se inició la despolarización de la membrana. Este parece ser el efecto de la vitamina D.

Un estudio realizado en ratas demostró que tanto la cantidad de insulina almacenada en los islotes pancreáticos como la síntesis *de novo* es menor en la hipovitaminosis D. El estímulo con  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  produjo un incremento en los niveles de proinsulina e insulina; al igual que la exocitosis de insulina, este efecto sólo se produjo ante la carga de glucosa. Por lo tanto, la vitamina D podría estimular las 2 fases de liberación de insulina: la primera, a través de la exocitosis de la insulina preformada, y la segunda, mediante biosíntesis de la hormona.

En un modelo de clampeo hiperglucémico, Chiu y colaboradores analizaron la sensibilidad a la insulina y la función de las células beta. Tanto la primera como la segunda fase de secreción de insulina se correlacionaron negativamente con la 25(OH)D. La vitamina D tiene una relación positiva con la sensibilidad a la insulina, por lo que su descenso puede afectar el funcionamiento de la célula beta.

La vitamina D también actúa en el adipocito, al estimular la lipogénesis y disminuir la lipólisis por aumento del calcio intracelular. Por lo tanto, la 1,25(OH)<sub>2</sub>D produce un efecto antilipolítico.

Se advierte que los pacientes con diabetes tipo 2 tienen mayor prevalencia del subtipo de VDR BB, el cual es menos activo y se asocia con menor absorción intestinal de calcio, pérdida rápida de masa ósea, menor densidad mineral ósea y niveles más altos de PTH. En estudios poblacionales se demostró mayor prevalencia de hipovitaminosis D y niveles más bajos de 25(OH)D en los pacientes diabéticos, comparados con controles. Además, se reconoce que los sujetos con diabetes tipo 2 e hipovitaminosis D presentan peor control glucémico que los pacientes diabéticos con vitamina D normal. En otros estudios se ha informado una correlación inversa entre la concentración de 25(OH)D y el riesgo de desarrollar diabetes, la glucemia en ayunas y los niveles de glucosa medidos a la hora y del área bajo la curva de glucemia, luego de efectuar una prueba de tolerancia oral.

### **Vitamina D y Sistema Inmune**

Son ejemplos de enfermedades autoinmunes prevalentes la diabetes tipo 1, la esclerosis múltiple (EM), el lupus eritematoso sistémico (LES), la artritis reumatoidea (AR) y la enfermedad inflamatoria intestinal (EII). Si bien, para cada una de estas enfermedades existe un componente genético, también hay factores ambientales que contribuyen a su desarrollo.

La producción local de 1,25(OH)<sub>2</sub>D estimula la diferenciación de monocitos-macrófagos, células presentadoras de antígenos, células dendríticas y linfocitos, por lo que se le atribuye una acción en el control de infecciones, enfermedades autoinmunes y tolerancia a los trasplantes. Existe relación entre los niveles de 1,25(OH)<sub>2</sub>D y/o las variantes del VDR y la respuesta inmune innata y adaptativa a las infecciones. Además, la aparición de infecciones recurrentes se asocia a deficiencia de vitamina D.

El mecanismo por el cual la vitamina D estimula la diferenciación y actividad de monocitos y macrófagos podría explicarse por:

- inducción de p21 (inhibidor dependiente de ciclina-quinasa que produce inhibición del crecimiento en células tumorales y estimula la diferenciación de monocitos a macrófagos).
- estimulación de C/EBP-beta (factor de transcripción crítico para la actividad antibacteriana, antiviral y antitumoral de los macrófagos). Esta molécula inhibe la síntesis de IL-12, que, a su vez, potencia la respuesta inmune de los linfocitos T-*helper* 1 (Th1) inflamatorios.

*In vivo*, la administración de 1,25(OH)<sub>2</sub>D inhibe la proliferación y disminuye la producción de citoquinas inflamatorias (IL-2, interferón, TNF- $\alpha$ ) por parte de los linfocitos Th1. Por otra parte, aumenta la síntesis de factor de crecimiento transformante beta-1 (TGF- $\beta$ 1), el cual es un inhibidor de la diferenciación de linfocitos Th0 a Th1.

De este modo, en contraposición a su efecto estimulatorio sobre el sistema monocito-macrófago, la vitamina D es un agente inmunosupresor linfocitario. Produce una reducción en el nivel de IL-2, promueve el desarrollo de linfocitos T *helper* 2 supresores (Th2) y mantiene las células dendríticas en estado de inmadurez, lo que permite inmunotolerancia. La combinación de estos efectos favorece la proliferación de linfocitos T supresores y la liberación de citoquinas por parte de éstos.

### Diabetes Tipo 1

Varios mecanismos llevan a la destrucción inmunológica de las células beta:

- estímulo de linfocitos citotóxicos CD8<sup>+</sup> y macrófagos, regulados por la producción de IL-12 por linfocitos Th1.
- activación de linfocitos Th1 por autoantígenos de la célula beta y eliminación defectuosa de clones de linfocitos T autorreactivos (mecanismos ineficientes de tolerancia inmunológica o alteración de los supresores).

La vitamina D produce una síntesis menor de IL-12 y activación de células Th1; por otro lado, estimula la proliferación de linfocitos T supresores. Se ha postulado y demostrado experimentalmente que la deficiencia de vitamina D podría asociarse con el desarrollo de diabetes tipo 1 y otras enfermedades autoinmunes:

- Hypponen y colaboradores realizaron un seguimiento durante 31 años de 10366 niños nacidos en Finlandia y evaluaron la relación entre el riesgo de diabetes tipo 1 y el consumo de vitamina D durante el primer año de vida. Los niños que recibieron la dosis recomendada de vitamina D (2000 UI/día) presentaron un riesgo relativo de 0.22 comparados con los que no la recibieron (reducción del 80% de riesgo). Los niños que padecieron raquitismo presentaron un riesgo relativo de 3.095.

- Un estudio noruego que comparó 545 casos de diabetes tipo 1 contra 1668 controles concluyó que el consumo de aceite de hígado de bacalao durante el primer año de vida, pero no durante la gestación, se asoció con un menor riesgo de diabetes tipo 1.

De este modo, el tratamiento con suplementos de vitamina D a edades tempranas para la prevención del raquitismo se vincula con menor incidencia de diabetes tipo 1. En estudios epidemiológicos se demostró que existe mayor incidencia de la enfermedad en los países del norte de Europa. Un estudio realizado en Suecia halló correlación negativa entre la incidencia de diabetes tipo 1 y el promedio de horas de sol recibidas mensualmente. Asimismo, se describe variación estacional en la incidencia de diabetes tipo 1, con mayor número de casos detectados durante los meses de invierno (cuando la exposición solar y la irradiación son menores).

### Esclerosis Múltiple

En modelos epidemiológicos se ha demostrado que, a latitudes mayores, se incrementa el riesgo de EM. Aquellas personas que viven por debajo de los 35° de latitud norte durante los primeros 10 años de vida tendrían el 50% menos de riesgo para esta enfermedad.

En un estudio retrospectivo se analizó el riesgo de EM en relación con el tiempo de exposición solar en 136 sujetos con EM y 272 controles. La mayor exposición solar (promedio de 2 a 3 h en los meses de verano y vacaciones) en edades tempranas (6 a 15 años) se asoció con disminución del riesgo de EM (riesgo relativo: 0.31); la exposición en los meses de invierno también demostró ser importante.

Además, la gravedad de la EM fluctúa estacionalmente, con exacerbaciones más frecuentes en primavera. La mortalidad por EM se correlaciona de forma inversa con el tiempo de exposición solar en términos de la actividad laboral y el lugar de residencia. En este contexto, Munger y colaboradores evaluaron el riesgo de EM según los niveles de 25(OH)D en personal del ejército de Estados Unidos. Observaron que los valores de 25(OH)D cercanos a 40 ng/mL antes de los 20 años de edad tenían un efecto protector sobre EM, lo que sugiere, al igual que lo observado en diabetes tipo 1, la importancia de mantener valores deseables de 25(OH)D durante los primeros años de vida.

De modo congruente, en un estudio de seguimiento en 2 grandes cohortes de mujeres (92253 pacientes desde 1980 hasta 2000 y 95310 pacientes desde 1991 hasta 2001), se demostró que las participantes en el quintilo más alto de vitamina D tenían menor riesgo relativo (0.67) de EM en comparación con las del quintilo más bajo.

### Otras Afecciones Autoinmunes

Al igual que lo referido a otras enfermedades autoinmunes, la prevalencia de **EII** es más frecuente cuanto mayor es la latitud y menor es la exposición solar. La deficiencia de vitamina D es prevalente en pacientes con EII (colitis ulcerosa y enfermedad de Crohn), aun en los períodos de remisión. La hipovitaminosis D en estos enfermos se debería a pobre ingesta de vitamina D, malabsorción y menor tiempo de exposición solar en actividades.

En otro orden, el papel de vitamina D ha sido propuesto en otras enfermedades, incluyendo **AR** y **LES**. Algunos de estos estudios son epidemiológicos o experimentales y el efecto en humanos es aún desconocido.

### Vitamina D y Cáncer

La vitamina D es una de las hormonas más potentes en la regulación del crecimiento celular. La  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  inhibe la proliferación e induce la diferenciación de células normales. Este efecto ha sido demostrado en cultivo de líneas celulares de mama, colon, próstata, piel, pulmón y páncreas, entre otros tejidos. Todas estas células expresan 1-alfa-hidroxilasa y producen localmente  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ , la que ejerce una acción paracrina a este nivel.

Además del efecto sobre células normales, se ha demostrado que, en cultivo de células de cáncer de próstata, colon, mama, pulmón y melanoma que expresan VDR, el agregado de  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  induce una inhibición en el crecimiento celular. Entre los mecanismos por los cuales se produce esta acción se citan también la regulación de la apoptosis y la disminución de la angiogénesis. La interacción de  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  y el VDR produce una interrupción de la transición  $\text{G}_1\text{-G}_0$  del ciclo celular de células neoplásicas, con síntesis y/o estabilización del inhibidor p27 dependiente de ciclina quinasa.

En aquellos tumores en los que el crecimiento depende de la sobreexpresión de TGF-alfa y del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR), la  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  induce el secuestro del EGFR dentro de endosomas, reduciendo de esta manera la señal de crecimiento en la membrana celular e impidiendo la transactivación que realiza EGF sobre la ciclina  $\text{D}_1$  en el núcleo.

Por otra parte, se observa modulación de la expresión de C/EBP-beta, potente supresor de la ciclina oncogénica  $\text{D}_1$  en tumores epiteliales humanos. Se comprueba disminución de los niveles de HSPA20, fosfoproteína que aumenta el crecimiento y la supervivencia de células de linfoma en ratas Nb2T (modelo de cáncer hormonodependiente).

Finalmente, la vitamina D tiene un efecto proapoptótico demostrado en células de cáncer de mama y melanoma.

En consecuencia, existe múltiple evidencia de que tanto la mortalidad como el riesgo de desarrollar cáncer de próstata, mama, colon, ovario, esófago y linfoma no Hodgkin están relacionados con la exposición a RUV y la latitud de residencia. En un subanálisis del estudio NHANES I, se informó que una elevada exposición solar redujo el 25% a 65% el riesgo de cáncer de mama en mujeres que residían en lugares con menor latitud. La ingesta de más de 200 UI de vitamina D por día disminuyó levemente el riesgo sólo en lugares de alta irradiación, lo que sugiere que la exposición a la RUV sería más importante que la ingesta de vitamina D.

A su vez, Garland y colaboradores analizaron el riesgo de cáncer de mama según los niveles de vitamina D en 1760 mujeres; concluyeron que aquellas con 25(OH)D > 52 ng/mL tenían 50% menos riesgo de la enfermedad. En coincidencia, varios estudios retrospectivos y prospectivos señalaron una disminución del 50% o más en el riesgo de cáncer de colon y próstata con niveles de 25(OH)D >20 ng/mL. Se cita que en un metanálisis de 5 estudios se evaluó la relación entre los niveles de 25(OH)D y el riesgo de cáncer colorrectal; una concentración de 25(OH)D de 33 ng/mL se asoció con una disminución del 50% en la incidencia de este tipo de neoplasia. Vale recordar que las participantes del estudio *Women's Health Initiative* que tenían niveles de 25(OH)D < 12 ng/mL tuvieron un 253% de incremento en el riesgo de desarrollar cáncer de colon luego de 8 años de seguimiento. Se menciona que, en estudios en ratones, se analizó el efecto de la deficiencia de vitamina D sobre el crecimiento tumoral en cáncer de colon. Los animales con déficit tuvieron un tamaño tumoral 56% a 60% mayor respecto a los ratones con niveles adecuados. Posteriormente se indagó el efecto del tratamiento con un análogo de vitamina D sobre el tamaño tumoral y se demostró su disminución.

En relación con el cáncer de próstata, un estudio finlandés evaluó su asociación con los niveles de 25(OH)D. Al dividir la muestra en cuartiles según la concentración de 25(OH)D, se observó una relación inversa y significativa con el riesgo de neoplasia prostática. El tratamiento con 1,25(OH)<sub>2</sub>D y sus análogos disminuyó el tamaño tumoral y el riesgo de metástasis en varios modelos experimentales murinos de cáncer de próstata, aunque con mayor riesgo de hipercalcemia.

No obstante, existen pocos estudios en seres humanos que evalúen la eficacia clínica de la terapia con vitamina D o sus análogos en el tratamiento del cáncer:

- en ratas, el seocalcitol, un análogo de 1,25(OH)<sub>2</sub>D, ha demostrado 50 a 200 veces más potencia para inhibir proliferación e inducir diferenciación celular en cultivo de células cancerígenas con un efecto 50% menor sobre la calcemia con respecto a 1,25(OH)<sub>2</sub>D.

- el tratamiento con 2000 UI de colecalciferol por día o calcitriol demostró ser eficaz para enlentecer el ascenso de los niveles de antígeno prostático específico en el cáncer de próstata recurrente.
- el tratamiento combinado con calcitriol y docetaxel (agente quimioterápico) resultó ser más efectivo que la utilización de este último como monodroga.
- un estudio prospectivo que evaluó el riesgo de cáncer colorrectal en relación con la ingesta de vitamina D en 1954 hombres observó un riesgo relativo de 1.0 cuando ésta era de 6 a 94 UI, pero de 0.53 cuando la ingesta era de 233 a 652 UI/día.

### **Suplemento de Vitamina D**

El déficit de vitamina D es una situación prevalente que requiere sustitución farmacológica para mantener la masa ósea. Como se ha señalado antes, el mejor parámetro para establecer el estatus de esta hormona es la medición de 25(OH)D.

No se conoce con exactitud la dosis de vitamina D<sub>2</sub> ni de vitamina D<sub>3</sub> requerida para mantener los niveles de 25(OH)D en concentraciones ideales (entre 30-40 ng/mL) aunque para la vitamina D<sub>3</sub> se ha sugerido la necesidad de indicar entre 100 a 140 UI/día para aumentar la concentración de 25(OH)D en 1 ng/mL

Existen estudios que consideran a la vitamina D<sub>3</sub> dos veces más potente que la vitamina D<sub>2</sub>; sin embargo, existen controversias respecto de la potencia comparada para mantener la concentración de 25(OH)D y ejercer los efectos biológicos. Una dosis de vitamina D<sub>3</sub> equivalente a la mitad de la de vitamina D<sub>2</sub> permite alcanzar una concentración similar de 25(OH)D. Sin embargo, a igual concentración plasmática de 25(OH)D, el tratamiento sustitutivo con vitamina D<sub>3</sub> sería más eficaz que la indicación de vitamina D<sub>2</sub> para disminuir el nivel de PTH y aumentar la absorción intestinal de calcio (inferida a partir del cociente calciuria/creatinuria de 24 h) sin modificar la calcemia ni el remodelado óseo.

### **Conclusiones**

En los últimos años se han encontrado acciones de la vitamina D que la relacionan con otras enfermedades. A nivel cardiovascular, regula el crecimiento y la diferenciación de las células del músculo liso vascular, favorece la síntesis de citoquinas antiinflamatorias (IL-10), disminuye la síntesis de citoquinas inflamatorias (TNF-A e IL-6) y es un regulador endocrino negativo del SRAA. La hipovitaminosis D se ha vinculado al incremento del riesgo de enfermedad cardiovascular isquémica, IC e hipertensión arterial. El tratamiento con vitamina D se asoció a disminución de la tensión arterial en sujetos hipertensos.

Por otra parte, los pacientes diabéticos tipo 2 tienen niveles más bajos de 25(OH)D, comparados con sujetos sanos. La deficiencia de vitamina D se asocia con mayor riesgo

de diabetes tipo 2 y peor control metabólico. El tratamiento con vitamina D ha demostrado mejorar la primera fase de secreción de insulina en humanos.

Se agrega que la vitamina D estimula la diferenciación de monocitos-macrófagos, células presentadoras de antígenos, células dendríticas y linfocitos. Promueve el desarrollo de linfocitos T supresores y disminuye la actividad de los linfocitos T inflamatorios, favoreciendo la tolerancia inmunológica. La hipovitaminosis D se asocia con mayor incidencia de diabetes tipo 1 y el aporte adecuado de vitamina D durante los primeros años de vida parecería ser un factor protector. Además, existe mayor prevalencia de hipovitaminosis D en pacientes con EM y, al igual que lo que se observó en la diabetes tipo 1, el aporte de esta hormona podría disminuir el riesgo de padecerla. El tratamiento con vitamina D disminuyó las exarcebaciones en aquellos pacientes con EM establecida.

Un efecto menos conocido es el que ejerce sobre el crecimiento y la diferenciación de células normales y tumorales. Numerosos estudios epidemiológicos demuestran una mayor prevalencia y un peor pronóstico en diversos tipos de cáncer con relación con menor exposición solar. La hipovitaminosis D se vincularía con mayor riesgo y peor pronóstico en cáncer de mama, próstata y colon. Se sugiere que la hipovitaminosis D podría jugar un papel adyuvante en el desarrollo de otras enfermedades además de las clásicas, aunque se requiere evidencia más concluyente.

### **Bibliografía**

1. Hipovitaminosis D: afectaciones no clásicas. Costanzo P: RAEM • 2009 Vol 46 • No. 1
2. Dosis sustitutiva de vitamina D2 Y D3. Costanzo P, RAEM 2008 vol 45
3. Evaluation, Treatment, and Prevention of Vitamin D Deficiency: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline Michael F. Holick J Clin Endocrinol Metab, July 2011, 96(7)
4. 25-Hydroxyvitamin D: A Difficult Analyte. Graham D. Carter Clinical Chemistry 58:3 486–488 (2012)
5. Impacto de la dosis de RUV solar en las variaciones estacionales de 25-OH-vitamina D (25OHD) en jóvenes sanos de Buenos Aires. Costanzo, P. RAEM 2006 vol 43
6. Dosis sustitutiva de vitamina D2 Y D3. RAEM. Autores: Costanzo P, Karlsbrum S, Schonfeld, M, Antúnez P, Salerni H