

## Vitamina D: nuevos paradigmas

### *Vitamin D: new paradigms*

Nora Alejandra Zuluaga Espinosa<sup>1</sup>, Juan Manuel Alfaro Velásquez<sup>2</sup>, Vital Balthazar González<sup>3</sup>, Ketzzy Enith Jiménez Blanco<sup>1</sup>, Germán Campuzano Maya<sup>4</sup>

<sup>1</sup> Médica especialista en Pediatría, Residente Endocrinología Pediátrica, Universidad de Antioquia.

Correspondencia: nazuluaga@yahoo.com.

<sup>2</sup> Médico especialista en Pediatría y Endocrinología. Docente Endocrinología Pediátrica, Coordinador de la subespecialidad en Endocrinología Pediátrica. Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia. Medellín, Colombia.

<sup>3</sup> Médico especialista en Pediatría y Endocrinología. Docente Pediatría, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia. Medellín, Colombia.

<sup>4</sup> Médico especialista en Hematología y Patología Clínica. Docente, Ad Honorem, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia. Médico Director, Laboratorio Clínico Hematológico, Medellín, Colombia.

**Resumen:** La vitamina D ha pasado de ser solo una vitamina, a ser una importante prohormona con múltiples efectos en diferentes tipos de tejidos y en diversos procesos fisiológicos. Su acción no solo está relacionada con el metabolismo mineral óseo y el equilibrio fosfocálcico, sino también con efectos importantes en múltiples tipos celulares y en diversos mecanismos tales como secreción y efecto de la insulina, función endotelial, regulación del sistema renina-angiotensina-aldosterona, control del ciclo celular y apoptosis, autotolerancia inmunológica, y efectividad de la acción del sistema inmune ante las infecciones, entre muchos otros efectos. Por lo tanto, la deficiencia de vitamina D se relaciona no solo con raquitismo y osteomalacia, sino también con mayor riesgo de diabetes y de enfermedades cardiovasculares, oncológicas, infecciosas y autoinmunes. La prevalencia de la deficiencia de vitamina D es más alta de lo que tradicionalmente se ha considerado, inclusive en regiones tropicales donde hay mejor exposición solar. Esta deficiencia se está convirtiendo en una situación epidémica en aumento, aún no bien reconocida, con importantes implicaciones en la salud de la población, puesto que se asocia como factor de riesgo para múltiples enfermedades, como las anteriormente mencionadas, que en su conjunto constituyen la mayor carga de morbimortalidad a nivel mundial. Tanto la deficiencia como la insuficiencia de vitamina D, pueden presentarse en Colombia, a pesar de estar en zona tórrida, debido a la coexistencia de factores de riesgo como exposición solar inadecuada, insuficiente ingesta de vitamina D, color oscuro de la piel, poca actividad al aire libre, obesidad, uso de algunos medicamentos y lactancia materna sin suplementación, entre otros. Por lo tanto, se deben tomar medidas efectivas para evitar y detectar oportunamente esta deficiencia, y de esta manera disminuir el riesgo de las diversas enfermedades que de ella podrían derivarse.

**Palabras clave:** vitamina D, 1,25-dihidroxitiamina D<sub>3</sub>, metabolismo, funciones, deficiencia, insuficiencia, factores de riesgo.

*Conflicto de intereses:* los autores declararon no tener conflicto de intereses.

*Medicina & Laboratorio 2011; 17: 211-246.*

Módulo 1 (La clínica y el laboratorio), número 86. Editora Médica Colombiana S.A., 2011®.

Recibido el 26 de marzo de 2011; aceptado el 26 de abril de 2011.

**Abstract:** Vitamin D is no longer just a vitamin, it is now considered an important prohormone with multiple effects on different tissues and in various physiological processes. Its action is not only related to bone mineral metabolism and calcium and phosphorus balance, but also with significant effects on multiple cell types and in various mechanisms such as secretion and effect of insulin, endothelial function, regulation of the renin-angiotensin-aldosterone system, cell cycle control and apoptosis, immunological self-tolerance, and

effectiveness of the immune system against infections, among many effects. Therefore, vitamin D deficiency is associated not only with rickets and osteomalacia, but also with a higher risk for diabetes and cardiovascular disease, and malignant, infectious and autoimmune diseases. The prevalence of vitamin D deficiency is higher than previously thought, even in tropical regions where there is better sun exposure. This deficiency is becoming an epidemic on the rise, not yet well recognized, with important implications for population health, considered as a risk factor for multiple diseases, both acute and chronic, which constitute the greatest epidemiological morbidity and mortality burden worldwide. Both vitamin D deficiency and insufficiency can occur in Colombia, despite being in the torrid zone; this is basically due to the coexistence of risk factors for the deficiency, such as inadequate sun exposure, insufficient vitamin D intake, dark skin, little outdoor activity, obesity, use of some medications and breastfeeding without supplementation, among others. Effective preventive measures must be taken to avoid the different risk factors that lead to this deficiency, and thus to other diseases that may arise.

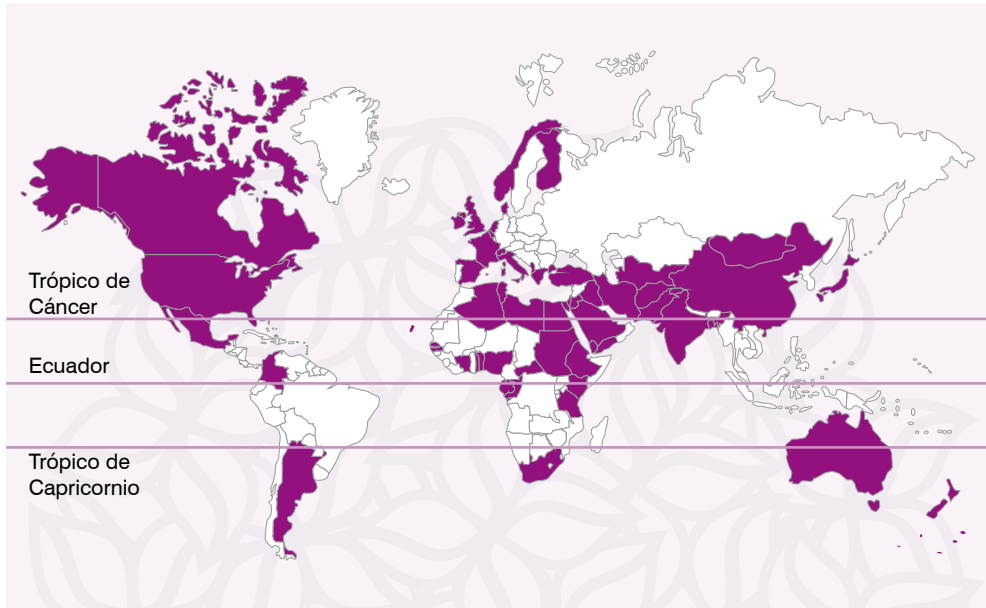
**Keywords:** Vitamin D, 1,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub>, metabolism, function, deficiency, insufficiency, risk factors.

La vitamina D es una compleja prohormona con innumerables acciones en múltiples sistemas fisiológicos, lo cual explica la diversidad de las patologías que se asocian con su deficiencia. Recientemente se ha encontrado que la vitamina D tiene funciones en muchos otros órganos, adicionales a los tradicionalmente conocidos (hueso, riñón, intestino y paratiroides), ya que al convertirse en su forma activa, que es la 1,25-dihidroxitamina D<sub>3</sub>, actúa por efecto endocrino, autocrino y paracrino [1, 2]. Específicamente, la vitamina D en su forma activa funciona como una hormona esteroide que induce respuestas fisiológicas (genómicas y no genómicas) en más de 36 tipos celulares que expresan sus receptores (VDR), lo cual explica su pleiotropismo [3, 4]. Además, adicional a la activación renal para formar 1,25-dihidroxitamina D<sub>3</sub> se ha encontrado activación y producción autocrina y paracrina de esta hormona en más de 10 tejidos extrarrenales, lo que unido a la amplia distribución de sus receptores VDR, fundamenta su importancia fisiológica y su efecto radical en el estado de salud [3].

A pesar de estos nuevos hallazgos, se ha subestimado la prevalencia de la insuficiencia y deficiencia de la vitamina D, con la consideración de que son condiciones supuestamente ya superadas e ignorando la gran cantidad de situaciones de riesgo que se les asocian.

Dentro de los reportes en torno a este tema, se tienen estimaciones de que hasta el 30% al 50% de los niños y adultos en Estados Unidos, Canadá, México, Europa y Australia son deficientes de vitamina D [5]. Específicamente, en Estados Unidos, según datos tomados del NHANES 2005-2006 (*National Health and Nutrition Examination Survey*), en adultos hay una prevalencia global de 41,6% de deficiencia de vitamina D, con mayor proporción en las personas de raza negra e hispanos [6]. En los niños de Estados Unidos, estudiados en el NHANES 2001-2004, se encontró una prevalencia del 9% de deficiencia de vitamina D y 61% de insuficiencia [7]. La preocupación en torno a este problema no es solo para los países que están en latitudes mayores. De hecho se ha mostrado que la deficiencia de vitamina D también es común en regiones de bajas latitudes, con mayor exposición solar, como países del medio oriente [5], lo cual demuestra que hay otros factores adicionales implicados.

En nuestro medio no hay estudios de prevalencia extrapolables a toda la población. Sin embargo, ya se ha sugerido que nuestro país puede tener una importante prevalencia de deficiencia de vitamina D, según lo mostrado en la **figura 1** [8], en donde se indican en color oscuro los países en los que se ha reportado raquitismo relacionado con deficiencia de vitamina D y de calcio, demostrando que esta situación no ha sido superada.



**Figura 1.** Países con reportes de raquitismo por deficiencia de vitamina D. Las líneas horizontales representan la línea del ecuador y los trópicos de Cáncer y Capricornio. Tomado y modificado de **Thacher TD, Fischer PR, Strand MA, Pettifor JM.** Nutritional rickets around the world: causes and future directions. *Ann Trop Paediatr* 2006; 26: 1-16.

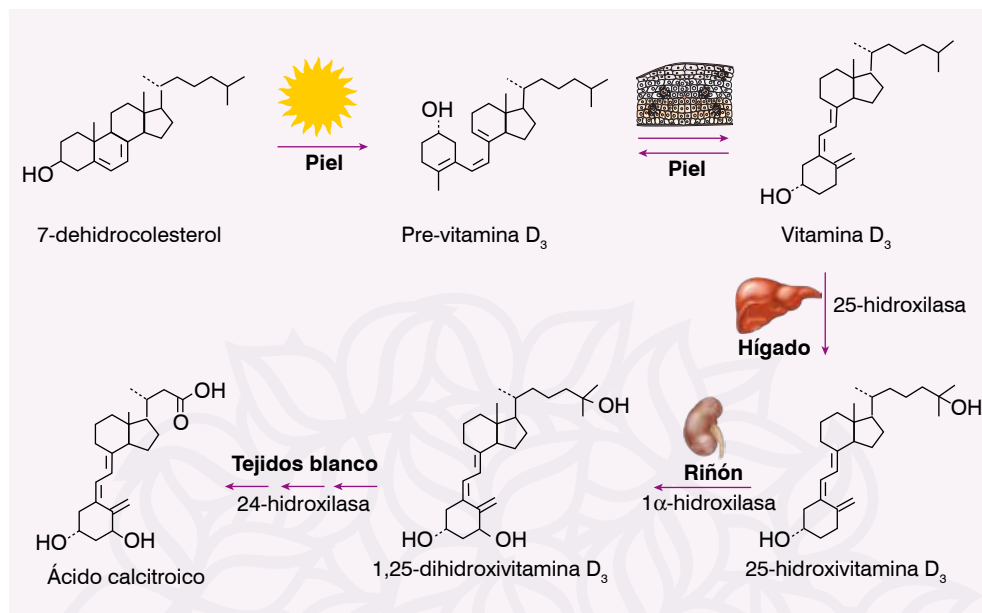
## Metabolismo de la vitamina D<sub>3</sub>

La vitamina D<sub>3</sub> o colecalférol se obtiene principalmente de dos fuentes básicas: la dieta (10%) y la producción endógena por conversión fotoquímica a partir de 7-dehidrocolesterol en la epidermis (90%) [9, 10]. Esta síntesis endógena se induce por la exposición de la piel a los rayos ultravioleta B (UVB) de la luz solar (290 nm a 315 nm), que generan conversión fotolítica del 7-dehidrocolesterol a previtamina D<sub>3</sub>, lo cual es seguido por isomerización térmica no enzimática a vitamina D<sub>3</sub> [11, 12], como se observa en la **figura 2**.

El 7-dehidrocolesterol es el precursor esteroide (provitamina D) en los animales; en las plantas y hongos el precursor es el ergosterol. Ambos precursores se metabolizan hacia vitamina D. Específicamente, el 7-dehidrocolesterol pasa a ser vitamina D<sub>3</sub> (colecalférol) y el ergosterol pasa a ser vitamina D<sub>2</sub> (ergocalciferol) [13]. La forma natural de vitamina D en los animales y la forma que se sintetiza en la piel humana es el colecalférol (vitamina D<sub>3</sub>). El ergocalciferol (vitamina D<sub>2</sub>) es un producto sintético derivado de la irradiación de esteroides de plantas (ergosterol) [13].

En sentido estricto, la vitamina D más que una vitamina, es una prohormona, cuya configuración molecular es similar a la de los esteroides clásicos (cortisol, aldosterona, estradiol), ya que posee la estructura básica del anillo ciclopentanoperhidrofenantreno [3].

Para ejercer sus efectos fisiológicos, la vitamina D debe convertirse a su forma activa. Para ello inicialmente es transportada por la proteína de unión a vitamina D (DBP), que es una pro-



**Figura 2.** Síntesis y metabolismo de la vitamina D<sub>3</sub>. Durante la exposición a la luz ultravioleta B (UVB), el 7-dehidrocolesterol que se encuentra en la piel es convertido a pre-vitamina D<sub>3</sub>, y éste a su vez, es inmediatamente convertido a vitamina D<sub>3</sub> por un proceso dependiente de calor. La vitamina D<sub>3</sub> es luego transportada al hígado unida a la proteína de unión a la vitamina D (DBP), donde es convertida a 25-hidroxitamina D<sub>3</sub>, el metabolito que circula en mayor cantidad. La etapa de activación final, la 1α-hidroxilación ocurre principalmente, pero no exclusivamente, en el riñón donde se forma 1,25-dihidroxitamina D<sub>3</sub>, la forma hormonal de la vitamina D. El catabolismo se lleva a cabo por una enzima, la 24-hidroxilasa, la cual cataliza una serie de etapas de oxidación que tienen como resultado la escisión de una cadena lateral. Tomado y modificado de **Dusso AS, Brown AJ, Slatopolsky E.** Vitamin D. *Am J Physiol Renal Physiol* 2005; 289: F8-28.

teína fijadora específica para vitamina D y sus metabolitos. De esta manera, viaja por circulación sanguínea hasta el hígado, donde sufre un proceso de hidroxilación en el carbono 25, conocido como el primer paso de activación metabólica de la vitamina D<sub>3</sub> y se lleva a cabo en los hepatocitos por hidroxilación catalizada por varias enzimas hepáticas con función de citocromo P450, incluyendo CYP2R1, CYP2D11, CYP2D25, CYP27A1, CYP3A4 y CYP2J3, que favorecen la conversión de vitamina D<sub>3</sub> a 25-hidroxitamina D<sub>3</sub> [9, 14], o sea que cumplen función de 25-hidroxilasa. Se ha planteado que de todas estas enzimas, la CYP2R1 es la clave de la hidroxilación, puesto que los pacientes homocigotos para mutaciones en este gen presentan signos clínicos y bioquímicos de deficiencia de vitamina D [9].

La 25-hidroxitamina D<sub>3</sub> (conocida también como calcidiol o hidroxicolecalciferol) es la principal forma circulante de vitamina D<sub>3</sub> y por lo tanto es el mejor indicador de los niveles de esta vitamina [11]. La 25-hidroxitamina D<sub>3</sub> es transportada por la proteína de unión a vitamina D (DBP) hacia el riñón, para completar su proceso de activación en el túbulo proximal donde es hidroxilada en el carbono 1 del anillo A para convertirse en la forma hormonalmente activa de la vitamina D<sub>3</sub>, que es la 1,25-dihidroxitamina D<sub>3</sub>, la responsable de la mayoría de sus efectos biológicos [15]. Esta reacción de hidroxilación es catalizada por la enzima mitocondrial 1α-hidroxilasa. Esta enzima se encuentra predominantemente en las células de los túbulos renales, pero también se expresa en sitios extrarrenales como placenta, monocitos, macrófagos, próstata, mama, colon, corazón, pulmón, cerebro, queratinocitos, células β pancreáticas y células paratiroides [16]. Las mutaciones en esta enzima producen raquitismo dependiente de vitamina D tipo 1, a pesar de adecuada ingesta de 25-hidroxitamina D<sub>3</sub>, lo cual resalta la importancia de su función en la conversión de la vitamina D a su forma activa, la 1,25-dihidroxitamina D<sub>3</sub> [9].

El riñón también puede producir 24,25-dihidroxitamina  $D_3$ , que es un metabolito relativamente inactivo comparado con la 1,25-dihidroxitamina  $D_3$ . La enzima 24-hidroxisasa (ver **figura 2**), que es una enzima inactivante, puede hidroxilar tanto la 25-hidroxitamina  $D_3$  como la 1,25-dihidroxitamina  $D_3$ , siendo esta última, el sustrato preferido. Específicamente, la 24-hidroxisasa limita la cantidad de 1,25-dihidroxitamina  $D_3$  en los tejidos blanco, acelerando su catabolismo hacia 1,24,25-trihidroxitamina  $D_3$ , y luego a ácido calcitroico (forma inactiva), que se excreta por la orina. También puede hidroxilar la 25-hidroxitamina  $D_3$  para formar 24,25-dihidroxitamina  $D_3$ , con lo que se disminuye la cantidad de 25-hidroxitamina  $D_3$  disponible para  $1\alpha$ -hidroxilación (ver **figura 2**) [9, 11].

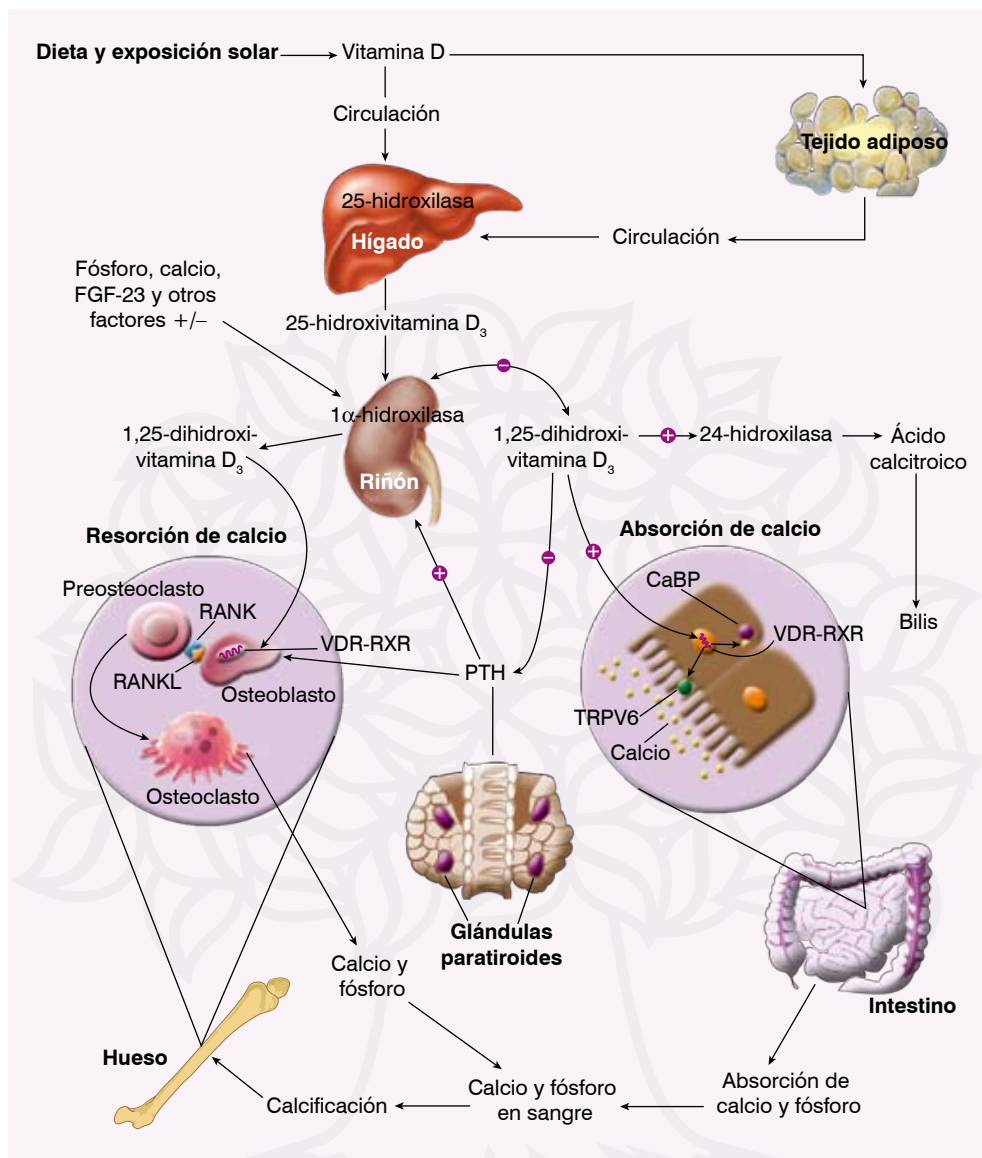
## Regulación del metabolismo de la vitamina $D_3$

Para sus múltiples efectos, la 1,25-dihidroxitamina  $D_3$  requiere una estricta regulación de activación y desactivación a través de una serie de procesos de retroalimentación positiva y negativa que resultan en cambios en la expresión de las enzimas hidroxilasas con el fin de aumentar o disminuir las concentraciones de 1,25-dihidroxitamina  $D_3$ , según el estado fisiológico [1].

Específicamente, los niveles bajos de calcio inducen un aumento de la actividad de la  $1\alpha$ -hidroxilasa; esto se explica porque la hipocalcemia es detectada por el receptor sensible al calcio (CaSR) de las células paratiroides, con lo que se aumenta la expresión de paratohormona (PTH), y ésta a su vez, induce la transcripción de la enzima  $1\alpha$ -hidroxilasa en las células tubulares proximales del riñón, y por ende se incrementa la producción de 1,25-dihidroxitamina  $D_3$  [9]. Para regular este ciclo, la misma 1,25-dihidroxitamina  $D_3$  suprime la producción de PTH por regulación de su transcripción, y regula negativamente también a la  $1\alpha$ -hidroxilasa [12]. Adicionalmente, la 1,25-dihidroxitamina  $D_3$  estimula a la 24-hidroxisasa, enzima que previamente estaba inhibida por los bajos niveles de calcio y por la PTH. La marcada inducción de la 24-hidroxisasa resulta en autorregulación cuando los niveles de 1,25-dihidroxitamina  $D_3$  requieren atenuación para protegerse de la hipercalcemia [9]. Además de la PTH, otras hormonas que ejercen regulación endocrina sobre la actividad de la  $1\alpha$ -hidroxilasa son los estrógenos, la calcitonina, la prolactina, la hormona de crecimiento y la insulina. Su efecto estimula la acción de esta enzima y favorece la producción de 1,25-dihidroxitamina  $D_3$  [3]. Ésta a su vez, interactuará con los receptores (VDR) de la 1,25-dihidroxitamina  $D_3$ , con lo que generará dos principales efectos a citar, dentro de los múltiples relacionados, que son: 1) promover la absorción intestinal de calcio y fósforo; y, 2) liberar calcio y fosfato de la matriz mineral ósea. Al corregirse el déficit en la concentración sérica de calcio, se genera regulación a la baja del eje 1,25-dihidroxitamina  $D_3$ -PTH, lo cual es controlado por el factor de crecimiento fibroblástico-23 (FGF-23), liberado a partir del hueso [17].

El FGF-23 es un factor fosfatúrico que promueve la excreción renal de fosfato por disminución de su reabsorción en el túbulo proximal. Específicamente, la 1,25-dihidroxitamina  $D_3$  induce la expresión de FGF-23 y a su vez el FGF-23 suprime la expresión de  $1\alpha$ -hidroxilasa e induce la 24-hidroxisasa en el riñón; por lo tanto, inhibe la síntesis y promueve el catabolismo de la 1,25-dihidroxitamina  $D_3$ . De esta manera, el FGF-23 reduce los niveles de vitamina  $D_3$ , lo cual a su vez disminuye los niveles de FGF-23, formando un ciclo de retroalimentación negativa entre FGF-23 y la vitamina  $D_3$ . La mayor actividad de FGF-23 se ha asociado con trastornos perdedores de fosfato con características clínicas compartidas que incluyen hipofosfatemia, niveles bajos de 1,25-dihidroxitamina  $D_3$  y raquitismo/osteomalacia [9, 18]. En la **figura 3** se esquematiza la síntesis y metabolismo de la vitamina D en la regulación del metabolismo del calcio, el fósforo y el hueso.





**Figura 3.** Síntesis y metabolismo de la vitamina D en la regulación del metabolismo del calcio, el fósforo y el hueso. La vitamina D, ya sea ingerida en los alimentos o producida en la piel, es almacenada en el tejido adiposo (si no hay deficiencia) o llevada en la circulación unida a la proteína de unión de la vitamina D hasta el hígado, donde es convertida a 25-hidroxivitamina D<sub>3</sub>. Esta es la forma que circula en mayor cantidad y la que es usada para determinarse el status de vitamina D. Esta forma de vitamina D es biológicamente inactiva y debe ser convertida en los riñones a 1,25-dihidroxivitamina D<sub>3</sub>, la forma activa. El fósforo, el calcio, el factor de crecimiento fibroblástico-23 (FGF-23) y otros factores pueden aumentar o disminuir la producción renal de 1,25-dihidroxivitamina D<sub>3</sub>. La 1,25-dihidroxivitamina D<sub>3</sub> puede disminuir su propia síntesis por retroalimentación negativa y disminuir la síntesis y secreción de paratohormona (PTH) por parte de las glándulas paratiroides. La 1,25-dihidroxivitamina D<sub>3</sub> aumenta la expresión de la enzima 24-hidroxilasa para catabolizar la 1,25-dihidroxivitamina D<sub>3</sub> a ácido calcitriol, que es excretado en la bilis. La 1,25-dihidroxivitamina D<sub>3</sub> aumenta la absorción de calcio a nivel del intestino delgado al interactuar con el complejo receptor de la 1,25-dihidroxivitamina D<sub>3</sub>-receptor X del ácido retinoico (VDR-RXR), para aumentar la expresión del canal de calcio epitelial (TRPV6) y calbindina, una proteína de unión al calcio (CaBP). La 1,25-dihidroxivitamina D<sub>3</sub> es reconocida por los receptores en los osteoblastos, aumentando la expresión de la citoquina RANKL, la cual al unirse a su receptor RANK en los preosteoclastos, induce la maduración de éstos a osteoclastos. Los osteoclastos maduros remueven el calcio y el fósforo de los huesos, manteniendo los niveles de calcio y fósforo adecuados en la circulación. Por su parte, la ingesta adecuada de calcio y fósforo promueve la mineralización del esqueleto. Tomado y modificado de **Holick MF.** Vitamin D deficiency. *N Engl J Med* 2007; 357: 266-281.

## Transporte de la vitamina D<sub>3</sub>

Los metabolitos de la vitamina D<sub>3</sub> son moléculas lipofílicas con baja solubilidad en agua que deben ser transportados en la circulación, unidas a proteínas plasmáticas. La más importante de estas proteínas es la proteína de unión a vitamina D (DBP) que une los metabolitos con afinidad en el siguiente orden 25-hidroxitamina D<sub>3</sub> = 24,25-dihidroxitamina D<sub>3</sub> > 1,25-dihidroxitamina D<sub>3</sub> > vitamina D. Los niveles plasmáticos de la DBP son 20 veces más altos que la cantidad total de metabolitos de vitamina D<sub>3</sub> y el 99% de los metabolitos circulantes viajan unidos a proteínas (principalmente DBP; albúmina y lipoproteínas en menor grado). Los metabolitos de vitamina D<sub>3</sub> unidos a DBP tienen acceso limitado a las células blanco y son menos susceptibles de depuración hepática, con lo que se prolonga su vida media. Solo una pequeña fracción de los metabolitos no unidos a DBP entran pasivamente a las células blanco para ser adicionalmente metabolizadas y ejercer sus efectos biológicos. Específicamente, para la 1,25-dihidroxitamina D<sub>3</sub> y sus análogos, la actividad biológica se correlaciona con las concentraciones de hormona libre. La DBP actúa como un “buffer” de los niveles de vitamina D activa libre, evitando la intoxicación con vitamina D [12].

La gran mayoría de los metabolitos de la vitamina D<sub>3</sub> viajan unidos a la DBP, pero debido a la relativa abundancia de la vitamina D<sub>3</sub> (650 μM comparados con 5 μM de DBP), algunos metabolitos de la vitamina D también viajan unidos a la albúmina. A pesar de que casi todos los ligandos están unidos a proteína, hay una pequeña fracción libre que ingresa a las células blanco y esta fracción disponible dependerá del estado fisiológico [19]. Otro factor relacionado con la biodisponibilidad de la vitamina D<sub>3</sub> consiste en la captación de la DBP por parte de la megalina renal, una proteína receptora de las células de los túbulos proximales que se une a la DBP y la internaliza por endocitosis. Los ratones *knockout* (que no poseen el gen) para megalina no logran recuperar la DBP y pierden la vitamina D por vía urinaria, con el consecuente raquitismo [19]. A diferencia de la síntesis endocrina de la 1,25-dihidroxitamina D<sub>3</sub> en el riñón, las respuestas autocrinas a la vitamina D parecen ser altamente dependientes de la disponibilidad del sustrato 25-hidroxitamina D, que luego es transformado a 1,25-dihidroxitamina D<sub>3</sub> dentro de la misma célula por efecto autocrino con intervención de la 1α-hidroxilasa propia de aquellos tejidos extrarrenales que logran expresar esta enzima, tales como colon, células endoteliales, islotes pancreáticos, glándula paratiroides, placenta, piel y próstata [3].

## Acciones genómicas y no genómicas de la 1,25-dihidroxitamina D<sub>3</sub>

La 1,25-dihidroxitamina D<sub>3</sub> actúa como un mensajero químico y puede inducir respuestas a nivel genómico (regulando la transcripción de genes) y no genómico (rápidas), una vez se une al receptor de la 1,25-dihidroxitamina D<sub>3</sub> (VDR), el cual se ha encontrado en más de 30 tejidos [3]. En la **tabla 1** se presenta la diversidad de tejidos y órganos en los que se encuentran los receptores VDR, y donde actúa la forma activa de la vitamina D, la 1,25-dihidroxitamina D<sub>3</sub>. Posteriormente se comentarán los efectos específicos en los principales tejidos.

## Acciones genómicas de la 1,25-dihidroxitamina D<sub>3</sub>

El papel del receptor VDR activado por el ligando es dirigir la maquinaria de la transcripción a sitios específicos del genoma, donde estos complejos pueden influir sobre la producción de RNA que codifica para proteínas con gran importancia biológica. De esta manera, la 1,25-dihidroxitamina D<sub>3</sub> juega un papel central en regular el metabolismo mineral óseo, por la acción sobre las células epiteliales intestinales, renales, osteoblastos y osteoclastos. Dentro de los principales genes blanco que se han caracterizado en estos tejidos, se incluyen trans-

**Tabla 1. Órganos y tejidos en los que se expresa el receptor (VDR) de la 1,25-dihidroxitamina D<sub>3</sub> [20]**

Sistema	Órganos y tejidos
Sistema endocrino	Paratiroides
	Células C tiroideas
	Células β pancreáticas
	Glándulas suprarrenales
	Hipófisis
Sistema cardiovascular	Células del músculo liso arterial
	Cardiomiocitos
	Células endoteliales
Sistema musculoesquelético	Osteoblastos
	Condrocitos
	Músculo estriado esquelético
Sistema gastrointestinal y hepático	Esófago
	Estómago
	Intestino
	Hepatocitos
Sistema renal	Células tubulares
	Aparato yuxtaglomerular
	Podocitos
Sistema reproductor	Ovarios
	Placenta
	Útero
	Testículos
	Epidídimo
Sistema inmune	Médula ósea
	Timo
	Linfocitos T y B
Sistema respiratorio	Células alveolares pulmonares
Piel	Queratinocitos y folículos pilosos
Sistema nervioso central	Neuronas
Otros	Retina
	Tejido adiposo
	Mama
	Células tumorales
	Parótidas
	Fibroblastos

portadores de calcio y fosfato, bombas iónicas en intestino y riñón, y el factor de diferenciación osteoclastogénica sintetizado por los osteoblastos, que estimula la actividad de los osteoclastos y la formación de nuevo tejido. Además, la 1,25-dihidroxitamina D<sub>3</sub> suprime la expresión renal del gen de la 1α-hidroxisasa, cuyo producto proteico es responsable de su síntesis, e induce la expresión de 24-hidroxisasa, cuyo producto es responsable de su degradación a ácido calcitroico [21].

La 1,25-dihidroxitamina D<sub>3</sub> también regula múltiples genes implicados en funciones clave de las células del sistema inmune innato y adaptativo [21], la degradación de compuestos xenobióticos, la diferenciación de los queratinocitos de la piel, el desarrollo de los folículos pilosos, la integridad de las barreras, la función de las células beta, los adipocitos, el control del ciclo celular, los miocardiocitos, las células del músculo liso vascular y muchos sistemas más [5].

La heterogeneidad de tejidos en los que actúa la 1,25-dihidroxitamina D<sub>3</sub> se relaciona también con un gran número de genes que son influenciados por su efecto. Se ha postulado que la 1,25-dihidroxitamina D<sub>3</sub> tiene participación en la regulación de aproximadamente el 3% de todos los genes conocidos hasta el momento [22].

### Acciones no genómicas (rápidas) de la 1,25-dihidroxitamina D<sub>3</sub>

La 1,25-dihidroxitamina D<sub>3</sub>, al igual que otras hormonas esteroideas, puede también inducir respuestas rápidas (no genómicas), que ocurren en un tiempo menor al correspondiente si se generaran cambios en la expresión génica. Por lo tanto, esta rapidez en las respuestas indica que los efectos podrían ser mediados por receptores VDR en la superficie celular, en vez de ser mediados a través de receptores nucleares [3].



El papel de las acciones no genómicas en la mayoría de las células no es completamente conocido. Sin embargo, se ha visto por ejemplo que en intestino de pollo, la 1,25-dihidroxitamina  $D_3$  estimula el movimiento vesicular del calcio desde la luz hasta la superficie basolateral en pocos minutos [23]. Además, en diferentes estudios se ha encontrado que la 1,25-dihidroxitamina  $D_3$  puede estimular rápidamente el metabolismo del fosfatidilinositol, los niveles de calcio citosólico, los niveles de GMP cíclico, la proteína quinasa C (PKC), y la apertura de los canales de cloro, entre otras múltiples funciones, gracias al estímulo de los VDR de membrana [12, 22].

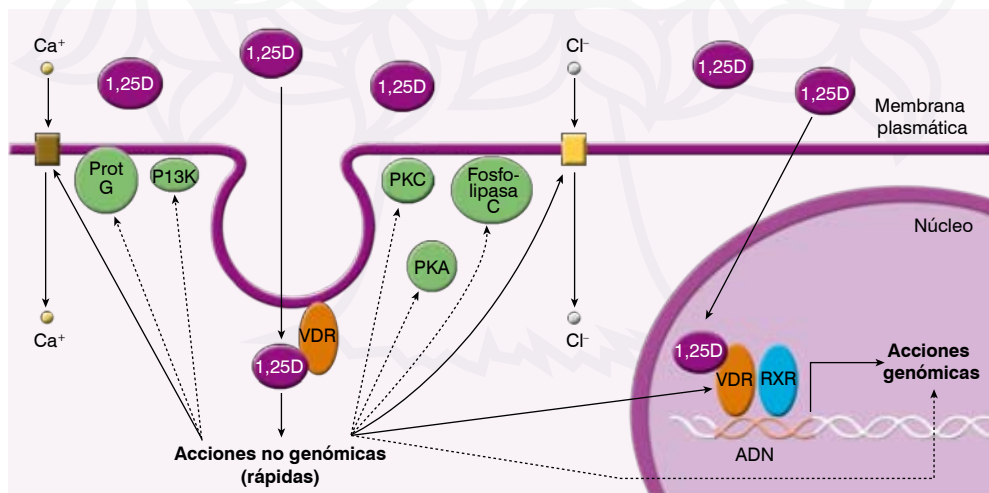
Las múltiples respuestas rápidas de la 1,25-dihidroxitamina  $D_3$  se traducen en diversos efectos fisiológicos dentro de los que cabe citar eventos como la absorción intestinal rápida de calcio, la secreción de insulina por células  $\beta$  pancreáticas inducida por VDR, la apertura de canales de calcio y cloro dependientes de voltaje en los osteoblastos, y la migración rápida de células endoteliales, entre muchos otros efectos [24].

Gracias a la inducción de la producción de segundos mensajeros o a la apertura de canales iónicos, la 1,25-dihidroxitamina  $D_3$  logra tener efectos en múltiples tipos celulares, que explican la diversidad de funciones de esta hormona [22].

En la **figura 4** se presenta un esquema de los mecanismos mediante los cuales la 1,25-dihidroxitamina  $D_3$  puede inducir acciones genómicas y no genómicas.

## Acciones esqueléticas (clásicas) de la 1,25-dihidroxitamina $D_3$

La 1,25-dihidroxitamina  $D_3$  es un componente esencial de las interacciones entre los riñones, el hueso, la glándula paratiroides y el intestino, que mantiene los niveles de calcio dentro de unos límites estrechos, con el fin de mantener la integridad del esqueleto.



**Figura 4.** Principales mecanismos involucrados en las acciones genómicas y no genómicas de la 1,25-dihidroxitamina  $D_3$ . Este modelo esquemático muestra cómo la 1,25-dihidroxitamina  $D_3$  puede interactuar con el receptor VDR localizado en el núcleo para generar respuestas genómicas a través de la regulación de la transcripción génica, o puede también unirse a los VDR asociados a caveolas (invaginaciones en la membrana ricas en lípidos) de la membrana plasmática para generar respuestas no genómicas, mediadas a través de segundos mensajeros que inducen respuestas rápidas o a través de la apertura de canales de calcio o cloro dependientes de voltaje. Estas acciones no genómicas pueden ser tan rápidas que se desencadenen en segundos, como en el caso de la apertura de canales iónicos, o en 10 a 60 minutos, como en el caso de la formación de segundos mensajeros. En contraste, las acciones genómicas pueden tardar entre horas a días para manifestarse completamente, debido al proceso que implica la regulación de la transcripción. Tomado y modificado de Mizwicki MT, Norman AW. The vitamin D sterol-vitamin D receptor ensemble model offers unique insights into both genomic and rapid-response signaling. *Sci Signal* 2009; 2: re4.

## Intestino

La 1,25-dihidroxitamina  $D_3$  aumenta la absorción de calcio y fósforo en el intestino delgado e induce la captación del calcio por mecanismos de transporte activo (ver **figura 3**). Para la captación de calcio intestinal se requieren canales epiteliales TRPV6, y en menor frecuencia TRPV5, calbindina D (proteína fijadora del calcio citosólico), y transportadores de Na/Ca (NCX1), entre otros. La 1,25-dihidroxitamina  $D_3$  aumenta la expresión de estos canales y transportadores de calcio. Los canales TRPV5 y TRPV6 se expresan también en células renales, bajo la inducción de la 1,25-dihidroxitamina  $D_3$  [12].

Adicionalmente, la 1,25-dihidroxitamina  $D_3$  incrementa el transporte de fosfato a través de la estimulación de la expresión de la proteína cotransportadora de sodio-fosfato tipo 2 (NPT2), en la superficie luminal de los enterocitos de yeyuno e íleon, y cambia la composición de la membrana plasmática del enterocito para incrementar la fluidez de la captación del fosfato [15].

El efecto de la vitamina D es tan fundamental en estos procesos que sin adecuada cantidad de esta hormona solo se absorbe el 10% a 15% del calcio y el 60% del fósforo ingeridos en la dieta. La interacción de la 1,25-dihidroxitamina  $D_3$  con el receptor VDR incrementa la eficiencia de la absorción de calcio intestinal en aproximadamente 30% a 40%, y la absorción del fósforo en cerca del 80% [25].

## Esqueleto

La 1,25-dihidroxitamina  $D_3$  es esencial para el desarrollo y mantenimiento del esqueleto mineralizado. Su deficiencia produce raquitismo en niños y adolescentes, y osteomalacia en adultos [25].

Los efectos de la 1,25-dihidroxitamina  $D_3$  influyen en múltiples procesos que van desde el desarrollo de la placa de crecimiento, hasta el control de la homeostasis ósea, al regular el equilibrio entre la formación ósea osteoblástica y la resorción ósea osteoclástica [15, 26].

La 1,25-dihidroxitamina  $D_3$  ayuda a conservar las concentraciones séricas de calcio y fosfato a niveles suficientes para mantener la mineralización pasiva de la matriz ósea previamente no mineralizada, compuesta por colágeno y osteoide que son sintetizados por los osteoblastos, a los que les induce diferenciación para la producción de diferentes proteínas óseas [27].

Por otra parte, cuando hay deficiencia de calcio sérico, la 1,25-dihidroxitamina  $D_3$  induce diferenciación de células precursoras hacia osteoclastos por acción de la citoquina RANKL, para ayudar a ajustar la calcemia, y reprime la expresión de osteoprotegerina (OPG), proteína que previene la unión del RANKL a su receptor, para impedir que haya interferencias en la osteoclastogénesis mediada por RANK [15, 17, 26, 28] (ver **figura 3**). Adicionalmente, la 1,25-dihidroxitamina  $D_3$  influye en la regulación de la proliferación y apoptosis de otras células esqueléticas, incluyendo los condrocitos hipertróficos [27].

## Glándula paratiroides

La función endocrina de la 1,25-dihidroxitamina  $D_3$  ejerce un potente efecto modulador sobre la función de las glándulas paratiroides. Cuando existe deficiencia de vitamina D se produce hiperplasia de las paratiroides e incremento en la síntesis y secreción de la PTH. La administración de vitamina D inhibe la síntesis de la PTH y el crecimiento de las células paratiroides, por lo cual es una terapia efectiva para el hiperparatiroidismo secundario a la enfermedad renal crónica [3].

Adicional a la represión de la transcripción del gen de la PTH inducida por el complejo 1,25-dihidroxitamina D<sub>3</sub>-VDR, la 1,25-dihidroxitamina D<sub>3</sub> aumenta los niveles de su receptor VDR en paratiroides y la respuesta de esta glándula al calcio sérico por inducción de la transcripción del receptor sensible al calcio (CaSR) [12].

## Riñón

El efecto renal más importante de la vitamina D es la regulación de su propia homeostasis a través de la supresión de la 1 $\alpha$ -hidroxilasa y de la inducción de la 24-hidroxilasa (ver **figura 3**). Además, aumenta la reabsorción tubular de calcio, la expresión de calbindina y acelera el transporte de calcio en el túbulo distal inducido por la PTH. El TRPV5 es un canal muy importante para la reabsorción del calcio y es blanco de la inducción de la 1,25-dihidroxitamina D<sub>3</sub> [12].

## Acciones no clásicas de la 1,25-dihidroxitamina D<sub>3</sub>

La 1,25-dihidroxitamina D<sub>3</sub> tiene múltiples acciones no calciotrópicas que explican la relación de su deficiencia con múltiples tipos de enfermedades tales como las autoinmunes, la diabetes, las enfermedades cardiovasculares, las infecciones, y el cáncer [5]. A continuación se hará una descripción de cada una de estas acciones no clásicas, con sus mecanismos fisiológicos y la relación de la deficiencia de 1,25-dihidroxitamina D<sub>3</sub> con múltiples patologías crónicas.

## Vitamina D y diabetes

Desde hace varios años se han identificado asociaciones entre el estatus de vitamina D y la diabetes. En la década de los 80, se mostró que en conejos la deficiencia de vitamina D se asociaba a disminución en la secreción pancreática de insulina, lo que sugirió un posible papel en la función del páncreas endocrino. Posteriormente, la asociación entre vitamina D y diabetes fue reforzada por el descubrimiento del receptor VDR y la proteína de unión a la vitamina D (DBP) en tejido pancreático, particularmente en células  $\beta$ , y también en varias células del sistema inmune [29].

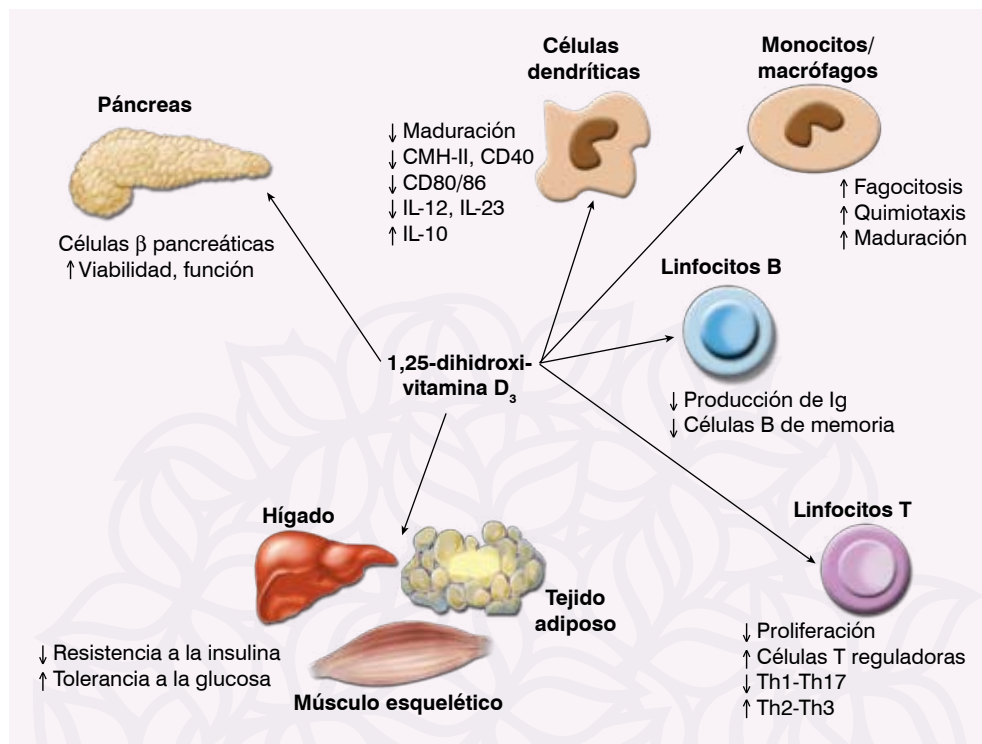
En estudios posteriores, se ha mostrado que la 1,25-dihidroxitamina D<sub>3</sub> modula la expresión de la calbindina mediada por el receptor VDR, la cual participa en el control de flujo intracelular de calcio en las células  $\beta$  y por ende, puede inducir la liberación de insulina [12]. Adicionalmente, el estímulo de los VDR de las células  $\beta$  por parte de la 1,25-dihidroxitamina D<sub>3</sub> genera aumento en la síntesis y secreción de insulina, junto con una mejor sensibilidad a ella en los tejidos blanco [30], como se observa en la **figura 5**.

La deficiencia e insuficiencia de vitamina D confiere mayor riesgo de sufrir diabetes mellitus tipo 1 y 2.

## Vitamina D y diabetes mellitus tipo 1

El estado de insuficiencia de vitamina D cada vez es más reconocido como uno de los factores asociados al riesgo de diabetes tipo 1 [31]. Específicamente, se ha encontrado que los niños y adolescentes diabéticos tipo 1 tienen concentraciones menores de vitamina D al momento del diagnóstico, en comparación con sus controles normales [32-34].

De manera interesante, se ha descrito que existe asociación entre la latitud y la diabetes mellitus tipo 1, de tal manera que las poblaciones que viven más alejadas del ecuador presentan una mayor incidencia de esta enfermedad. Con relación a esto, el estudio de Mohr y colaboradores [35] mostró que las tasas de incidencia de diabetes tipo 1 son mayores a

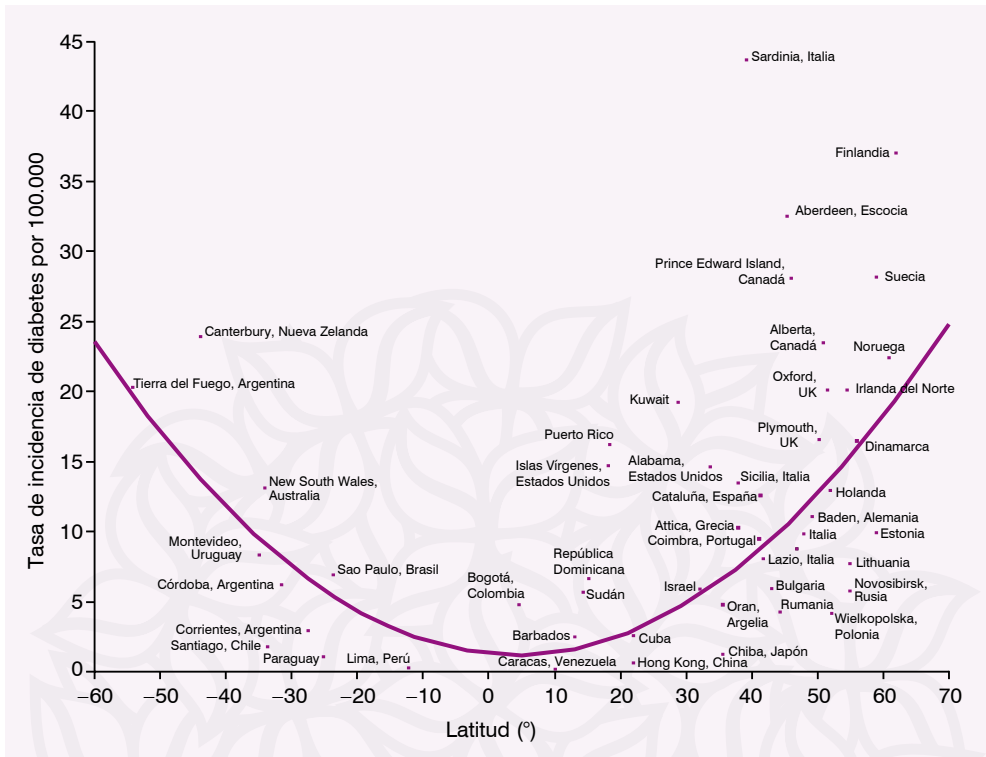


**Figura 5.** Mecanismo de acción de la vitamina D activa en la protección contra la diabetes. La 1,25-dihidroxitamina  $D_3$  juega un papel importante en la homeostasis de la glucosa a través de diferentes mecanismos: mejora la función de la célula  $\beta$  y optimiza la sensibilidad a la insulina en las células blanco (hígado, músculo esquelético y tejido adiposo). Adicionalmente, la 1,25-dihidroxitamina  $D_3$  protege a las células  $\beta$  del daño del ataque inmune, por su acción directa sobre los linfocitos B, y también por su acción indirecta sobre otras células del sistema inmune tales como macrófagos, células dendríticas y linfocitos T. Adicionalmente, los macrófagos, células dendríticas, linfocitos T y linfocitos B pueden sintetizar 1,25-dihidroxitamina  $D_3$ , lo cual a su vez contribuye con la regulación de las respuestas inmunes locales. Tomado y modificado de **Takiishi T, Gysemans C, Bouillon R, Mathieu C.** Vitamin D and diabetes. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2010; 39: 419-446.

medida que aumenta la latitud, inclusive luego de hacer ajustes por análisis multivariado con otros factores. Se ha postulado que esto se relaciona muy probablemente con el hecho de que en las zonas de mayor latitud, hay menor radiación UVB y por ende, menor producción endógena de vitamina  $D_3$ , como se observa en la **figura 6** [35].

Los estudios en animales han mostrado un efecto importante de la vitamina D sobre la disminución del riesgo de la diabetes mellitus tipo 1. Específicamente, se ha observado que la administración de 1,25-dihidroxitamina  $D_3$  inhibe el desarrollo de insulinitis y la aparición de diabetes mellitus tipo 1 en ratones propensos a diabetes, no obesos (ratones NOD: modelo murino de diabetes tipo 1) [36-38]. Adicionalmente, en el estudio de Gregori y colaboradores [39] se encontró que al administrar un análogo de 1,25-dihidroxitamina  $D_3$  a ratones NOD que ya tenían diabetes inmune, se frenó la progresión de la inflamación de las células de los islotes por modulación de la respuesta de los linfocitos T [39].

En humanos, diferentes estudios han mostrado que el incremento en la ingesta de vitamina D tempranamente puede reducir el riesgo de diabetes mellitus tipo 1 [40, 41]. Dentro de las investigaciones más relevantes en torno a este tema, está el trabajo de Hyppönen y colaboradores [42] quienes tomaron una cohorte de 10.366 niños de Finlandia, que es uno de los países con más alta incidencia de diabetes mellitus tipo 1 a nivel mundial, y los siguieron desde el nacimiento en 1966 hasta 1997, para observar la aparición de diabetes mellitus



**Figura 6.** Tasas de incidencia de diabetes mellitus tipo 1 por latitud, en 51 regiones del mundo (tasa por 100.000 niños menores 14 años para el año 2002).  $R^2=0,25$ ,  $p<0,001$ . Tomado y modificado de **Mohr SB, Garland CF, Gorham ED, Garland FC.** The association between ultraviolet B irradiance, vitamin D status and incidence rates of type 1 diabetes in 51 regions worldwide. *Diabetologia* 2008; 51: 1391-1398.

tipo 1. En el estudio encontraron que aquellos que habían tomado vitamina D (2.000 UI/día = 50 µg/día) tuvieron un riesgo significativamente menor de desarrollar diabetes mellitus tipo 1 (RR 0,22; IC 95% 0,12-0,75), comparados con aquellos que consumieron menos de esta cantidad, lo que se traduce en que tuvieron una reducción de 88% en el riesgo de desarrollar diabetes mellitus tipo 1 [42]. Adicionalmente, en el estudio de Stene y colaboradores [43] se encontró que los lactantes que fueron suplementados con aceite de hígado de bacalao (fuente de vitamina D) tuvieron también una reducción significativa en el riesgo de diabetes mellitus tipo 1 (OR 0,74; IC 95% 0,56-0,99) [43].

De manera similar, el estudio EURODIAB, evaluó el efecto de la suplementación con vitamina D en lactantes menores de un año y encontró una reducción del 33% del riesgo de diabetes mellitus tipo 1 (OR 0,67; IC 95% 0,53-0,85) (*The EURODIAB Substudy 2 Study Group*, 1999). Posteriormente, se realizó un meta-análisis incluyendo estos y otros estudios [44] y se concluyó que la suplencia de vitamina D en lactantes reduce el riesgo de diabetes mellitus tipo 1 con un *Odds ratio* (OR) de 0,71 (IC 95% 0,60-0,84). No obstante, dado que los resultados se basan en estudios observacionales, sería ideal desarrollar investigaciones complementarias a través de ensayos clínicos aleatorizados con largos períodos de seguimiento que permitieran evaluar la mejor formulación, dosis, duración y período de suplementación [44].

## Vitamina D y diabetes mellitus tipo 2

Se ha reportado que la mejoría en el estatus de vitamina D en pacientes diabéticos tipo 2 mejora la resistencia a la insulina. Todo esto se explica porque las células β expresan el recep-



tor VDR y su estímulo por parte de la 1,25-dihidroxitamina D<sub>3</sub> facilita la producción de insulina; adicionalmente, el VDR se expresa en los tejidos blanco de la insulina, favoreciendo la sensibilidad de estos tejidos a dicha hormona [5].

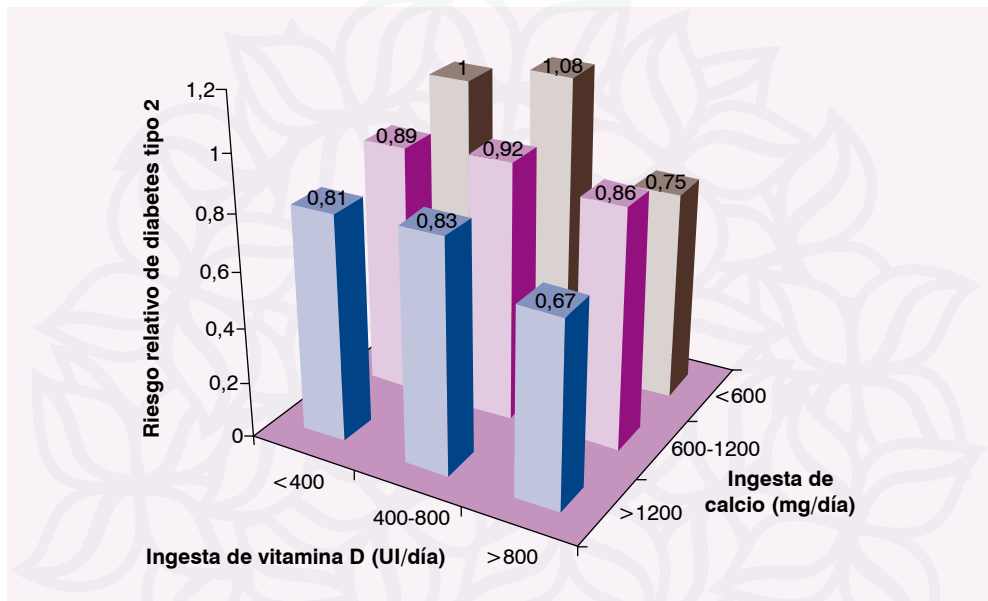
La exposición adecuada al sol disminuye en un 30% el riesgo de desarrollar diabetes mellitus tipo 2.

La relación clínica entre los niveles de vitamina D activa y la diabetes mellitus tipo 2 se ha corroborado por múltiples estudios, dentro de los que se destacan algunos de corte transversal y revisiones sistemáticas que muestran asociación de las bajas concentraciones de 1,25-dihidroxitamina D<sub>3</sub> con la intolerancia a la glucosa y la diabetes tipo 2 [29, 45-48]. En la **tabla 2** se describen los mecanismos y la evidencia de los beneficios de la vitamina D activa en la diabetes mellitus 2.

**Tabla 2. Mecanismos potenciales y evidencia de beneficios de la vitamina D en la diabetes mellitus tipo 2 [48-50]**

Mecanismos	Evidencia
<b>Mejoría en la función de la célula β pancreática</b>	
<b>Efecto directo de la vitamina D en la secreción de insulina</b>	Presencia de VDR en células β pancreáticas
	Expresión de 1α-hidroxilasa en células β pancreáticas
	Deterioro en la respuesta de secreción de insulina en ratones <i>knockout</i> para el receptor VDR
	Presencia de elemento de respuesta a vitamina D (VDRE) en la región promotora del gen de la insulina
	Activación transcripcional del gen de la insulina por 1,25-dihidroxitamina D <sub>3</sub>
	Deficiencia de vitamina D deteriora la respuesta de secreción de insulina inducida por glucosa
<b>Efecto indirecto de la vitamina D en la secreción de insulina</b>	Restauración de la secreción de insulina luego de la suplementación con vitamina D (en animales)
	La vitamina D contribuye a la normalización del calcio extracelular, asegurando el flujo de calcio a través de la membrana celular y una adecuada concentración de calcio intracelular
	Regulación del flujo de calcio y de la concentración intracelular de la célula β por la vía de regulación de la calbindina
	Regulación del aumento de la PTH (cuando la PTH está elevada puede tener efecto de supresión de la liberación de insulina)
<b>Mejoría en la acción de la insulina</b>	
<b>Efecto directo de la vitamina D en la acción de la insulina</b>	Asociación inversa entre los niveles de 25-hidroxitamina D <sub>3</sub> y sarcopenia
	Presencia del receptor VDR en el músculo esquelético
	La vitamina D estimula la expresión del receptor de insulina y aumenta la respuesta a la insulina para el transporte de glucosa
<b>Efecto indirecto de la vitamina D en la acción de la insulina</b>	La vitamina D activa directamente el PPAR-δ, un factor de transcripción implicado en la regulación del metabolismo de los ácidos grasos en el músculo esquelético y el tejido adiposo
	Regulación del aumento de la PTH (cuando la PTH está elevada puede inducir resistencia a la insulina)
<b>Mejoría en la inflamación sistémica</b>	
<b>Efecto de la vitamina D en las citoquinas</b>	Interacción con los elementos de respuesta a vitamina D (VDRE) en la región promotora de los genes de las citoquinas al interferir con los factores de transcripción implicados en la generación y acción de las citoquinas
	Regulación a la baja del factor nuclear-κB, que es un importante modulador de genes que codifican para citoquinas proinflamatorias implicadas en la resistencia a la insulina
	Interferencia con la generación de citoquinas por la regulación a la alta de la expresión de calbindina, y por ende, protección contra la apoptosis inducida por citoquinas que podría ocurrir después de un aumento del calcio libre citosólico

Pittas y colaboradores [49] reportaron los resultados del Estudio de Salud de las Enfermeras (*Nurses' Health Study*) en el que se evaluaron 83.779 mujeres sin antecedentes de diabetes, enfermedad cardiovascular, ni cáncer, y se les hizo seguimiento por 20 años, encontrándose un riesgo relativo (RR) para diabetes mellitus tipo 2 de 0,87 (IC 95% 0,75-1,00) cuando se comparaban las de más alta ingesta *versus* las de menor ingesta de suplementos de vitamina D. Al evaluar diferentes suplencias con calcio y vitamina D, se encontró que con la ingesta diaria de >1.200 mg de calcio y >800 UI de vitamina D, se reduce el riesgo de diabetes mellitus tipo 2 en un 33% (RR de 0,67; IC 95% 0,49-0,90), en comparación con la ingesta de 600 mg de calcio y 400 UI de vitamina D, como se observa en la **figura 7**.



**Figura 7.** Riesgo relativo ajustado de diabetes mellitus tipo 2 según la ingesta de vitamina D y calcio (Tomado y modificado de Pittas AG, Lau J, Hu FB, Dawson-Hughes B. The role of vitamin D and calcium in type 2 diabetes. A systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 2017-2029.

Estudios posteriores han mostrado que la disminución en la ingesta y en los niveles de vitamina D se asocia con disminución de la sensibilidad a la insulina y riesgo incrementado de desarrollar síndrome metabólico y diabetes mellitus tipo 2. En el estudio de NHANES III en adultos de 40 a 74 años, los niveles de vitamina D estuvieron inversamente relacionados con la presencia de diabetes mellitus tipo 2 y la resistencia a la insulina. Específicamente se encontró un OR de 0,17 (IC 95% 0,08-0,3) para diabetes mellitus tipo 2 en mexicano-americanos con niveles de 32,4 ng/dL, en comparación con aquellos que tenían niveles de 17,5 ng/dL [51]. Adicionalmente, el síndrome metabólico es más frecuente en los que tienen menores niveles de vitamina D, como lo mostró el estudio de Ford y colaboradores [46] que encontró una frecuencia de síndrome metabólico de 27,5% *versus* 13,5% en los que tenían niveles de 25-hidroxivitamina D menores de 20 ng/dL, comparados con los que tenían 38,5 ng/dL [46].

Las recomendaciones actuales de ingesta diaria de vitamina D, según el Instituto de Medicina de Estados Unidos (IOM), son de 400 UI/día para menores de 1 año, 600 UI/día para individuos de 1 a 70 años y 800 UI/d para mayores de 70 años [52]. Sin embargo, hay evidencia creciente de que la ingesta de vitamina D por encima de estas recomendaciones podría brindar mejores resultados en la salud, puesto que lo ideal sería tener niveles de

25-hidroxivitamina D de 30 a 40 ng/mL (y las recomendaciones del Instituto de Medicina de Estados Unidos se plantearon para alcanzar niveles de tan solo 20 ng/mL) [53]. En el caso de la suplementación para prevenir o retardar la aparición de diabetes mellitus tipo 2, se sugiere que las concentraciones de 25-hidroxivitamina D deben estar por encima de 20 ng/mL y preferiblemente alrededor de 40 ng/mL, que sería lo óptimo. De ahí entonces que la suplementación deberá ser mayor a lo recomendado por el Instituto de Medicina de Estados Unidos; por lo tanto, se requieren estudios clínicos aleatorizados complementarios que evalúen de manera específica la adecuada suplencia de vitamina D para mejorar el pronóstico con respecto a diabetes mellitus tipo 2 [53].

## Vitamina D y enfermedades cardiovasculares

Diversos estudios han mostrado que los niveles circulantes de vitamina D podrían estar relacionados con los niveles de presión arterial y el riesgo cardiovascular [54, 55]. Las primeras asociaciones en torno a este tema partieron de estudios ecológicos que reportaban que los individuos que viven a mayores latitudes, con menor exposición a la radiación UVB, presentan reducción en la síntesis de vitamina D endógena y niveles más altos de presión arterial sistólica y diastólica [55-57].

Dado que los niveles bajos de 25-hidroxivitamina D se relacionan con mayor incidencia de hipertensión y eventos cardiovasculares, se ha planteado que esta deficiencia podría catalogarse como un factor de riesgo cardiovascular independiente [58-60]. Sin embargo, hacen falta estudios adicionales de intervención con mayor número de pacientes que ayuden a determinar cómo prevenir o controlar el riesgo cardiovascular asociado a la hipovitaminosis D [61].

La ingesta alta de vitamina D reduce de forma significativa la dureza de las paredes arteriales, un factor precursor de hipertensión y de la formación de la placa aterosclerótica.

La evidencia de que esta condición puede ser un factor de riesgo cardiovascular parte del hecho de que se encuentra expresión de receptores VDR y de  $1\alpha$ -hidroxilasa tanto en los cardiomiocitos, como en otras células del sistema cardiovascular, lo cual da un primer indicio de la influencia que puede tener la 1,25-dihidroxivitamina  $D_3$  en este complejo sistema [59].

Hasta el momento se ha encontrado que fisiológicamente la vitamina D reduce la inflamación asociada con la aterosclerosis, controla varias metaloproteinasas involucradas en la calcificación vascular, mejora la función endotelial y atenúa la hipertrofia de los cardiomiocitos estimulada por endotelina [59, 62]. De manera complementaria, la 1,25-dihidroxivitamina  $D_3$  reduce la expresión del gen de la renina, y por ende se reduce la activación de la angiotensina I y subsecuentemente de la angiotensina II; por lo tanto, ejerce un efecto de regulación endógena del sistema renina-angiotensina-aldosterona.

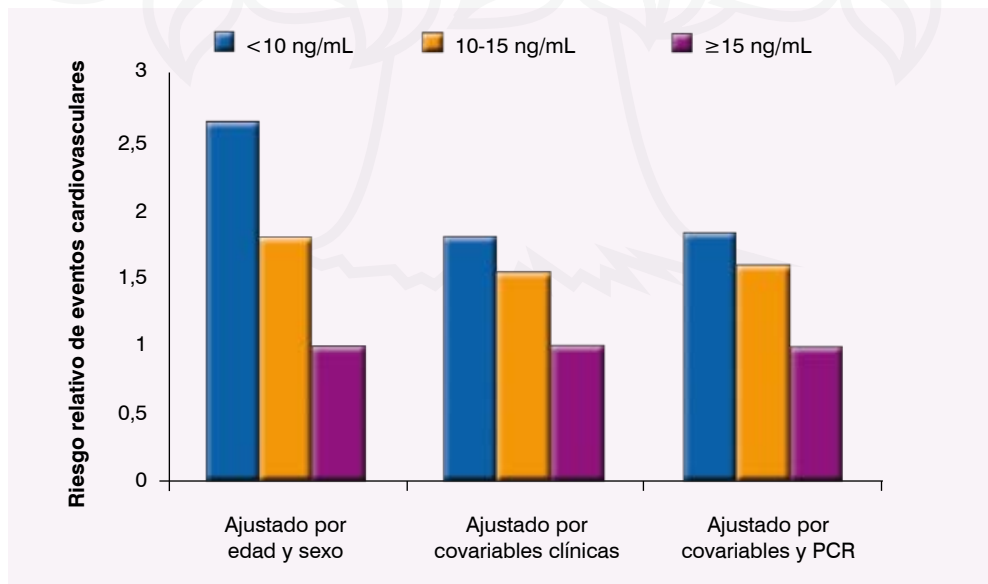
La relación entre la vitamina D y el sistema renina-angiotensina-aldosterona se ha determinado por diversos tipos de estudios [62]. Entre ellos, los estudios en ratones *knockout* para el receptor de vitamina D muestran un aumento en la actividad de renina plasmática y mayores cifras de presión arterial, que se normalizan luego de tratar con inhibidores del sistema renina-angiotensina-aldosterona. Adicionalmente, los ratones deficientes de  $1\alpha$ -hidroxilasa tienen mayor actividad de renina plasmática y por ende, mayor presión arterial e hipertrofia cardíaca, que se revierten con la suplencia de 1,25-dihidroxivitamina  $D_3$  [62].

De manera complementaria, los estudios en humanos también demuestran que a mayor concentración de 1,25-dihidroxivitamina  $D_3$ , hay menor actividad de renina plasmática y menor frecuencia de hipertensión; esto confirma el papel inhibitorio de esta vitamina sobre

el sistema renina-angiotensina-aldosterona en humanos, y la relación de su deficiencia con hipertensión arterial [63] y con hipertrofia de los cardiomiocitos por acción de la angiotensina II [64]. Al restituir los niveles de 1,25-dihidroxitamina D<sub>3</sub> se favorece la reducción de la hipertrofia cardíaca y se inhiben varios de los componentes sistema renina-angiotensina-aldosterona. Esto se ha demostrado en diferentes modelos animales y en humanos, y se ha constatado desde el punto de vista terapéutico, como en el caso del tratamiento con calcitriol intravenoso a pacientes en hemodiálisis, en quienes se ha logrado regresión de la hipertrofia miocárdica [65].

Estudios recientes de cohorte han demostrado la asociación inversa entre los niveles de vitamina D y el riesgo de enfermedades cardiovasculares. Por ejemplo, en el estudio HPFS (*Health Professionals Follow-up Survey*), se encontró que los niveles de 25-hidroxitamina D<sub>3</sub> <15 ng/dL se relacionan con un aumento de riesgo de infarto agudo del miocardio en 2,4 veces (RR 2,42; IC 95% 1,35-3,84) [66]. En otro estudio basado en la población de Framingham, luego de realizar un seguimiento a 5 años, se encontró que tener niveles <10 ng/mL confiere un riesgo relativo de enfermedad cardiovascular de 1,8 (IC 95% 1,05-3,08), en comparación con tener valores >15 ng/mL, inclusive después de ajustar por factores de riesgo cardiovascular como edad, sexo, hipertensión, diabetes, dislipidemia, tabaquismo y obesidad [67] (ver **figura 8**). Por otra parte, en una cohorte del estudio NHANES III que se siguió por 8,7 años, los individuos con niveles de vitamina D en el cuartil más bajo (<17,8 ng/mL tuvieron riesgo de mortalidad 26% mayor (IC 95% 8-46), en comparación con aquellos que estaban en el cuartil más alto de los niveles de vitamina D [68].

En cuanto a la suplementación con vitamina D de manera estandarizada, existe aún controversia. Sin embargo, para definir su utilidad y adecuada dosificación, la Universidad de Harvard está desarrollando el estudio VITAL (VITamin D y omega-3 trial), actualmente en curso, que evalúa a 20.000 individuos de diferentes etnias de Estados Unidos. Uno de los objetivos primarios de este estudio consiste en determinar si la suplementación con dosis



**Figura 8.** Riesgo relativo de eventos cardiovasculares a 5 años, según los niveles de 25-hidroxitamina D<sub>3</sub>. Covariables clínicas: edad, sexo, presión arterial sistólica, tratamiento antihipertensivo, diabetes mellitus, creatinina sérica, relación colesterol total/HDL, tabaquismo e índice de masa corporal [67]. Convención: PCR: proteína C reactiva.

altas de vitamina D (colecalfierol 2.000 UI/día), por un tiempo prolongado (5 años) podría prevenir complicaciones cardiovasculares y cáncer. Este estudio tendría suficiente poder estadístico para evaluar el efecto de las dosis altas de suplencia de vitamina D en la reducción de la incidencia de estas enfermedades [63].

## Vitamina D y cáncer

El primer indicio que sugirió la relación de la vitamina D con el cáncer fue reportado desde principios de la década de los 80, cuando se observó que células de leucemia, tanto murinas como humanas, expresaban receptor VDR, y al ser expuestas a 1,25-dihidroxitamina  $D_3$  se reducía su actividad proliferativa y se diferenciaban a macrófagos de apariencia normal [69]. De la misma manera, se encontraron hallazgos similares en líneas celulares de melanoma, cáncer de colon y próstata expuestas a 1,25-dihidroxitamina  $D_3$  [5].

Posteriormente, la relación entre deficiencia de vitamina D y cáncer se consideró teniendo en cuenta los hallazgos obtenidos a través de dos líneas de investigación [70]:

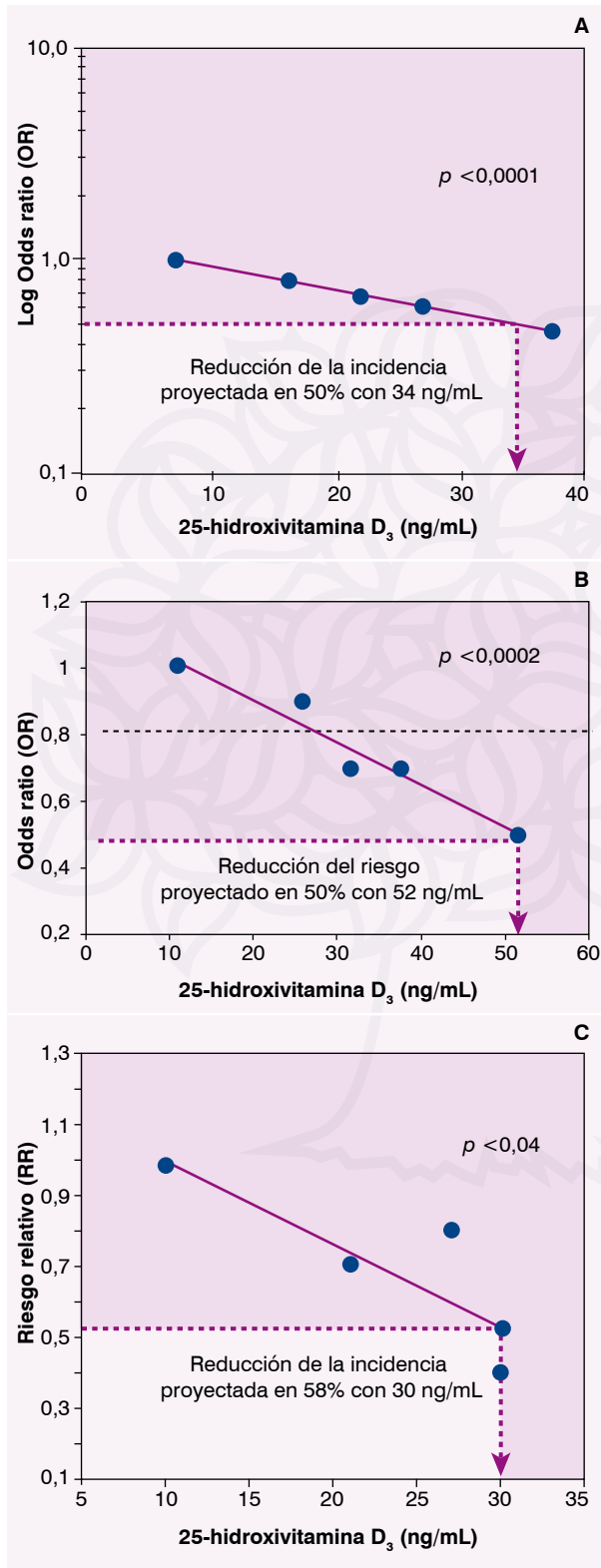
- Estudios epidemiológicos: múltiples investigaciones han mostrado que existe asociación entre factores relacionados con bajos niveles de vitamina D (por ejemplo, latitud mayor, estilo de vida, historia de menor exposición solar) y la mayor incidencia de ciertos tipos de cáncer (por ejemplo, colon, mama y próstata, entre otros) [71, 72].
- Estudios *in vitro*: diversos estudios *in vitro* han encontrado que la exposición de células tumorales a altas concentraciones de vitamina D inhibe su proliferación y en algunos casos induce su diferenciación [70].

Específicamente, los estudios epidemiológicos de los últimos años han identificado que los individuos que viven en latitudes más altas tienen mayor probabilidad de sufrir cáncer de colon, próstata, mama, ovario, pulmón, y esófago, entre otros. Se postula que la mayor incidencia de estos tipos de cáncer, a mayor latitud, se debe a la menor exposición solar y a la menor producción endógena de vitamina D; esto se explica por los estudios que señalan que con niveles de 25-hidroxitamina  $D_3$  <20 ng/mL hay un incremento del 30% al 50% en el riesgo de desarrollar estos tipos de cáncer [5].

De manera complementaria, se han publicado diversos estudios que demuestran los efectos benéficos del estatus óptimo de vitamina D sobre el riesgo de cáncer [73, 74]. Por ejemplo, en el estudio de Garland y colaboradores [75] se encontró que con niveles de 25-hidroxitamina  $D_3$  de 52 ng/mL se reduce la incidencia de cáncer de mama en un 50% (en comparación con tener niveles <13 ng/mL) [75]. Así mismo, otros autores han encontrado que el riesgo de diversos tipos de cáncer se reduce al tener niveles de 25-hidroxitamina  $D_3$  óptimos, en comparación con el riesgo asociado a tener niveles bajos [73]. A mayores niveles de 25-hidroxitamina  $D_3$ , menor incidencia y menor tasa de mortalidad por cáncer de colon, mama y ovario, lo cual se comporta como una relación lineal dosis-respuesta, como se observa en la **figura 9**. La evidencia acumulada de los estudios observacionales y ensayos clínicos revela que tener niveles óptimos de 25-hidroxitamina  $D_3$  entre 40 a 60 ng/mL reduce marcadamente las tasas de incidencia y mortalidad por diversos tipos de cáncer incluyendo colon, mama y ovario, lo cual podría alcanzarse con una suplementación de 2.000 UI/día en adultos y 1.000 UI/día en niños [76].

Adicional a la evidencia epidemiológica antes descrita, los datos de estudios *in vitro* e *in vivo* muestran que la 1,25-dihidroxitamina  $D_3$  ejerce efecto de antiproliferación, pro-diferenciación, proapoptosis, inhibición de invasión y metástasis, efecto anti-inflamatorio, e inhibición de la angiogénesis [77].





Específicamente, la 1,25-dihidroxitamina D<sub>3</sub> frena el ciclo celular de las células malignas haciendo que permanezcan en las fases G<sub>0</sub>/G<sub>1</sub>. Adicionalmente, en muchos tipos de neoplasias, la 1,25-dihidroxitamina D<sub>3</sub> induce diferenciación celular que resulta en la generación de células con fenotipo más maduro y menos maligno [77]. Por otra parte, la 1,25-dihidroxitamina D<sub>3</sub> induce apoptosis en varios tipos de células tumorales; específicamente en las células de cáncer de próstata y mama, induce activación de la vía intrínseca de la apoptosis, causando daño de la función mitocondrial, con la liberación de citocromos y especies reactivas de oxígeno [70].

De manera similar, la 1,25-dihidroxitamina D<sub>3</sub> puede inhibir la angiogénesis y regular la expresión de moléculas involucradas

**Figura 9A.** Gradiente dosis-respuesta de riesgo de cáncer colorrectal, de acuerdo a los niveles de 25-hidroxitamina D<sub>3</sub> en cinco estudios. Se observa cómo a medida que la concentración sérica de 25-hidroxitamina D<sub>3</sub> era mayor, el OR disminuye. Tomado y modificado de **Gorham ED, Garland CF, Garland FC, Grant WB, Mohr SB, Lipkin M, et al.** Optimal vitamin D status for colorectal cancer prevention: a quantitative meta analysis. *Am J Prev Med* 2007; 32: 210-216.

**Figura 9B.** Gradiente dosis-respuesta de riesgo de cáncer de mama para mujeres, de acuerdo a los niveles 25-hidroxitamina D<sub>3</sub> en dos estudios. Tomado y modificado de **Garland CF, Gorham ED, Mohr SB, Grant WB, Giovannucci EL, Lipkin M, et al.** Vitamin D and prevention of breast cancer: pooled analysis. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2007; 103: 708-711.

**Figura 9C.** Gradiente dosis-respuesta de cáncer de ovario, de acuerdo a la concentración de 25-hidroxitamina D<sub>3</sub>. Tomado y modificado de **Gorham ED, Mohr SB, Garland FC, Garland CF.** Vitamin D for Cancer Prevention and Survival. In: Holick MF, ed. *Vitamin D physiology, molecular biology, and clinical applications*, 2nd edition. Boston: Humana Press. pp. 813-840, 2010.

en invasión y metástasis, tales como los componentes del sistema activador del plasminógeno y las metaloproteinasas de la matriz (MMPs) [12, 78].

De manera complementaria, la 1,25-dihidroxitamina  $D_3$  ejerce efecto antiangiogénico a través de su acción antiproliferativa directa sobre las células endoteliales en el microambiente del tumor [12, 77]. En consideración a lo anterior, se han realizado estudios preclínicos iniciales con calcitriol, tanto en su forma inyectable como oral, y se ha encontrado su efecto antitumoral en altas dosis. Sin embargo, estos estudios aún están en fase preclínica, buscando la dosis más adecuada que sea efectiva y que no se asocie a efectos adversos como la hipercalcemia. Para esto, se está buscando terapia conjunta o alternativa con análogos de 1,25-dihidroxitamina  $D_3$ , que por su mayor efecto antitumoral y menor efecto calcémico, son bastante promisorios para la terapia oncológica [77].

Por otra parte, los estudios que se han realizado con respecto a prevención de cáncer y vitamina D son bastante alentadores. Las dosis usadas en estos estudios (~2.000 UI/día) [76, 78] son más altas que las que actualmente se recomiendan para suplementación por parte del Instituto de Medicina de Estados Unidos [52] y alcanzan mejores niveles séricos de 25-hidroxitamina  $D_3$ , que como ya se dijo, tienen un efecto lineal dosis-respuesta en cuanto a la prevención del riesgo. Por lo tanto, se requiere promover una adecuada y segura exposición solar, junto con una completa suplementación, que probablemente tendrá que darse en medidas mayores a las actualmente recomendadas por el Instituto de Medicina de Estados Unidos. Se espera que con los resultados del estudio VITAL y otras investigaciones, se pueda determinar si las dosis de suplementación de 2.000 UI/día son efectivas y seguras para la prevención de las enfermedades cardiovasculares y el cáncer, de tal manera que puedan recomendarse de manera general como estrategia de salud pública en búsqueda de la disminución de las tasas de incidencia y mortalidad por estas y otras enfermedades crónicas, tal como ya lo vienen sugiriendo los investigadores líderes en este tema [76].

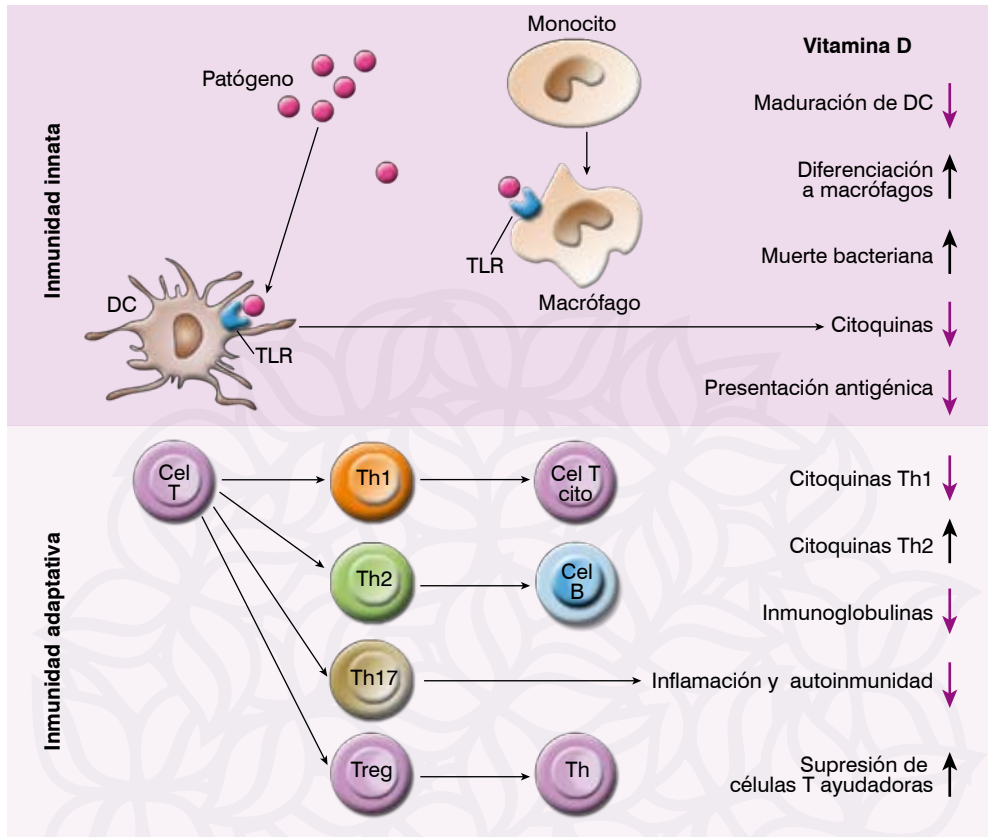
## Vitamina D y sistema inmune

La vitamina D tiene múltiples efectos sobre la función del sistema inmune, como se observa en la **figura 10**. Específicamente, a través de su función favorece el control de las infecciones, de las enfermedades autoinmunes y el rechazo a los trasplantes por ambiente tolerogénico [79]. Estas diversas acciones se explican por los efectos sobre la diferenciación y la modulación de la respuesta de los monocitos-macrófagos, las células presentadoras de antígenos, las células dendríticas y los linfocitos [12]. Además, estas células expresan  $1\alpha$ -hidroxilasa, por lo que pueden tener producción local de 1,25-dihidroxitamina  $D_3$ , con efecto autocrino y paracrino [80].

La deficiencia de vitamina D se relaciona con un alto riesgo de infecciones, dentro de las que se destaca la tuberculosis.

La relación que existe entre la 1,25-dihidroxitamina  $D_3$  y la función del sistema inmune innato y adaptativo fue sospechada inicialmente desde que se observaba mayor frecuencia de infecciones recurrentes en los pacientes con raquitismo por deficiencia de vitamina D y también por el deterioro en la función inmune que acompaña al estado de deficiencia de la 1,25-dihidroxitamina  $D_3$  en la falla renal crónica [81].

Los efectos de la vitamina D en la función de los macrófagos han sido fundamentales para comprender su papel en la regulación de la respuesta inmune. Inicialmente se identificó que la función principal de la vitamina D consistía en estimular la diferenciación de los precursores monocíticos hacia macrófagos maduros. Posteriormente, se mostró que los macrófagos humanos son capaces de sintetizar 1,25-dihidroxitamina  $D_3$  cuando se estimulan con interferón  $\gamma$



**Figura 10.** Efectos de la vitamina D sobre la inmunidad innata y adaptativa. Principales respuestas innatas y adaptativas ante un reto patogénico y su regulación positiva o negativa por parte de la vitamina D activa (1,25-dihidroxitamina D<sub>3</sub>). Tomado y modificado de **Hewison M.** Vitamin D and the immune system: new perspectives on an old theme. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2010; 39: 365-379. *Convenciones:* DC: célula dendrítica; Treg: célula T reguladora; Cel T cito: célula T citotóxica; TLR: receptor de tipo toll (toll-like receptor).

(IFN- $\gamma$ ). La activación local de la vitamina D por la 1 $\alpha$ -hidroxilasa de los macrófagos, junto con la expresión del receptor VDR, demuestra la acción autocrina en estas células [79].

La vitamina D tiene la capacidad de inducir la expresión de catelicidina, un péptido antimicrobiano, en bronquios, queratinocitos y diferentes células epiteliales, incluyendo las gastrointestinales y del tracto genitourinario, de tal manera que el daño local o la infección puede estimular la expresión de esta proteína en la mayoría de los epitelios, con efectos de inmunidad innata y efectos antimicrobianos en contra de bacterias, virus y hongos [82].

Por otra parte, diferentes estudios han mostrado que la vitamina D también tiene efecto sobre las células dendríticas y su función de presentación de antígenos. Específicamente, la 1,25-dihidroxitamina D<sub>3</sub> inhibe la maduración de las células dendríticas derivadas de los monocitos y suprime su capacidad para presentar antígenos [83]. De esta forma promueve un fenotipo tolerogénico, tal como se ha mostrado en los estudios de trasplante de células  $\beta$  pancreáticas, cuyos resultados demuestran una menor tasa de rechazo en los ratones tratados con 1,25-dihidroxitamina D<sub>3</sub> [79].

En cuanto a la inmunidad adaptativa, la 1,25-dihidroxitamina D<sub>3</sub> suprime la proliferación, diferenciación y producción de inmunoglobulinas de los linfocitos B. En cuanto a los

linfocitos T, modula su proliferación y producción de citoquinas. En este sentido, inhibe la expresión de citoquinas Th1 (IL-2, IFN $\gamma$ , TNF) e induce la expresión de citoquinas Th2 (IL-4, IL-5, IL-10), como se observa en la **figura 10**. A través de estos mecanismos se relaciona con el control de las enfermedades autoinmunes [84].

Recientemente se ha mostrado que los efectos de la 1,25-dihidroxitamina D<sub>3</sub> sobre los linfocitos son más complejos de lo que se ha descrito hasta el momento y que incluyen además la inducción de generación de linfocitos T reguladores (Treg) (CD4+CD25+, productores de IL-10). Estas células promueven la tolerancia a autoantígenos y por eso son un elemento clave en combatir las enfermedades autoinmunes y el rechazo a los trasplantes [84].

## Vitamina D y enfermedades autoinmunes

Se ha demostrado que vivir a mayor latitud confiere mayor riesgo de enfermedades autoin-

Los niveles inadecuados de vitamina D confieren alto riesgo de desarrollar enfermedades autoinmunes.

munes como esclerosis múltiple, enfermedad de Crohn, artritis reumatoide, lupus, tiroiditis y diabetes mellitus 1 (previamente analizada), lo cual se asocia muy probablemente a los niveles más bajos de vitamina D [25,73]. Como se explicó previamente, las múltiples funciones de la 1,25-dihidroxitamina D<sub>3</sub> en la regulación del sistema inmune y específicamente, la relación de la vitamina D con la tolerancia a los autoantígenos, sustentan que en su deficiencia haya mayor riesgo de autoinmunidad [84].

### Esclerosis múltiple

Se presenta más frecuentemente en las regiones de mayor latitud, por lo que se postula que podría tener relación con los menores niveles de vitamina D. Para analizar esta relación se han realizado diferentes estudios. A nivel experimental, se ha mostrado que el tratamiento con 1,25-dihidroxitamina D<sub>3</sub> logra disminuir las manifestaciones de encefalomiелitis autoinmune (un modelo murino de esclerosis múltiple) [2]. Adicionalmente, en un estudio de casos y controles de más de siete millones de militares, se encontró que el riesgo de esclerosis múltiple se redujo significativamente (OR 0,59; IC 95% 0,36-0,97) por cada 20 ng/mL de aumento en los niveles séricos de 25-hidroxitamina D<sub>3</sub> y se concluyó que los mayores niveles circulantes eran protectores para esta enfermedad [85]. Por otra parte, se ha mostrado que al suplementar vitamina D (1.000 UI/día) y calcio (800 mg/día) en pacientes con esclerosis múltiple se aumentan los niveles de factor de crecimiento transformante- $\beta$ 1 (TGF- $\beta$ 1), que es una potente citoquina anti-inflamatoria en esta enfermedad [86]. Sin embargo, se requieren más estudios para poder soportar mejor la evidencia del efecto de la vitamina D en la prevención y el control de la esclerosis múltiple [87].

### Artritis reumatoide

El efecto inmunomodulatorio de la vitamina D ayuda a disminuir la respuesta de las células T a través de la inhibición de su proliferación y producción de citoquinas. Por lo tanto, en este caso la vitamina D tiene efecto “inmunosupresor” benéfico. En los modelos murinos de artritis reumatoide, la 1,25-dihidroxitamina D<sub>3</sub> ha logrado disminuir la incidencia y severidad de esta enfermedad. En un estudio de intervención con el análogo 1-hidroxitamina D<sub>3</sub> se encontraron efectos positivos en reducir la actividad de la enfermedad en pacientes con artritis reumatoide, lo cual lo hace bastante promisorio. Adicionalmente, en un estudio de cohorte de 30.000 mujeres de 55 a 69 años que tuvieron seguimiento por 11 años, se encontró una asociación inversa entre los niveles altos de vitamina D y la artritis reumatoide [88]. Sin embargo, falta recolectar más evidencia para poder implementar esta estrategia de manera generalizada para prevención y tratamiento [2].

## Enfermedad inflamatoria intestinal

Comprende la enfermedad de Crohn y la colitis ulcerativa. Se ha planteado a nivel experimental que los metabolitos de la vitamina D podrían ser útiles en reducir los síntomas de estas patologías. Su efecto estaría dado por la acción de inmunomodulación de la vitamina D, pero aún no es claro si puedan usarse dosis efectivas sin causar hipercalcemia [2]. Sin embargo, ya se están haciendo estudios preclínicos con análogos de vitamina D que han mostrado ser efectivos, sin el riesgo de la hipercalcemia y son promisorios para este tratamiento [89,90].

## Lupus eritematoso sistémico

Los pacientes con lupus tienen múltiples factores de riesgo para deficiencia de vitamina D y adicional a ello, se ha observado una relación inversa entre la actividad lúpica y los niveles de esta vitamina, por lo que sería beneficioso dar suplementación [91,92]. Diferentes estudios preclínicos han mostrado que los análogos de vitamina D podrían ser útiles en el tratamiento del lupus y en particular en la nefritis lúpica, pero aún falta mayor evidencia para recomendarlos [2].

## Tiroiditis

Kivity y colaboradores [93] evaluaron los niveles de vitamina D en pacientes con enfermedad tiroidea autoinmune, comparados con aquellos con enfermedad tiroidea no autoinmune e individuos sanos; en sus resultados encontraron que la prevalencia de deficiencia de vitamina D fue significativamente más alta en pacientes con enfermedad tiroidea autoinmune comparados con sus controles (72% versus 30,6%;  $p < 0,001$ ), al igual que en pacientes con tiroiditis de Hashimoto comparados con aquellos con enfermedad tiroidea no autoinmune (79% versus 52%;  $p < 0,05$ ). Los niveles significativamente más bajos de vitamina D en pacientes con enfermedad tiroidea autoinmune se relacionaron con la presencia de anticuerpos antitiroideos ( $p = 0,01$ ) y pruebas de función tiroidea anormales ( $p = 0,059$ ). Por lo tanto, este grupo plantea un importante papel de la vitamina D en la patogénesis de la enfermedad tiroidea autoinmune y sugiere estudiar la recomendación de su suplementación [93].

## Deficiencia de vitamina D

Por muchos años la deficiencia de vitamina D<sub>3</sub> fue definida como la concentración sérica de 25-hidroxivitamina D<sub>3</sub> asociada con raquitismo ( $< 8-10$  ng/mL). Sin embargo, Chapuy y colaboradores [94] enfocaron de manera diferente la deficiencia de vitamina D<sub>3</sub>, puesto que la basaron en la relación inversamente proporcional que existe entre los niveles de 25-hidroxivitamina D<sub>3</sub> y las concentraciones séricas de PTH. Es decir, los niveles de 25-hidroxivitamina D<sub>3</sub> son inadecuados mientras se acompañan de elevación compensatoria de la PTH.

Con esta caracterización se llegó a la conclusión de que el estatus óptimo de vitamina D era mucho más alto que lo que se consideraba inicialmente y se introdujo el nuevo término de "insuficiencia de vitamina D" para describir aquellos individuos con concentraciones séricas de 25-hidroxivitamina D<sub>3</sub> que son mayores a los que definen deficiencia (por ejemplo, los que se correlacionan con el riesgo de raquitismo), pero que todavía son menores que los niveles óptimos [19].

Aunque existen diferentes puntos de corte sobre los niveles séricos de 25-hidroxivitamina D<sub>3</sub>, la mayoría de los autores coinciden en que valores inferiores a 20 ng/mL (50 nmol/L) corresponden a deficiencia. Los niveles entre 20 y 30 ng/mL (50 a 75 nmol/L) se consideran insuficiencia, y los niveles óptimos son aquellos que están por encima de 30 ng/mL (75 nmol/L). Las concentraciones de 25-hidroxivitamina D<sub>3</sub> se relacionan de manera inversa con los niveles de PTH, de tal manera que cuando se alcanzan valores de 30 a 40 ng/mL, la PTH



comienza a descender hasta llegar al nadir. Adicionalmente, el transporte de calcio intestinal incrementa en 45% a 65% cuando se incrementan los niveles desde 20 ng/mL hasta 32 ng/mL. Por lo tanto, se considera que los niveles de insuficiencia van de 20 a 30 ng/mL y los adecuados son aquellos mayores a 30 ng/mL hasta los límites de intoxicación, que se consideran por encima de 150 ng/mL [25].

Para la definición de deficiencia de vitamina D<sub>3</sub> se utiliza la medición de la 25-hidroxivitamina D<sub>3</sub>, que responde por los depósitos y estado de suplencia. La medición de 1,25-dihidroxivitamina D<sub>3</sub> no da información útil del estado de suficiencia en la circulación de un individuo, puesto que en la deficiencia de vitamina D se genera elevación de la PTH con aumento de la 1α-hidroxilasa que promueve la conversión de 25-hidroxivitamina D<sub>3</sub> a 1,25-dihidroxivitamina D<sub>3</sub>. Como la 25-hidroxivitamina D<sub>3</sub> es mucho más alta que la 1,25-dihidroxivitamina D<sub>3</sub> (ng/mL versus pg/mL), dada la conversión aumentada inducida por la PTH elevada, la 1,25-dihidroxivitamina D<sub>3</sub> podría ser normal aun en el escenario de la deficiencia de vitamina D [95].

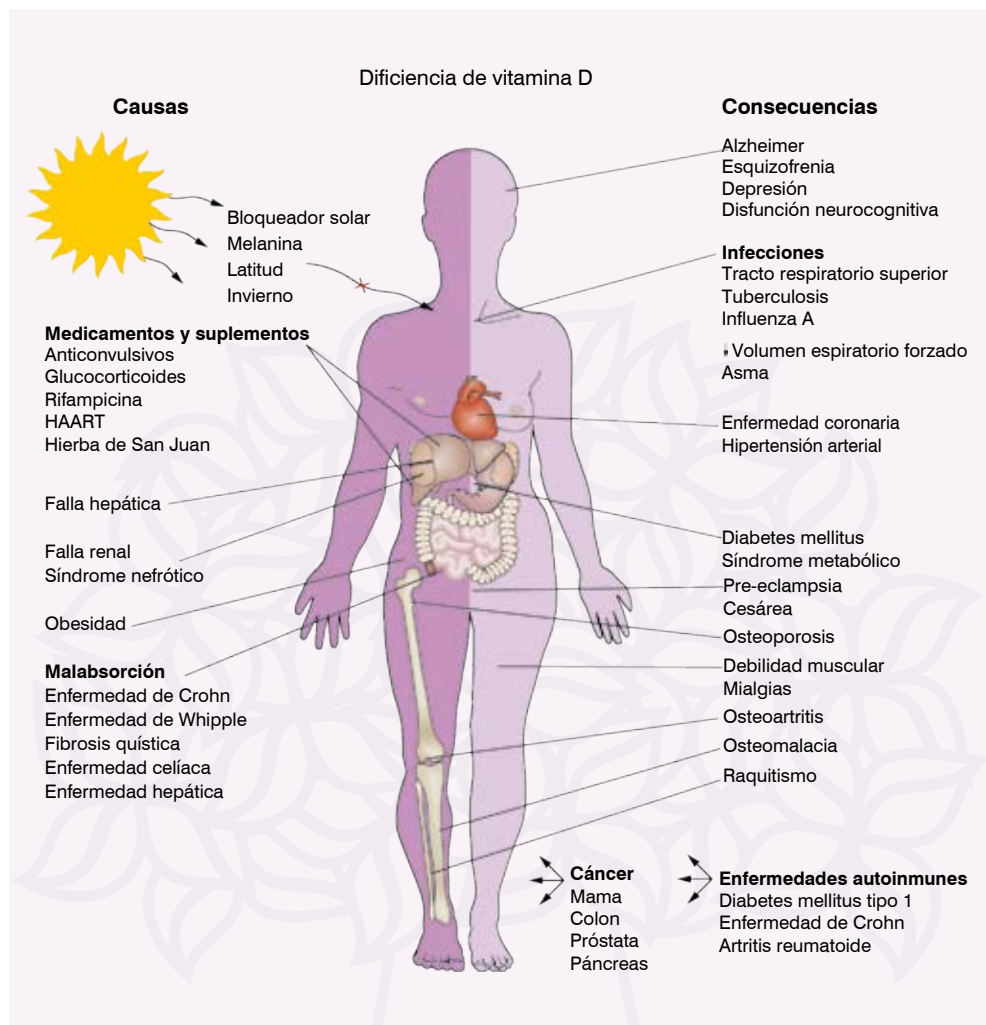
Es importante tener en consideración que los términos “deficiencia” o “insuficiencia” no necesariamente connotan una enfermedad clínicamente manifiesta, como ocurre por ejemplo con la deficiencia de vitamina C que conduce a escorbuto. En el caso de la vitamina D, estos estados de deficiencia e insuficiencia, aunque no estén clínicamente expresados, de todas maneras implican un riesgo mayor de ciertos resultados a largo plazo, como se explica con las múltiples asociaciones que se han demostrado entre esta deficiencia y las enfermedades crónicas [96]. En la **tabla 3** y en la **figura 11** se presentan las múltiples causas y consecuencias que produce la deficiencia de vitamina D.

**Tabla 3. Causas de deficiencia de vitamina D [25]**

Causa	Efecto
<b>Reducción de síntesis de vitamina D<sub>3</sub> en la piel</b>	
Uso de pantallas solares: interferencia con la absorción de los rayos UVB	Reduce la síntesis de vitamina D <sub>3</sub> (FPS 8 en 92,5%; FPS 15 en 98-99%)
Pigmentación de la piel: absorción de la radiación UVB por la melanina	<ul style="list-style-type: none"> <li>Reduce la síntesis de vitamina D<sub>3</sub> hasta en 99%</li> <li>Las personas con tipo de piel 5/6 (piel oscura) requieren 10 veces más exposición solar para producir las mismas cantidades de vitamina D<sub>3</sub> que las personas blancas con piel tipo 2/3</li> </ul>
Edad: reducción del 7-dehidrocolesterol en la piel	Reduce progresivamente la síntesis de vitamina D <sub>3</sub> hasta en 75% a los 70 años
Estación, latitud y hora del día: el número de fotones de UVB que alcanzan la Tierra depende del ángulo en el cenit de los rayos solares (mientras más oblicuos, menos fotones llegan)	<ul style="list-style-type: none"> <li>A mayor latitud (&gt;35°) los rayos solares llegan más oblicuos y tienen que atravesar una mayor capa de ozono, y por ende llegarían con menor disponibilidad</li> <li>En los meses de invierno, para las zonas por encima de 37° latitud norte, los fotones UVB que alcanzan la atmósfera disminuyen hasta en 80%</li> <li>La exposición más óptima a los fotones UVB se presenta entre las 10:00 a.m. y las 3:00 p.m.</li> </ul>
<b>Disminución de la biodisponibilidad</b>	
Mala-absorción: reducción de la absorción de la grasa (fibrosis quística, enfermedad celíaca, enfermedad de Whipple, enfermedad de Crohn, bypass gástrico o uso de medicamentos que reducen la absorción del colesterol)	Deterioro de la capacidad corporal para absorber la vitamina D
Obesidad: secuestro de la vitamina D en la grasa corporal	Reduce la biodisponibilidad de la vitamina D
<b>Incremento del catabolismo</b>	
Anticonvulsivantes, glucocorticoides, terapia HAART	Activan la degradación de la 25-hidroxivitamina D <sub>3</sub> y la 1,25-dihidroxivitamina D <sub>3</sub> por conversión a su forma inactiva que es el ácido calcitroico

<b>Lactancia materna</b>	
Contenido pobre de vitamina D en la leche humana. Empeora si la madre tiene deficiencia de vitamina D	Incrementa el riesgo en niños alimentados exclusivamente con leche materna (predominantemente si son hijos de madres deficientes y si tienen piel oscura)
<b>Disminución de la síntesis de 25-hidroxivitamina D<sub>3</sub> por falla hepática</b>	
Disfunción leve a moderada	Causa mala-absorción de la vitamina D, pero la producción de 25-hidroxivitamina D <sub>3</sub> es posible
Disfunción del 90% o más	Incapacidad para producir suficiente 25-hidroxivitamina D <sub>3</sub>
<b>Pérdida urinaria de 25-hidroxivitamina D<sub>3</sub> incrementada</b>	
Síndrome nefrótico: pérdida de la 25-hidroxivitamina D <sub>3</sub> unida a la DBP por la orina	Pérdida sustancial de 25-hidroxivitamina D <sub>3</sub>
<b>Disminución de la síntesis de 1,25-dihidroxivitamina D<sub>3</sub> por enfermedad renal crónica</b>	
Estadios 2 y 3	
La hiperfosfatemia incrementa el FGF-23, el cual disminuye la actividad de la 1 $\alpha$ -hidroxilasa	Causa disminución de la excreción fraccional de fósforo y disminución de los niveles séricos de 1,25-dihidroxivitamina D <sub>3</sub>
Estadios 4 y 5	
Incapacidad para producir cantidades adecuadas de 1,25-dihidroxivitamina D <sub>3</sub>	Causa hipocalcemia, hiperparatiroidismo secundario y enfermedad ósea de origen renal
<b>Causas hereditarias de raquitismo</b>	
Raquitismo por pseudodeficiencia de vitamina D (raquitismo dependiente de vitamina D tipo 1): por mutaciones en el gen de la enzima 1 $\alpha$ -hidroxilasa	Generan reducción o ausencia de síntesis de 1,25-dihidroxivitamina D <sub>3</sub>
Raquitismo resistente a vitamina D (raquitismo dependiente de vitamina D tipo 2): por mutaciones en el gen del receptor de la vitamina D	Producen resistencia parcial o completa a la 1,25-dihidroxivitamina D <sub>3</sub> , resultando en niveles elevados de este metabolito
Raquitismo dependiente de vitamina D tipo 3: por sobreproducción de proteínas de unión a los elementos de respuesta a hormona	Impide la acción de la 1,25-dihidroxivitamina D <sub>3</sub> en el control de la transcripción, causando resistencia en las células blanco y niveles elevados de 1,25-dihidroxivitamina D <sub>3</sub>
Raquitismo hipofosfatémico autosómico dominante: por mutaciones en el gen del FGF-23 que evitan o reducen su fragmentación.	Causan fosfatemia, disminución de la absorción intestinal del fósforo, hipofosfatemia y disminución de la actividad de la 1 $\alpha$ -hidroxilasa, resultando en niveles bajos-normales de calcio y niveles bajos de 1,25-dihidroxivitamina D <sub>3</sub>
Raquitismo hipofosfatémico ligado al X: por mutaciones del gen PHEX que producen niveles elevados de FGF-23	Causan fosfatemia, disminución de la absorción intestinal del fósforo, hipofosfatemia y disminución de la actividad de la 1 $\alpha$ -hidroxilasa, resultando en niveles bajos-normales de calcio y niveles bajos de 1,25-dihidroxivitamina D <sub>3</sub>
<b>Trastornos adquiridos</b>	
Osteomalacia inducida por tumor: secreción tumoral de FGF-23 y posiblemente de otras fosfatoinas	Causa fosfatemia, disminución de la absorción intestinal del fósforo, hipofosfatemia y disminución de la actividad de la 1 $\alpha$ -hidroxilasa, resultando en niveles bajos-normales de calcio y niveles bajos de 1,25-dihidroxivitamina D <sub>3</sub>
Hiperparatiroidismo primario: incrementa los niveles de PTH, causando aumento del metabolismo de la 25-hidroxivitamina D <sub>3</sub> a 1,25-dihidroxivitamina D <sub>3</sub>	Disminuye los niveles de 25-hidroxivitamina D <sub>3</sub> e incrementa los niveles de 1,25-dihidroxivitamina D <sub>3</sub> , que pueden estar normales-altos o elevados.
Enfermedades granulomatosas, sarcoidosis, tuberculosis, y otras condiciones, incluyendo algunos linfomas: por conversión de 25-hidroxivitamina D <sub>3</sub> a 1,25-dihidroxivitamina D <sub>3</sub> por parte de los macrófagos	Disminución de los niveles de 25-hidroxivitamina D <sub>3</sub> e incremento de los niveles de 1,25-dihidroxivitamina D <sub>3</sub>
Hipertiroidismo: aumenta el metabolismo de la 25-hidroxivitamina D <sub>3</sub>	Reduce los niveles de 25-hidroxivitamina D <sub>3</sub>

Convenciones: UVB: rayos ultravioleta B; FPS: factor de protección solar; HAART: terapia antirretroviral de gran actividad; FGF-23: factor de crecimiento fibroblástico-23.



**Figura 11.** Principales causas de deficiencia de vitamina D y consecuencias potenciales en el estado de salud. Tomado y modificado de **Holick MF.** Vitamin D deficiency in 2010: health benefits of vitamin D and sunlight: a D-bate. *Nat Rev Endocrinol* 2011; 7: 73-75.

## Efecto de la deficiencia de vitamina D en el metabolismo óseo del calcio y del fósforo

Cuando hay suficientes cantidades de vitamina D, la absorción intestinal del calcio es de aproximadamente 30% y puede llegar a ser de 60% a 80% durante períodos de crecimiento activo. En el estado de deficiencia de vitamina D, la absorción intestinal de calcio es solo de 10% al 15% y hay una disminución en la reabsorción máxima total de fósforo. Los bajos niveles de calcio estimulan la secreción de PTH, la cual aumenta la reabsorción renal de calcio e incrementa la actividad de la  $1\alpha$ -hidroxilasa para incrementar la producción de  $1,25$ -dihidroxitamina  $D_3$ ; además, la PTH aumentada incrementa las pérdidas urinarias de fósforo. Estos efectos se relacionan con menor mineralización de la matriz ósea y por ende con consecuencias como el raquitismo y la osteomalacia. Adicionalmente, la hipofosfatemia conduce a una falla en la apoptosis de los condrocitos hipertróficos con “balonamiento” celular y desorganización estructural de la placa de crecimiento [97].

Todo lo anterior caracteriza al raquitismo por deficiencia de vitamina D, en el que por definición hay una falla de la mineralización del hueso y del cartílago en la placa de crecimiento. Esta condición es prevenible con adecuada ingesta nutricional de vitamina D. Sin embargo, los casos de raquitismo en niños atribuibles a inadecuada ingesta de vitamina D y baja exposición solar se siguen reportando, particularmente en niños con lactancia materna exclusiva y piel oscura [98].

Las manifestaciones clínicas del raquitismo por deficiencia de vitamina D comprenden principalmente dolores óseos, ensanchamiento metafisiario, principalmente en muñecas y tobillos, genu varu o valgo, prominencia de las uniones osteocondrales (rosario raquítrico), retraso en el cierre de las fontanelas, craneotabes, frente prominente, talla baja, retraso en la erupción dental y en la calidad del esmalte dental, y mayor susceptibilidad a infecciones [98]. La evolución bioquímica y radiológica de los diferentes estadios de deficiencia de vitamina D se presenta en la **tabla 4**. La clasificación de la deficiencia, según los hallazgos bioquímicos, se muestra en la **tabla 5**.

**Tabla 4. Manifestaciones bioquímicas de los diferentes estadios de la deficiencia de vitamina D [98]**

Deficiencia de vitamina D	Calcio	Fósforo	Fosfatasa alcalinas	PTH	25-hidroxi-vitamina D <sub>3</sub>	1,25-dihidroxi-vitamina D <sub>3</sub>	Cambios radiográficos
Temprana	N/↓	N/↓	↑	↑	↓	N	Osteopenia
Moderada	N/↓	↓	↑↑	↑↑	↓↓	↑	Cambios raquítricos +
Severa	↓↓	↓↓	↑↑↑	↑↑↑	↓↓↓	↑/N/↓	Cambios raquítricos ++

**Tabla 5. Definiciones de estatus de vitamina D basadas en los niveles de 25-hidroxivitamina D<sub>3</sub> [99]**

Estatus de vitamina D	Niveles de 25-hidroxi-vitamina D <sub>3</sub>	Asociación clínica y bioquímica
Deficiencia severa	0-10 ng/mL*	Raquitismo, osteomalacia, hiperparatiroidismo severo, mala-absorción de calcio
Deficiencia	10-20 ng/mL	PTH elevada, absorción intestinal de calcio reducida, densidad mineral ósea reducida
Insuficiencia	20-30 ng/mL	Niveles bajos de 25-hidroxivitamina D <sub>3</sub> , ligero aumento de PTH
Adecuado	40-80 ng/mL	Ningún disturbio en las funciones dependientes de vitamina D
Tóxico	> 150 ng/mL	Hipercalcemia

\* Para convertir ng/mL a nmol/L, se debe multiplicar por 2,5

Los principales hallazgos radiológicos del raquitismo por deficiencia de vitamina D incluyen osteopenia, adelgazamiento cortical de los huesos largos, fracturas patológicas, ensanchamiento y desgaste metafisiario que puede evolucionar a deformidad en copa y desflecamiento de las metafisis [97].

Por otra parte, la osteomalacia, definida como la falla de mineralización del osteoide orgánico en huesos que ya no están en crecimiento (adultos), también puede producirse por deficiencia de vitamina D, y al igual que el raquitismo se asocia a dolor óseo y a cambios bioquímicos tales como elevación de las fosfatas alcalinas y de la PTH, con niveles bajos de calcio, fósforo y 25-hidroxivitamina D<sub>3</sub> [100].

## Fuentes de vitamina D

Las fuentes dietarias de vitamina D comprenden básicamente el pescado y los lácteos fortificados. El método para cocinarlos puede tener efectos en el contenido de vitamina D. Por ejemplo, en el pescado frito se reduce en 50% el contenido de vitamina D, mientras que en el pescado cocido se conserva la cantidad inicial [98]. En la **tabla 6** se enuncian las principales fuentes de vitamina D.

**Tabla 6. Fuentes naturales de vitamina D (1 UI = 25 ng) [25, 95]**

Fuente	Contenido de vitamina D
<b>Fuentes naturales</b>	
Salmón	
Fresco (silvestre/recién pescado) (100 g)	600-1.000 UI vitamina D <sub>3</sub>
Fresco (de cría por piscicultura) (100 g)	100-250 UI vitamina D <sub>3</sub> o D <sub>2</sub>
Enlatado (100 g)	300-600 UI vitamina D <sub>3</sub>
Sardinias (enlatadas) (100 g)	300 UI vitamina D <sub>3</sub>
Atún (enlatado) (100 g)	230 UI vitamina D <sub>3</sub>
Aceite de hígado de bacalao (5 mL)	400-1.000 UI vitamina D <sub>3</sub>
Yema de huevo	20 UI vitamina D <sub>3</sub> o D <sub>2</sub>
Champiñones frescos (100 g)	100 UI vitamina D <sub>2</sub>
Champiñones secos al sol	1.600 UI vitamina D <sub>2</sub>
Exposición al sol (radiación UVB): 0,5 dosis de eritema mínimo*	3.000 UI vitamina D <sub>3</sub>
<b>Alimentos fortificados</b>	
Leche fortificada (8 oz) (240 mL)	100 UI vitamina D <sub>3</sub>
Leche de fórmula infantil (8 oz) (240 mL)	100 UI vitamina D <sub>3</sub>
Jugo de naranja fortificado (8 oz) (240 mL)	100 UI vitamina D <sub>3</sub>
Yogurt fortificado (8 oz) (240 mL)	100 UI vitamina D <sub>3</sub>
Cereales fortificados (porción)	100 UI vitamina D <sub>3</sub>
<b>Suplementos vitamínicos</b>	
Múltiples presentaciones y marcas	Debe evaluarse si contienen vitamina D <sub>2</sub> o D <sub>3</sub> y sus cantidades
* Se absorben aproximadamente 0,5 dosis de eritema mínimo (MED) de radiación ultravioleta B después de 5 a 10 minutos de exposición de brazos y piernas a la luz solar directa (dependiendo del tiempo del día, estación, latitud y tipo de piel)	

## Exposición solar y producción de vitamina D

La exposición al sol es la mejor estrategia para obtener cantidades adecuadas de vitamina D<sub>3</sub> endógena que se almacena en el tejido graso y queda como depósito para los momentos donde hay menor exposición solar, como ocurre en el invierno, en los países que tienen estaciones. En cuanto a la duración de la exposición, se plantea que una opción adecuada es exponer brazos y piernas por 5 a 30 minutos (dependiendo del día, estación, latitud y pigmentación de la piel), entre las 10:00 a.m. y las 3:00 p.m. dos veces por semana [25]. Es tan potente la producción endógena de vitamina D<sub>3</sub> con el estímulo de la radiación UVB, que la exposición a una dosis de eritema mínimo mientras se usa un traje de baño es equivalente a ingerir 20.000 UI de vitamina D<sub>2</sub> [25].



Dentro de los factores que afectan negativamente la producción endógena de vitamina D<sub>3</sub> inducida por radiación UVB, y que por ende son indicación de aumentar el tiempo de exposición solar, se incluyen la piel oscura, mayor ángulo en el cenit de los rayos solares (mayor latitud), mayor capa de ozono, polución, nubosidad, menor altitud, acortamiento de la duración del día solar en invierno, menor superficie de piel expuesta, uso de protectores solares y mayor edad [101]. En el caso de las personas con piel oscura, éstas requieren una exposición 5 a 10 veces más prolongada que aquellas con piel clara, para poder sintetizar las mismas concentraciones de vitamina D<sub>3</sub> endógena.

## Recomendaciones sobre la ingesta dietaria adecuada de vitamina D

Las cantidades promedio de vitamina D que las personas deben ingerir dependen de la edad, debido a sus múltiples funciones en el organismo.

### Niños de 0 a 6 meses

*In utero* el feto es completamente dependiente de la vitamina D materna. Dado que la vida media de la 25-hidroxivitamina D<sub>3</sub> es de 2 a 3 semanas, luego del nacimiento el niño puede tener niveles adecuados hasta 8 semanas después [95, 98]. Aunque la leche humana es la mejor fuente de nutrición para los lactantes a término, su contenido de vitamina D es insuficiente para reunir la ingesta recomendada. Incluso en una madre con adecuado estado de suficiencia de vitamina D, la leche materna contiene aproximadamente 22 UI/L (15 a 50 UI/L) [98].

Existe una gran proporción de mujeres embarazadas que son deficientes o insuficientes en sus depósitos de vitamina D [95]. Para mayor preocupación, hay estudios como el de Lee y colaboradores [102] que muestran que a pesar de ingerir 600 UI y dos vasos de leche al día, los niveles pueden estar aún por debajo de 20 ng/mL. Como se mencionó, la leche humana y además, la leche de vaca no fortificada, contienen poca cantidad de vitamina D. Entonces, los niños alimentados exclusivamente con leche materna son propensos a desarrollar deficiencia de vitamina D si la exposición solar es inadecuada. La leche materna, incluyendo el calostro, contiene en promedio 22 UI/L (15 a 50 UI/L) de vitamina D. Existe una relación directa entre la ingesta de vitamina D y el contenido de esta vitamina en la leche materna. Aun si la madre consumiera 600 a 700 UI/día, el contenido se incrementaría solo hasta máximo 136 UI/L, por lo que los expertos recomiendan que idealmente las mujeres lactando deberían suplementarse con 1.000 a 2.000 UI/día [95]. Se ha descrito que con un mínimo de 100 IU/día se puede reducir el riesgo de raquitismo en niños. Sin embargo, si la exposición solar no es adecuada, se requiere mucho más. Por todo lo anterior, la Academia Americana de Pediatría [98] recomienda que la suplementación con vitamina D debe hacerse en todos los lactantes con alimentación materna exclusiva o en aquellos que consumen leche de fórmula en cantidad menor a 1 L/día (las fórmulas traen generalmente 400 UI/L), más aún si tienen inadecuada exposición solar o si tienen piel oscura que limite la adecuada acción de la radiación UVB. La Academia Americana de Pediatría [98] y la Sociedad Pediátrica Canadiense [103] recomiendan ingesta de mínimo 400 UI/día para maximizar la salud ósea en lactantes menores. Las nuevas recomendaciones del Instituto de Medicina de Estados Unidos ya se ajustaron también a esta recomendación de 400 UI/día (0 a 6 y de <12 meses, con suplementación máxima permitida de 1.000 UI/día y 1.500 UI/día, respectivamente). Las recomendaciones del Instituto de Medicina de Estados Unidos según los grupos de edad, serían así:

Los niños con historia de asma persistente leve a moderada, acompañada de insuficiencia de vitamina D, tienen un mayor riesgo de hospitalización que los niños con niveles normales de 25-hidroxivitamina D<sub>3</sub>.

## Lactantes de 6 a 12 meses

Al igual que en el grupo de 0 a 6 meses, las recomendaciones del Instituto de Medicina de Estados Unidos establecen que estos pacientes deben recibir mínimo 400 UI/día de vitamina D<sub>3</sub> (dosis máxima 1.000 UI/día). En ausencia de síntesis de vitamina D<sub>3</sub> mediada por exposición solar, se requieren aproximadamente 200 UI/día para mantener los niveles de 25-hidroxitamina D<sub>3</sub> en 11 ng/mL. Por lo tanto, lo mínimo ideal es que se reciban 400 UI/día (para mejorar proporcionalmente los niveles séricos), tal como lo recomiendan el Instituto de Medicina de Estados Unidos [52], la Academia Americana de Pediatría [98] y la Sociedad Pediátrica Canadiense [95, 103].

## Niños de 1 a 8 años

Los niños en esta edad usualmente podrían obtener la mayor parte de su vitamina D a partir de la exposición solar. Sin embargo, si no tienen una adecuada exposición, deberían suplementarse. Por lo tanto, el Instituto de Medicina de Estados Unidos recomienda aportar mínimo 600 UI/día (máximo 2.500 UI/día de 1 a 3 años, y 3.000 UI/día de 4 a 8 años) [52].

## Niños de 9 a 18 años

En este grupo de edad se presenta un brote de crecimiento que conlleva a un aumento en los requerimientos de calcio y fósforo para maximizar la mineralización esquelética. Durante la pubertad estos mayores requerimientos se

Los suplementos con vitamina D reducen el riesgo relativo de influenza A en un 42%, y en un 93% de una crisis asmática en los niños entre 6 y 15 años, al compararse con placebo.

compensan por incremento en el metabolismo de 25-hidroxitamina D<sub>3</sub> a 1,25-dihidroxitamina D<sub>3</sub> y a su vez, esta última aumenta la eficiencia del intestino para absorber el calcio y el fósforo de la dieta y satisfacer las mayores demandas durante esta fase de crecimiento rápido. La 1,25-dihidroxitamina D<sub>3</sub> circula en el suero a concentraciones que son aproximadamente el 0,1% de las concentraciones de su prohormona 25-hidroxitamina D<sub>3</sub>, así que logra compensarse este mayor requerimiento a través del incremento en la conversión [95]. En consideración a esto, las recomendaciones sobre requerimientos serían también de mínimo 600 UI/día (máximo 4.000 UI/día), según el Instituto de Medicina de Estados Unidos [52].

## Adultos

Para los individuos de 19 a 70 años se plantea que los requerimientos también son de 600 UI/día y para los >70 años, son de mínimo 800 UI/día (máximo 4.000 UI/día), en búsqueda de reducir el riesgo de fracturas [52, 95].

Lo anteriormente expuesto es lo que está recomendado por estas diferentes asociaciones. Sin embargo, vale la pena resaltar que las recomendaciones del Instituto de Medicina de Estados Unidos de 2010 [52] se hicieron con la meta de alcanzar niveles de 25-hidroxitamina D<sub>3</sub> de 20 ng/mL. Esto ha sido bastante controvertido por expertos en el tema en vista de la clasificación que define a los valores de 25-hidroxitamina D<sub>3</sub> entre 20 a 30 ng/mL como insuficiencia [104,105]. Por lo tanto, estos expertos refieren que lo ideal es que las metas se fundamenten en niveles de 25-hidroxitamina D<sub>3</sub> de 30 ng/mL y que por lo tanto estas recomendaciones de requerimientos diarios deberían ser superiores [104].

En este sentido, Holick [25] propone que se tengan en cuenta las siguientes consideraciones para prevenir la deficiencia de vitamina D. El uso de 400 a 1.000 UI/día en lactantes y niños podría ser adecuado (inclusive 2.000 UI/día puede ser seguro). En mujeres embarazadas

das y lactando, se podría suplementar con 1.000 a 2.000 UI/día. En adultos con inadecuada exposición solar u otros factores de riesgo para deficiencia, se pueden usar de 800 a 2.000 UI/día [25]. Para complementar esta información y ver el manejo de la deficiencia severa se sugiere remitirse a las referencias 25 y 95.

## Vitamina D<sub>3</sub> versus vitamina D<sub>2</sub>

Hasta hace poco tiempo se consideraba que las dos formas de vitamina D (D<sub>2</sub> o ergocalciferol, y D<sub>3</sub> o colecalciferol) eran intercambiables y equivalentes. De hecho, se había mostrado que podrían darse de manera similar como suplencia sin tener diferencias en la inducción de los niveles de 25-hidroxivitamina D<sub>3</sub> [106]. Sin embargo, se han publicado estudios que al medir 25-hidroxivitamina D<sub>3</sub> como indicador del estado funcional de la vitamina D, han sugerido que la vitamina D<sub>2</sub> (ergocalciferol) es menos potente, unidad por unidad, que la vitamina D<sub>3</sub> (colecalciferol) [107-110]. Específicamente, en el estudio de Heany y colaboradores, al tratar individuos sanos con vitamina D<sub>2</sub> y D<sub>3</sub>, se encontró que la vitamina D<sub>3</sub> es 83% más eficaz en aumentar y mantener los niveles de 25-hidroxivitamina D<sub>3</sub>; además, produce depósitos corporales dos a tres veces mayores que los que induce la vitamina D<sub>2</sub> [111].

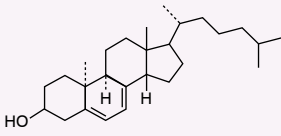
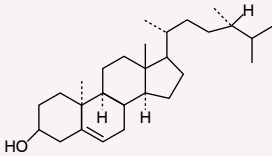
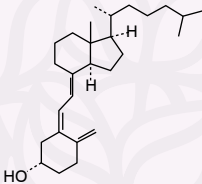
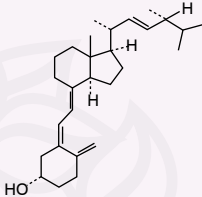
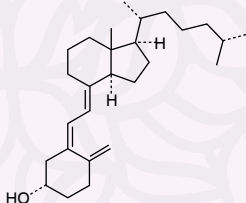
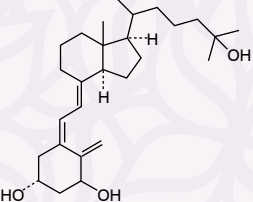
En cuanto al metabolismo, ambas formas se hidroxilan en el hígado con igual eficiencia; sin embargo, la vitamina D<sub>2</sub> parece regular a la alta la 24-hidroxilasa, llevando a un incremento de la degradación metabólica, tanto de la vitamina D<sub>2</sub> administrada, como de la D<sub>3</sub> endógena [96, 107].

Por otra parte, la vitamina D<sub>3</sub> tiene mayor afinidad por la DBP y el receptor VDR, lo cual la hace más efectiva; además, su tiempo de vida media es mayor, puesto que no se degrada directamente por parte de la 24-hidroxilasa, como sí ocurre con la D<sub>2</sub> [107]. En consideración a lo anterior, aunque es posible tratar pacientes con vitamina D<sub>2</sub>, realmente esta forma no tiene ventajas sobre la otra y además todos los estudios que muestran sus beneficios se han realizado principalmente con vitamina D<sub>3</sub>. En este mismo sentido, Heany y colaboradores proponen que la vitamina D<sub>3</sub>, debido a su mayor potencia y menor costo, debería ser la opción de tratamiento preferida para corregir la deficiencia de vitamina D [111]. En la **figura 12** se presenta un esquema con las similitudes y diferencias entre la vitamina D<sub>3</sub> y la vitamina D<sub>2</sub>, y entre la vitamina D<sub>3</sub> y la 1,25-dihidroxivitamina D<sub>3</sub>.

## Indicaciones de la determinación de 25-hidroxivitamina D<sub>3</sub>

Aún no se ha definido que se deba hacer medición de 25-hidroxivitamina D<sub>3</sub> a manera de tamiz en toda la población, puesto que todavía faltan estudios de costo-efectividad comparando el costo de la prueba versus la prevención de múltiples enfermedades crónicas si se detecta a tiempo su deficiencia. Mientras se logra llegar a conclusiones en torno a esto, se recomienda que se haga medición de 25-hidroxivitamina D<sub>3</sub> en aquellos individuos con alto riesgo de deficiencia de vitamina D y en aquellos en quienes se podría esperar una pronta respuesta musculoesquelética ante la optimización del estado de la vitamina D. Tales grupos incluyen pacientes con osteoporosis, antecedentes de caídas o alto riesgo de caídas, pacientes con mala-absorción intestinal (por ejemplo, fibrosis quística, enfermedad celíaca, enteritis por radiación, cirugía bariátrica), pacientes institucionalizados e individuos con enfermedad hepática o con antecedente de consumo de medicamentos que alteran el estado de vitamina D, como ciertos anticonvulsivantes [95].

De la misma manera, la Academia Americana de Pediatría recomienda que se haga medición de niveles de 25-hidroxivitamina D<sub>3</sub> en los siguientes casos: 1) niños con manifestacio-

	Vitamina D <sub>3</sub>	versus	Vitamina D <sub>2</sub>
<b>Precursor</b>	7-dehidrocolesterol		Ergosterol
			
<b>Producción en humanos</b>	Piel por UVB		No!!
			
<b>Actividad en humanos</b>	Completa		Solo 1/3 de la D <sub>3</sub>
		versus	
	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Biológicamente inactiva</li> <li>▪ No se une al receptor VDR</li> <li>▪ Sustancia nutritiva</li> </ul>		<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Hormona esteroide</li> <li>▪ Actúa a través del receptor VDR</li> </ul>

**Figura 12.** Similitudes y diferencias estructurales y biológicas entre la vitamina D<sub>3</sub> y la vitamina D<sub>2</sub>, y entre la vitamina D<sub>3</sub> y la 1,25-dihidroxitamina D<sub>3</sub>. Tomado y adaptado de **Norman AW.** Am J Clin Nutr 2008; 88: 491S-499S.

nes como retraso en el crecimiento, en el desarrollo motor o irritabilidad inusual; 2) niños de piel oscura que viven en latitudes mayores (>35°); 3) niños en tratamiento con anticonvulsivantes o glucocorticoides; y, 4) niños con enfermedades crónicas asociadas a mala-absorción, tales como fibrosis quística y enfermedad inflamatoria intestinal. Además, debe estudiarse en niños con fracturas y baja densidad mineral ósea [98].

## Conclusión

En conclusión, la deficiencia de vitamina D es una situación más frecuente de lo que se piensa, y por ende debe buscarse, prevenirse e intervenir de manera prioritaria, con el fin de evitar todas las complicaciones que se le asocian, tanto tempranas como tardías. Los múltiples efectos pleiotrópicos de la vitamina D, la convierten en una prehormona fundamental para muchos procesos fisiológicos. Por lo tanto, su deficiencia se constituye en un factor de riesgo para diversas enfermedades que aportan una alta carga de morbilidad, lo cual justifica que se deban dirigir esfuerzos hacia su estudio e intervención.

## Bibliografía

1. **Plum L, DeLuca H.** The Functional Metabolism and Molecular Biology of Vitamin D Action. *Clinical Reviews in Bone and Mineral Metabolism* 2009; 7: 20-41.
2. **Plum LA, DeLuca HF.** Vitamin D, disease and therapeutic opportunities. *Nat Rev Drug Discov* 2010; 9: 941-955.
3. **Norman AW.** From vitamin D to hormone D: fundamentals of the vitamin D endocrine system essential for good health. *Am J Clin Nutr* 2008; 88: 491S-499S.
4. **Verstuyf A, Carmeliet G, Bouillon R, Mathieu C.** Vitamin D: a pleiotropic hormone. *Kidney Int* 2010; 78: 140-145.
5. **Holick MF.** Vitamin D: extraskelletal health. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2010; 39: 381-400.
6. **Forrest KY, Stuhldreher WL.** Prevalence and correlates of vitamin D deficiency in US adults. *Nutr Res* 2011; 31: 48-54.
7. **Kumar J, Muntner P, Kaskel FJ, Hailpern SM, Melamed ML.** Prevalence and associations of 25-hydroxyvitamin D deficiency in US children: NHANES 2001-2004. *Pediatrics* 2009; 124: e362-370.
8. **Thacher TD, Fischer PR, Strand MA, Pettifor JM.** Nutritional rickets around the world: causes and future directions. *Ann Trop Paediatr* 2006; 26: 1-16.
9. **Christakos S, Ajibade DV, Dhawan P, Fechner AJ, Mady LJ.** Vitamin D: metabolism. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2010; 39: 243-253, table of contents.
10. **Holick MF, Chen TC.** Vitamin D deficiency: a worldwide problem with health consequences. *Am J Clin Nutr* 2008; 87: 1080S-1086S.
11. **Adams JS, Hewison M.** Update in vitamin D. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95: 471-478.
12. **Dusso AS, Brown AJ, Slatopolsky E.** Vitamin D. *Am J Physiol Renal Physiol* 2005; 289: F8-28.
13. **Holick MF.** Vitamin D: importance in the prevention of cancers, type 1 diabetes, heart disease, and osteoporosis. *Am J Clin Nutr* 2004; 79: 362-371.
14. **Reichrath J, Lehmann B, Carlberg C, Varani J, Zouboulis CC.** Vitamins as hormones. *Horm Metab Res* 2007; 39: 71-84.
15. **Kochupillai N.** The physiology of vitamin D : current concepts. *Indian J Med Res* 2008; 127: 256-262.
16. **Morris HA, Anderson PH.** Autocrine and paracrine actions of vitamin d. *Clin Biochem Rev* 2010; 31: 129-138.
17. **St-Arnaud R.** The direct role of vitamin D on bone homeostasis. *Arch Biochem Biophys* 2008; 473: 225-230.
18. **Renkema KY, Alexander RT, Bindels RJ, Hoenderop JG.** Calcium and phosphate homeostasis: concerted interplay of new regulators. *Ann Med* 2008; 40: 82-91.
19. **Chun RF, Adams JS, Hewison M.** Back to the future: a new look at 'old' vitamin D. *J Endocrinol* 2008; 198: 261-269.
20. **Verhave G, Siegert CE.** Role of vitamin D in cardiovascular disease. *Neth J Med* 2010; 68: 113-118.
21. **Pike JW, Meyer MB.** The vitamin D receptor: new paradigms for the regulation of gene expression by 1,25-dihydroxyvitamin D(3). *Endocrinol Metab Clin North Am* 2010; 39: 255-269, table of contents.
22. **Mizwicki MT, Norman AW.** The vitamin D sterol-vitamin D receptor ensemble model offers unique insights into both genomic and rapid-response signaling. *Sci Signal* 2009; 2: re4.
23. **Nemere I, Yoshimoto Y, Norman AW.** Calcium transport in perfused duodena from normal chicks: enhancement within fourteen minutes of exposure to 1,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub>. *Endocrinology* 1984; 115: 1476-1483.
24. **Norman AW.** Minireview: vitamin D receptor: new assignments for an already busy receptor. *Endocrinology* 2006; 147: 5542-5548.
25. **Holick MF.** Vitamin D deficiency. *N Engl J Med* 2007; 357: 266-281.
26. **Montecino MA, Lian JB, Stein JL, Stein GS, van Wijnen AJ, Cruzat F.** Biological and Molecular Effects of Vitamin D on Bone. In: Holick MF, ed. *Vitamin D physiology, molecular biology, and clinical applications*, 2nd Ed. Boston: Humana Press; pp. 189-209, 2010.
27. **Clarke B.** Normal bone anatomy and physiology. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008; 3 Suppl 3: S131-139.
28. **Molina-Restrepo JF, González-Naranjo LA.** Osteoporosis: enfoque clínico y de laboratorio. *Medicina & Laboratorio*; 16.
29. **Mathieu C, Gysemans C, Giulietti A, Bouillon R.** Vitamin D and diabetes. *Diabetologia* 2005; 48: 1247-1257.
30. **Holick MF.** Diabetes and the vitamin d connection. *Curr Diab Rep* 2008; 8: 393-398.
31. **Bloomgarden ZT.** The American Diabetes Association's 57th annual advanced postgraduate course: diabetes risk, vitamin D, polycystic ovary syndrome, and obstructive sleep apnea. *Diabetes Care* 2011; 34: e1-6.
32. **Greer RM, Rogers MA, Bowling FG, Buntain HM, Harris M, Leong GM, et al.** Australian children and adolescents with type 1 diabetes have low vitamin D levels. *Med J Aust* 2007; 187: 59-60.
33. **Littorin B, Blom P, Scholin A, Arnqvist HJ, Blohme G, Bolinder J, et al.** Lower levels of plasma 25-hydroxyvitamin D among young adults at diagnosis of autoimmune type 1 diabetes compared with control subjects: results from the nationwide Diabetes Incidence Study in Sweden (DISS). *Diabetologia* 2006; 49: 2847-2852.
34. **Pozzilli P, Cherubini V, Pinelli A, Valenti L, Suraci C.** IMDIAB Group. Low levels of 1,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> in patients with recent onset type 1 diabetes living in a Mediterranean country. *Diabetes* 2002; 51: A289.
35. **Mohr SB, Garland CF, Gorham ED, Garland FC.** The association between ultraviolet B irradiance, vitamin D status and incidence rates of type 1 diabetes in 51 regions worldwide. *Diabetologia* 2008; 51: 1391-1398.



36. **Zella JB, McCary LC, DeLuca HF.** Oral administration of 1,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> completely protects NOD mice from insulin-dependent diabetes mellitus. *Arch Biochem Biophys* 2003; 417: 77-80.
37. **Mathieu C, Waer M, Laureys J, Rutgeerts O, Bouillon R.** Prevention of autoimmune diabetes in NOD mice by 1,25 dihydroxyvitamin D<sub>3</sub>. *Diabetologia* 1994; 37: 552-558.
38. **Mathieu C, Laureys J, Sobis H, Vandeputte M, Waer M, Bouillon R.** 1,25-Dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> prevents insulinitis in NOD mice. *Diabetes* 1992; 41: 1491-1495.
39. **Gregori S, Giarratana N, Smioldo S, Uskokovic M, Adorini L.** A 1alpha,25-dihydroxyvitamin D(3) analog enhances regulatory T-cells and arrests autoimmune diabetes in NOD mice. *Diabetes* 2002; 51: 1367-1374.
40. **Hyponen E.** Vitamin D and increasing incidence of type 1 diabetes-evidence for an association? *Diabetes Obes Metab* 2010; 12: 737-743.
41. **Tai K, Need AG, Horowitz M, Chapman IM.** Vitamin D, glucose, insulin, and insulin sensitivity. *Nutrition* 2008; 24: 279-285.
42. **Hyponen E, Laara E, Reunanen A, Jarvelin MR, Virtanen SM.** Intake of vitamin D and risk of type 1 diabetes: a birth-cohort study. *Lancet* 2001; 358: 1500-1503.
43. **Stene LC, Joner G.** Use of cod liver oil during the first year of life is associated with lower risk of childhood-onset type 1 diabetes: a large, population-based, case-control study. *Am J Clin Nutr* 2003; 78: 1128-1134.
44. **Zipitis CS, Akobeng AK.** Vitamin D supplementation in early childhood and risk of type 1 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Arch Dis Child* 2008; 93: 512-517.
45. **Chiu KC, Chu A, Go VL, Saad MF.** Hypovitaminosis D is associated with insulin resistance and beta cell dysfunction. *Am J Clin Nutr* 2004; 79: 820-825.
46. **Ford ES, Ajani UA, McGuire LC, Liu S.** Concentrations of serum vitamin D and the metabolic syndrome among U.S. adults. *Diabetes Care* 2005; 28: 1228-1230.
47. **Borissova AM, Tankova T, Kirilov G, Dakovska L, Kovacheva R.** The effect of vitamin D<sub>3</sub> on insulin secretion and peripheral insulin sensitivity in type 2 diabetic patients. *Int J Clin Pract* 2003; 57: 258-261.
48. **Teegarden D, Donkin SS.** Vitamin D: emerging new roles in insulin sensitivity. *Nutr Res Rev* 2009; 22: 82-92.
49. **Pittas AG, Lau J, Hu FB, Dawson-Hughes B.** The role of vitamin D and calcium in type 2 diabetes. A systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 2017-2029.
50. **Takiishi T, Gysemans C, Bouillon R, Mathieu C.** Vitamin D and diabetes. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2010; 39: 419-446.
51. **Scragg R, Sowers M, Bell C.** Serum 25-hydroxyvitamin D, diabetes, and ethnicity in the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Diabetes Care* 2004; 27: 2813-2818.
52. **Ross AC, Manson JE, Abrams SA, Aloia JF, 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; 96: 53-58.
53. **Eliades M, Pittas AG.** Vitamin D and Type 2 Diabetes. In: Holick MF, ed. *Vitamin D physiology, molecular biology, and clinical applications*, 2nd edition. Boston: Humana Press. pp. 895-919, 2010.
54. **Scragg R.** Role of Vitamin D for cardiovascular health. In: Holick MF, ed. *Vitamin D physiology, molecular biology, and clinical applications*, 2nd edition. Boston: Humana Press. pp. 921-936, 2010.
55. **Zittermann A, Schleithoff SS, Koerfer R.** Putting cardiovascular disease and vitamin D insufficiency into perspective. *Br J Nutr* 2005; 94: 483-492.
56. **Rostand SG.** Ultraviolet light may contribute to geographic and racial blood pressure differences. *Hypertension* 1997; 30: 150-156.
57. **Webb AR, Kline L, Holick MF.** Influence of season and latitude on the cutaneous synthesis of vitamin D<sub>3</sub>: exposure to winter sunlight in Boston and Edmonton will not promote vitamin D<sub>3</sub> synthesis in human skin. *J Clin Endocrinol Metab* 1988; 67: 373-378.
58. **Kendrick J, Targher G, Smits G, Chonchol M.** 25-Hydroxyvitamin D deficiency is independently associated with cardiovascular disease in the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Atherosclerosis* 2009; 205: 255-260.
59. **Souberbielle JC, Body JJ, Lappe JM, Plebani M, Shoenfeld Y, Wang TJ, et al.** Vitamin D and musculoskeletal health, cardiovascular disease, autoimmunity and cancer: Recommendations for clinical practice. *Autoimmun Rev* 2010; 9: 709-715.
60. **Li YC.** Molecular Mechanism of Vitamin D in the Cardiovascular System. *J Investig Med* 2011.
61. **Pittas AG, Chung M, Trikalinos T, Mitri J, Brendel M, Patel K, et al.** Systematic review: Vitamin D and cardiometabolic outcomes. *Ann Intern Med* 2010; 152: 307-314.
62. **Li YC.** Vitamin D, renin, and blood pressure. In: Holick MF, ed. *Vitamin D physiology, molecular biology, and clinical applications*, 2nd edition. Boston: Humana Press; pp. 937-953, 2010.
63. **Vaidya A, Forman JP.** Vitamin D and hypertension: current evidence and future directions. *Hypertension* 2010; 56: 774-779.
64. **Xiang W, Kong J, Chen S, Cao LP, Qiao G, Zheng W, et al.** Cardiac hypertrophy in vitamin D receptor knockout mice: role of the systemic and cardiac renin-angiotensin systems. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2005; 288: E125-132.
65. **Kim HW, Park CW, Shin YS, Kim YS, Shin SJ, Choi EJ, et al.** Calcitriol regresses cardiac hypertrophy and QT dispersion in secondary hyperparathyroidism on hemodialysis. *Nephron Clin Pract* 2006; 102: c21-29.
66. **Giovannucci E, Liu Y, Hollis BW, Rimm EB.** 25-hydroxyvitamin D and risk of myocardial infarction in men: a prospective study. *Arch Intern Med* 2008; 168: 1174-1180.
67. **Wang TJ, Pencina MJ, Booth SL, Jacques PF, Ingelsson E, Lanier K, et al.** Vitamin D deficiency and risk of cardiovascular disease. *Circulation* 2008; 117: 503-511.

68. **Melamed ML, Michos ED, Post W, Astor B.** 25-hydroxyvitamin D levels and the risk of mortality in the general population. *Arch Intern Med* 2008; 168: 1629-1637.
69. **Tanaka H, Abe E, Miyaura C, Kuribayashi T, Konno K, Nishii Y, et al.** 1 alpha,25-Dihydroxycholecalciferol and a human myeloid leukaemia cell line (HL-60). *Biochem J* 1982; 204: 713-719.
70. **Trump DL, Deeb KK, Johnson CS.** Vitamin D: considerations in the continued development as an agent for cancer prevention and therapy. *Cancer J* 2010; 16: 1-9.
71. **Garland CF, Garland FC, Gorham ED, Lipkin M, Newmark H, Mohr SB, et al.** The role of vitamin D in cancer prevention. *Am J Public Health* 2006; 96: 252-261.
72. **Giovannucci E.** Vitamin D status and cancer incidence and mortality. *Adv Exp Med Biol* 2008; 624: 31-42.
73. **Wang S.** Epidemiology of vitamin D in health and disease. *Nutr Res Rev* 2009; 22: 188-203.
74. **Schwartz GG, Skinner HG.** Vitamin D status and cancer: new insights. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2007; 10: 6-11.
75. **Garland CF, Gorham ED, Mohr SB, Grant WB, Giovannucci EL, Lipkin M, et al.** Vitamin D and prevention of breast cancer: pooled analysis. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2007; 103: 708-711.
76. **Gorham ED, Mohr SB, Garland FC, Garland CF.** Vitamin D for Cancer Prevention and Survival. In: Holick MF, ed. *Vitamin D physiology, molecular biology, and clinical applications*, 2nd edition. Boston: Humana Press. pp. 813-840, 2010.
77. **Krishnan AV, Trump DL, Johnson CS, Feldman D.** The role of vitamin D in cancer prevention and treatment. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2010; 39: 401-418, table of contents.
78. **Lappe JM, Heaney RP.** The anti-cancer effect of vitamin D: What do the randomized trials show?. In: Holick MF, ed. *Vitamin D physiology, molecular biology, and clinical applications*, 2nd edition. Boston: Humana Press. pp. 841-850, 2010.
79. **Hewison M.** Vitamin D and the immune system: new perspectives on an old theme. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2010; 39: 365-379.
80. **Bouvard B, Annweiler C, Salle A, Beauchet O, Chappard D, Audran M, et al.** Extraskelletal effects of vitamin D: facts, uncertainties, and controversies. *Joint Bone Spine* 2011; 78: 10-16.
81. **Hayes CE, Nashold FE, Spach KM, Pedersen LB.** The immunological functions of the vitamin D endocrine system. *Cell Mol Biol (Noisy-le-grand)* 2003; 49: 277-300.
82. **Schwalfenberg GK.** A review of the critical role of vitamin D in the functioning of the immune system and the clinical implications of vitamin D deficiency. *Mol Nutr Food Res* 2011; 55: 96-108.
83. **Penna G, Adorini L.** 1 Alpha,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> inhibits differentiation, maturation, activation, and survival of dendritic cells leading to impaired alloreactive T cell activation. *J Immunol* 2000; 164: 2405-2411.
84. **Adams JS, Hewison M.** Unexpected actions of vitamin D: new perspectives on the regulation of innate and adaptive immunity. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab* 2008; 4: 80-90.
85. **Munger KL, Levin LI, Hollis BW, Howard NS, Ascherio A.** Serum 25-hydroxyvitamin D levels and risk of multiple sclerosis. *JAMA* 2006; 296: 2832-2838.
86. **Mahon BD, Gordon SA, Cruz J, Cosman F, Cantorna MT.** Cytokine profile in patients with multiple sclerosis following vitamin D supplementation. *J Neuroimmunol* 2003; 134: 128-132.
87. **Jagannath VA, Fedorowicz Z, Asokan GV, Robak EW, Whamond L.** Vitamin D for the management of multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2010: CD008422.
88. **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.
89. **Laverny G, Penna G, Vetrano S, Correale C, Nebuloni M, Danese S, et al.** Efficacy of a potent and safe vitamin D receptor agonist for the treatment of inflammatory bowel disease. *Immunol Lett* 2010; 131: 49-58.
90. **Stio M, Martinesi M, Bruni S, Treves C, d'Albasio G, Bagnoli S, et al.** Interaction among vitamin D(3) analogue KH 1060, TNF-alpha, and vitamin D receptor protein in peripheral blood mononuclear cells of inflammatory bowel disease patients. *Int Immunopharmacol* 2006; 6: 1083-1092.
91. **Cutolo M, Otsa K.** Review: vitamin D, immunity and lupus. *Lupus* 2008; 17: 6-10.
92. **Amital H, Szekanecz Z, Szucs G, Danko K, Nagy E, Csepány T, et al.** Serum concentrations of 25-OH vitamin D in patients with systemic lupus erythematosus (SLE) are inversely related to disease activity: is it time to routinely supplement patients with SLE with vitamin D? *Ann Rheum Dis* 2010; 69: 1155-1157.
93. **Kivity S, Agmon-Levin N, Zisappi M, Shapira Y, Nagy EV, Dankó K, et al.** Vitamin D and autoimmune thyroid diseases. *Cell Mol Immunol* 2011 May;8(3):243-7. Epub 2011 Jan 31 (doi:10.1038/cmi.2010.73).
94. **Chapuy MC, Preziosi P, Maamer M, Arnaud S, Galan P, Hercberg S, et al.** Prevalence of vitamin D insufficiency in an adult normal population. *Osteoporos Int* 1997; 7: 439-443.
95. **Holick MF.** Vitamin D and health: evolution, biologic functions, and recommended dietary intakes for vitamin D. In: Holick MF, ed. *Vitamin D physiology, molecular biology, and clinical applications*, 2nd edition. Boston: Humana Press; pp. 3-33, 2010.
96. **Heaney RP.** Vitamin D in health and disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008; 3: 1535-1541.
97. **Pettifor JM.** Nutritional and drug-induced rickets and osteomalacia. In: Favus MJ, ed. *Nutritional and drug-induced rickets and osteomalacia: Primer on the metabolic and bone diseases and disorders of bone metabolism*, 5th ed. Washington DC: American Society for Bone and Mineral Research; pp. 330-338, 2006
98. **Misra M, Pacaud D, Petryk A, Collett-Solberg PF, Kappy M.** Vitamin D deficiency in children and its mana-

- gement: review of current knowledge and recommendations. *Pediatrics* 2008; 122: 398-417.
99. **Shroff R, Knott C, Rees L.** The virtues of vitamin D--but how much is too much? *Pediatr Nephrol* 2010; 25: 1607-1620.
  100. **Thacher TD, Clarke BL.** Vitamin D insufficiency. *Mayo Clin Proc* 2011; 86: 50-60.
  101. **Diehl JW, Chiu MW.** Effects of ambient sunlight and photoprotection on vitamin D status. *Dermatol Ther* 2010; 23: 48-60.
  102. **Lee JM, Smith JR, Philipp BL, Chen TC, Mathieu J, Holick MF.** Vitamin D deficiency in a healthy group of mothers and newborn infants. *Clin Pediatr (Phila)* 2007; 46: 42-44.
  103. Vitamin D supplementation: Recommendations for Canadian mothers and infants. *Paediatr Child Health* 2007; 12: 583-598.
  104. **Heaney RP, Holick MF.** Why the IOM recommendations for vitamin D are deficient. *J Bone Miner Res* 2011; 26: 455-457.
  105. **Reid IR, Avenell A.** Evidence-based policy on dietary calcium and vitamin D. *J Bone Miner Res* 2011; 26: 452-454.
  106. **Holick MF, Biancuzzo RM, Chen TC, Klein EK, Young A, Bibuld D, et al.** Vitamin D<sub>2</sub> is as effective as vitamin D<sub>3</sub> in maintaining circulating concentrations of 25-hydroxyvitamin D. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93: 677-681.
  107. **Houghton LA, Vieth R.** The case against ergocalciferol (vitamin D<sub>2</sub>) as a vitamin supplement. *Am J Clin Nutr* 2006; 84: 694-697.
  108. **Glendenning P, Chew GT, Seymour HM, Gillett MJ, Goldswain PR, Inderjeeth CA, et al.** Serum 25-hydroxyvitamin D levels in vitamin D-insufficient hip fracture patients after supplementation with ergocalciferol and cholecalciferol. *Bone* 2009; 45: 870-875.
  109. **Leventis P, Kiely PD.** The tolerability and biochemical effects of high-dose bolus vitamin D<sub>2</sub> and D<sub>3</sub> supplementation in patients with vitamin D insufficiency. *Scand J Rheumatol* 2009; 38: 149-153.
  110. **Armas LA, Hollis BW, Heaney RP.** Vitamin D<sub>2</sub> is much less effective than vitamin D<sub>3</sub> in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 5387-5391.
  111. **Heaney RP, Recker RR, Grote J, Horst RL, Armas LA.** Vitamin D(3) is more potent than vitamin D(2) in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96: E447-452.



Arco iris  
Bolombolo, Antioquia  
Pablo Arango