Metabolismo de la vitamina D y resultados extra esqueléticos: una actualización

Autores: Isabela Cristina Januário Silva y Marise Lazaretti-Castro

Publicado: 2022;66(5):748-55

Fuente de artículo traducido: Januário Isabel, Lazaretti-Castro Marise. (2022). Vitamin D metabolism and extraskeletal outcomes: an update. *Archives of Endocrinology and Metabolism*.

RESUMEN

La deficiencia de vitamina D es un problema de salud pública global que afecta a personas de todas las edades y regiones en todo el mundo. Los efectos musculoesqueléticos de la vitamina D son ampliamente conocidos, ya que su deficiencia puede provocar raquitismo, osteomalacia e hiperparatiroidismo secundario, aumentando el riesgo de fracturas. Tanto la evidencia clínica como experimental sugieren que la vitamina D desempeña diversas funciones más allá del tejido óseo. Diversos tejidos que no se encuentran relacionados con su papel en el metabolismo del calcio y el fosfato, expresan el receptor de la vitamina D (VDR) y son directa o indirectamente influenciados por el calcitriol (1,25$(OH)_2$D). Algunos también expresan la enzima 1α-hidroxilasa (CYP27B1) y producen 1,25$(OH)_2$D, lo que induce a efectos autocrinos o paracrinos. Entre los múltiples efectos de la vitamina D se incluyen la regulación de la proliferación y diferenciación celular, la secreción hormonal y la función inmune. En esta revisión, se describe la fisiología de la vitamina D y los hallazgos de varios ensayos clínicos aleatorizados recientes sobre sus posibles efectos extra esqueléticos. Estos estudios muestran la necesidad de llevar a cabo un análisis clínico continuo para determinar si el estado de la vitamina D puede influir en la salud más allá del tejido óseo, destacando así la importancia de establecer un seguimiento a largo plazo y ensayos estandarizados para evaluar con mayor precisión los posibles resultados.

INTRODUCCIÓN

La fotosíntesis de vitamina D en los países tropicales, con regiones de baja latitud, es suficiente durante la mayoría de las estaciones del año gracias a la longitud de onda de los rayos UV-B. Sin embargo, investigaciones realizadas en estos países, incluido Brasil, han reportado una alta prevalencia de deficiencia de vitamina D (niveles de 25-hidroxivitamina D < 20 ng/mL) en varios grupos de edad, de manera similar a otras poblaciones del mundo **(1,2)**. Por lo tanto, la deficiencia de vitamina D es un problema generalizado de salud, afectando a individuos en todas las etapas de la vida y en diferentes continentes **(1,3)**.

Los niveles séricos de 25-hidroxivitamina D (25(OH)D) se utilizan para evaluar el estado de la vitamina D. La deficiencia se define como niveles inferiores a 20 ng/mL, y la deficiencia grave como niveles por debajo de 12 ng/mL, lo que aumenta el riesgo de raquitismo y osteomalacia. Se considera que los valores entre 20 y 60 ng/mL son adecuados para la población general menor de 65 años, y se recomiendan niveles entre 30 y 60 ng/mL para individuos en condiciones vulnerables. En la (**Tabla 1)** se detallan los grupos de alto riesgo para los que se recomiendan niveles superiores a 30 ng/mL. El riesgo de intoxicación por hipercalcemia, con sus consecuencias, aumenta significativamente con niveles superiores a 100 ng/mL, por lo que se recomienda no superar los 60 ng/mL debido a la falta de evidencia **(4,5)**.

Tabla 1

Condiciones clínicas en las que los pacientes podrían beneficiarse de concentraciones de 25-hidroxivitamina D superiores a 30 ng/ml

Condiciones vulnerables
Ancianos (>65 años)
Mujeres embarazadas
Osteoporosis (primaria o secundaria)
Fracturas por fragilidad
Enfermedades óseas metabólicas
Hiperparatiroidismo secundario
Sarcopenia
Caídas recurrentes
Enfermedad renal crónica
Síndrome de malabsorción
Insuficiencia hepática
Diabetes mellitus tipo 1
Cáncer

* Osteomalacia, osteogénesis imperfecta, hiperparatiroidismo primario.

Adaptado de: Moreira et al. (5).

Aunque la síntesis de la piel ocurre rápidamente después de la exposición al sol, el estado de vitamina D está influenciado por varios factores ambientales. Entre ellos, destaca la baja exposición a la radiación UVB; este factor depende en parte de la latitud, la temporada del año y el grado de contaminación del aire. Otros factores que también pueden interferir con el estado de vitamina D incluyen la baja ingesta de alimentos ricos en vitamina D, el envejecimiento de la piel, un índice de masa corporal alto, cambios en la microbiota intestinal, el uso de ropa más pesada, fototipos de piel más altos y factores genéticos de algunas etnias **(6-8)**. Las aleatorizaciones mendelianas han demostrado que los polimorfismos de un solo nucleótido (SNP) pueden expresar entre el 2% y el 10% de las variaciones en los niveles de 25(OH)D **(9-11)**.

En un metaanálisis que incluyó a 340.476 brasileños, se encontró que la prevalencia de deficiencia de vitamina D fue del 28,16% (IC del 95%: 23,90, 32,40) y la prevalencia de insuficiencia (25(OH)D < 30 ng/mL) fue del 45,26%. (IC del 95%: 35,82, 54,71). Sin embargo, la mayoría de la población de los estudios analizados estaba compuesta por mujeres ancianas y posmenopáusicas **(1)**. Además, la concientización sobre el riesgo de cáncer de piel y, por ende, la promoción del uso de protector solar, podría haber influido en la prevalencia de deficiencia de vitamina D. Un factor de protección solar 8 reduce la fotoproducción de vitamina D en un 90%, mientras que un factor de protección solar 30 la reduce en un 99% **(2)**.

Los efectos musculoesqueléticos de la vitamina D son ampliamente conocidos. Su deficiencia puede provocar raquitismo, osteomalacia, hiperparatiroidismo secundario y aumentar el riesgo de fracturas **(12)**. Además, la evidencia clínica y experimental sugiere que la vitamina D desempeña múltiples funciones fuera del sistema esquelético.

Varios tejidos que no están relacionados con el metabolismo del calcio y el fósforo expresan el receptor de la vitamina D (VDR) y son influenciados directa o indirectamente por la $1,25(OH)_2D$. Algunos de estos tejidos expresan la enzima 1 alfa-hidroxilasa (CYP27B1), la cual es responsable de la síntesis de la forma activa de la vitamina D ($1,25(OH)_2D$), con acción autocrina o paracrina **(6)**. Entre los efectos pleiotrópicos de la vitamina D se incluyen la regulación de la proliferación y diferenciación celular, la secreción hormonal y la función inmunológica **(7,13)**. En esta revisión se resume la fisiología de la vitamina D y los resultados de recientes ensayos clínicos aleatorizados sobre sus posibles efectos más allá del sistema esquelético.

FISIOLOGÍA

La mayoría de los metabolitos de vitamina D que se encuentran en circulación provienen de la fotosíntesis cutánea. La radiación solar permite la conversión del 7-dehidrocolesterol (7-DHC) en pre-vitamina D_3, la cual se isomeriza térmicamente en vitamina D_3 (colecalciferol) **(13,14)**.

En menor medida que la fotosíntesis cutánea, la vitamina D_2 (ergocalciferol) y la D_3 contenida en las yemas de huevo, productos lácteos, cereales fortificados, algunos pescados grasos y champiñones se absorben en el lumen del intestino delgado. Después de la absorción intestinal, la vitamina D se une a los quilomicrones y se transporta desde los vasos linfáticos hacia la circulación sistémica **(6-8)**.

Todos los metabolitos de vitamina D son lipofílicos y deben ser transportados a través del plasma unidos a la proteína de unión a la vitamina D (VDBP) y, en menor medida, a la albúmina. La vitamina D_2 y D_3 son transportadas al hígado, donde son hidroxiladas por la enzima 25-hidroxilasa (CYP2R1) en 25-hidroxivitamina D o 25(OH)D (calcidiol). Por lo tanto, la 25(OH)D es la forma de almacenamiento circulante de la vitamina D, que se acumula principalmente en el tejido adiposo y el músculo esquelético y es capaz de mantener niveles adecuados durante unos meses incluso en ausencia de ingesta o exposición a radiación UV-B **(2,15)**. La vida media de 25(OH)D que es de 2 a 3 semanas asegura una menor fluctuación en el suero y refleja tanto la síntesis cutánea como las contribuciones dietéticas. Por el momento, se considera el mejor indicador de suficiencia de vitamina D **(8, 11, 16)**.

La 25(OH)D se transporta a la circulación renal como un complejo 25(OH)D-VDBP, donde es filtrado por los glomérulos. Los receptores de membrana megalina/cubilina expresados en las células tubulares renales ayudan con la internalización endocítica del complejo 25(OH)D-VDBP, evitando su excreción urinaria **(14,17)**. Bajo la acción de la enzima 1 alfa-hidroxilasa (CYP27B1) expresada en las células tubulares, se produce la 1,25-dihidroxivitamina D ($1,25(OH)_2D$); también conocida como calcitriol (**Figura 1**), que es la forma biológicamente activa con una vida media de 6-8 horas. Con una suficiencia de vitamina D, tanto el precursor 25(OH)D como el $1,25(OH)_2D$ pueden ser hidroxilados a metabolitos inactivos por la 24-hidroxilasas (CYP24A1) y excretados a través de la bilis, heces y orina **(4,7,8)**.

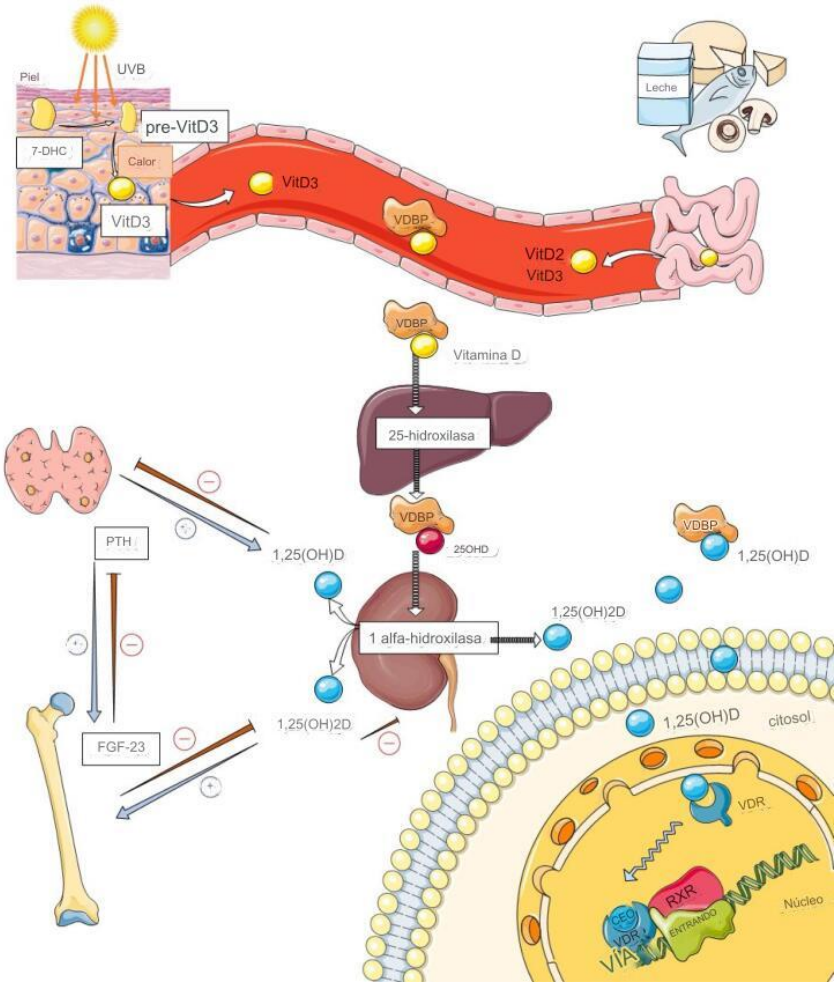

Figura 1

Fisiología básica de la acción de la vitamina D. La radiación solar convierte el 7-dehidrocolesterol (7-DHC) en pre-vitamina D (pre-vit D_3) y lo isomeriza térmicamente en vitamina D_3 (VitD_3). Algunos alimentos son una fuente de vitamina D_2 y D_3 en cantidades menores. La vitamina D (VD) se transporta a través del plasma por la proteína de unión a la vitamina D (VDBP) y experimenta dos hidroxilaciones, en el hígado, la enzima 25-hidroxilasa la convierte en 25-hidroxivitamina D (25(OH)D), y en los riñones, la enzima 1 alfa-hidroxilasa la transforma en 1,25-dihidroxivitamina D (1,25$(OH)_2$D), la forma activa de la vitamina D. Al unirse al receptor de la vitamina D (VDR), se produce una heterodimerización con el receptor del ácido retinoico (RXR) en el núcleo celular. Este heterodímero se une al elemento de respuesta a la vitamina D (VDRE), lo que resulta en la regulación y expresión de varios genes. Entre sus funciones, se incluye la inhibición de la síntesis de PTH y la estimulación de la expresión génica de FGF-23.

La actividad de la 1 alfa-hidroxilasa determina la cantidad de vitamina D activa circulante; la PTH es uno de sus factores estimulantes más importantes. Ante la hipocalcemia, los receptores sensor de calcio (CaSR) en las células paratiroides inducen la síntesis de PTH, la cual estimula el gen CYP27B1 que codifica la 1 alfa-hidroxilasa y sintetiza el 1,25$(OH)_2$D. Este último proporciona retroalimentación negativa, inhibiendo el CYP27B1 y reduciendo los niveles de PTH, suprimiendo directamente la transcripción de su gen en las paratiroides e indirectamente suprimiéndola al aumentar la calcemia **(8,18)**.

Los receptores de vitamina D (VDR) son receptores nucleares ampliamente expresados, incluso en tejidos no asociados con el transporte de calcio y fósforo. El 1,25$(OH)_2$D tiene una alta afinidad por el VDR. Después de la unión, se produce un cambio conformacional del receptor y una heterodimerización con el receptor de ácido retinoico (RXR). Este complejo ligando-VDR/RXR se une a sitios conocidos como elementos de respuesta a la vitamina D (VDRE) presentes en la región promotora de genes diana. Como resultado, se regula la transcripción génica en varios tejidos con coactivadores o corepresores. La traslación ocurre después de la transcripción génica, lo que resulta en la formación de proteínas involucradas, por ejemplo, en el transporte transcelular de calcio **(8, 14, 18)**.

El 1,25(OH)$_2$D/VDR-RXR actúa principalmente en los enterocitos del intestino delgado, induciendo la expresión de receptores que facilitan la absorción intestinal de calcio, como TRPV6, CaBP9k, PMCA1b y CLDN2. En las glándulas paratiroides, este complejo aumenta la expresión y sensibilidad de los receptores de CaSRs. En los riñones, induce la transcripción de algunos genes, como Klotho (KL), el co-receptor para la señalización FGF-23/FGFR1; NPT2a y NPT2c, los canales responsables de la reabsorción renal de fosfato y la corrección de la hipofosfatemia; y TRPV5 y CaBP28k, que incrementan la reabsorción renal de calcio. Regula a la baja su propia producción estimulando la 24-hidroxilasa mientras suprime la 1 alfa-hidroxilasa y, por ende, disminuyendo los niveles circulantes de 1,25(OH)$_2$D. El 1,25(OH)$_2$D/VDR-RXR también induce la transcripción de varios genes relacionados con los huesos, como RANKL, que promueve la osteoclastogénesis y la resorción ósea, y SPP1, que codifica la proteína osteopontina (OPN). OPN se une a la integrina αvβ3 y activa una vía Pi3K/AKT para sintetizar otra proteína, el factor de transcripción MZF1, que estimula directamente la transcripción de FGF-23 **(14,18)**.

FGF23 es una importante hormona reguladora del fosfato conocida como "fosfatonina", producida por osteocitos y osteoblastos. Su producción es inducida por el aumento de 1,25(OH)$_2$D, PTH, hiperfosfatemia, hipercalcemia, inflamación e hipoferremia. Después de su producción en el esqueleto, FGF-23 se une a los receptores renales FGFR1c y Klotho para promover la fosfaturia al mismo tiempo que mantiene los niveles séricos de calcio estimulando la reabsorción renal. Además, desempeña un papel esencial en el metabolismo de la vitamina D al inhibir la síntesis de 1,25(OH)$_2$D al suprimir CYP27B1 e incrementar su catabolismo al inducir CYP24A1. El papel fisiológico de FGF-23 es limitar la mineralización ósea excesiva al disminuir los niveles séricos de fosfato y 1,25(OH)$_2$D. (**Figura 2**) **(18)**.

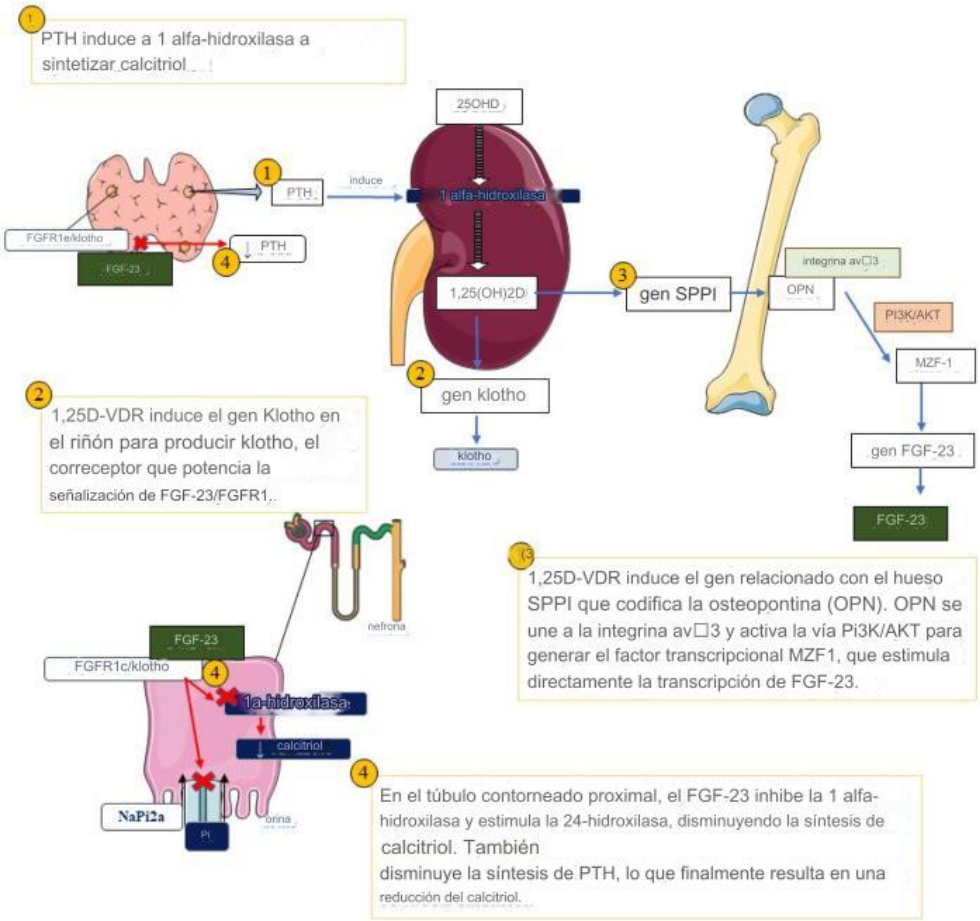

Figura 2. Modelo de Regulación Secundaria del Factor de Crecimiento Fibroblástico-23 por 1,25(OH)$_2$D/VDR. (Adaptado de Haussler et al., 2021) **(18)**.

PRINCIPALES RESULTADOS EXTRAESQUELETICOS

En los últimos años se han desarrollado varios ensayos clínicos aleatorizados de gran tamaño centrados en las acciones extraesqueléticas de la vitamina D. La (**Tabla 2)** resume las principales características de los estudios más recientes; a continuación, se detallarán sus resultados principales:

Tabla 2

Resumen de recientes ensayos clínicos aleatorios doble ciego sobre posibles beneficios extraesqueléticos de la suplementación con vitamina D

Estudio	N° de Participantes	Años de seguimiento (media)	Intervenciones	Resultados principales	Resumen de resultados	Análisis post-hoc
VITAL Hahn J, Cook et al. (EE.UU.)	25.874	5.3	Vitamina D3 en dosis de 2.000 UI/día; omega-3 en dosis de 1g/día	Cáncer y enfermedades Cardiovasculares (ECV)	La suplementación con vitamina D no resultó en una menor incidencia de cáncer invasivo o eventos cardiovasculares que el placebo	Reducción significativa en la mortalidad por cáncer en el grupo de suplementación después de excluir las muertes en el primer año
				Estudio complementario de enfermedades autoinmunes	Resultó en una menor incidencia de enfermedades autoinmunes que el grupo placebo	Durante los últimos 3 años de intervención, el grupo suplementado tuvo un 39% menos de participantes con enfermedades autoinmunes confirmadas.
ViDA Scragg R, Khaw KT et al (Nueva Zelanda)	5.110	3.3	Una dosis de 200.000 y 100.000 UI/mes	Enfermedades Cardiovasculares y mortalidad	La suplementación con vitamina D no disminuyó el riesgo de enfermedad cardiovascular	La suplementación con vitamina D no redujo la incidencia del cáncer
D2d Dawson-Hughes B, et al. (EE. UU.)	2,423	2.5	4.000 UI/día	DMT2	Ningún efecto en la progresión de la prediabetes a la DMT2	Reducción significativa en la progresión a DMT2 en individuos con IMC inicial < 30 kg/m ^{2} , deficiencia

						severa de vitamina D, 25(OH)D sérica > 40 ng/ml
DO-HEALTH Bischoff-Ferrari HA, et al. (Europa)	2,157	3	2.000 UI/día; omega 3 1 g/día; programa de ejercicios de entrenamiento de fuerza	Presión arterial sistólica y diastólica, rendimiento físico y cognitivo, fracturas no vertebrales e infecciones	En general, no hubo beneficios estadísticamente significativos de ninguna intervención, individual o combinada, para los 6 criterios de valoración después de 3 años.	Las comparaciones de subgrupos tuvieron resultados estadísticamente significativos, pero deben considerarse para la generación de hipótesis debido al efecto nulo principal y al gran número de comparaciones estadísticas.
FIND Virtanen JK, et al. (Finlandia)	2,495	5.0	1.600 UI/día o 3.200 UI/día	Incidencia de enfermedades cardiovasculares importantes y cáncer invasivo	La suplementación no redujo la incidencia de eventos cardiovasculares mayores, cáncer invasivo o mortalidad entre adultos mayores generalmente sanos y en su mayoría con suficiencia de vitamina D en Finlandia.	

Cáncer

Los posibles beneficios de la suplementación con vitamina D en la prevención del cáncer fueron inicialmente sugeridos basándose en estudios ecológicos y observacionales que mostraron una menor mortalidad por cáncer en áreas con mayor exposición solar en comparación con áreas con baja exposición solar **(19,20)**. Además, estudios experimentales demostraron que los metabolitos de la vitamina D influyen en la diferenciación celular, inhiben la proliferación de células cancerosas y generan efectos antiinflamatorios e inmunomoduladores. Estas observaciones dieron credibilidad al posible papel antineoplásico de la vitamina D, que muchos ensayos clínicos se propusieron investigar **(10)**.

El ensayo VITAL, uno de los más recientes y hasta ahora el más grande, evaluó a más de 25,000 adultos estadounidenses y no encontró efectos en la incidencia de cáncer invasivo con la suplementación diaria de 2,000 UI de vitamina D (HR 0.96, IC del 95% 0.88-1.06) en comparación con el placebo durante 5.3 años de seguimiento. Los subanálisis sugirieron una tendencia hacia una reducción del riesgo de cáncer en individuos con un IMC < 25 kg/m² y en afroamericanos. Los análisis post-hoc que excluyeron las muertes en el primer año de randomización mostraron una reducción estadísticamente significativa en la mortalidad por cáncer en el grupo

suplementado con vitamina D (HR 0.75, IC del 95% 0.59-0.96). Después de cuatro años, fue posible evaluar la disociación de la curva de mortalidad entre los grupos suplementados y no suplementados mediante un gráfico de Kaplan-Meier **(10, 20, 21)**. Una de las limitaciones más importantes fue la concentración media de 25(OH)D al inicio, que ya era alta, con pocos participantes con deficiencia. A los individuos del grupo de placebo se les permitió tomar hasta 800 UI de vitamina D diariamente.

En el estudio ViDA, adultos en Nueva Zelanda recibieron suplementos mensuales de 100,000 UI de vitamina D o un placebo durante 3.3 años, sin observarse diferencias en los resultados de cáncer. La duración del estudio pudo haber sido una limitación, ya que el efecto de la suplementación solo se confirmó después de cuatro años en el estudio VITAL. Además, se cuestiona si las dosis intermitentes en bolo podrían causar fluctuaciones inusuales en los niveles de vitamina D e interferir con los resultados **(10,22)**.

En el estudio FIND, un ensayo aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo, con una muestra de 2,495 participantes sanos fueron asignados al azar para recibir 1,600 UI/día, 3,200 UI/día o placebo y fueron seguidos durante cinco años. Uno de los resultados principales fue la incidencia de cáncer invasivo o resultados relacionados con el cáncer, los cuales no se redujeron con la suplementación. Una de las limitaciones del estudio fue la pequeña cantidad de participantes con insuficiencia de vitamina D, posiblemente debido a las políticas nacionales de fortificación de alimentos en Finlandia. El seguimiento de eventos incidentes continuará durante años y podría proporcionar información más relevante **(23)**.

Estos estudios contribuyeron a desarrollar la metodología en que se llevan a cabo los estudios de intervención en curso. Además, las randomizaciones mendelianas pueden ayudar a determinar qué individuos se beneficiarían de la suplementación con vitamina D **(21)**.

Enfermedades cardiovasculares

Se investigó la relación causal entre la vitamina D y la enfermedad cardiovascular debido a que estudios preclínicos demostraron la presencia de receptores de vitamina D (VDR) en células endoteliales y cardiomiocitos. Estudios de laboratorio y en animales encontraron que ratones sin receptores de vitamina D desarrollaron hipertensión y que la vitamina D ayuda a regular el sistema renina-angiotensina-aldosterona al suprimir la expresión del gen de la renina **(24)**.

Sin embargo, dos estudios clínicos aleatorizados significativos (VITAL y ViDA) que tenían como objetivo incluir eventos cardiovasculares como sus principales resultados no encontraron beneficios de la suplementación con vitamina D. Una de las limitaciones de estos estudios fue el reducido número de participantes con deficiencia grave de vitamina D **(10)**.

Durante los 5.3 años del estudio VITAL, la tasa de riesgo (HR) para MACE (infarto de miocardio, accidente cerebrovascular y mortalidad cardiovascular) fue de 0.97 en el grupo que recibió suplementos. No se observaron diferencias en los resultados al excluir incidentes de los primeros dos años **(21)**. En el estudio ViDA, que evaluó MACE como un punto principal del estudio con suplementos mensuales de 100,000 UI de vitamina D durante tres años, no se encontraron beneficios (HR 1.02, IC del 95% 0.87-1.20). Otro estudio reciente, DO-HEALTH, realizado en 5 países europeos con la participación de 2,157 adultos con una edad media de 70 años, no mostró mejoras en la presión arterial sistólica y diastólica, que fue uno de los principales resultados evaluados **(24)**. El estudio finlandés (FIND) tampoco encontró diferencias en las incidencias de enfermedades cardiovasculares **(23)**. Los metaanálisis de varios ensayos clínicos aleatorizados, incluyendo VITAL y ViDA, presentaron resultados similares **(10)**.

Diabetes mellitus tipo 2

Las hipótesis sobre cómo la vitamina D influye en el riesgo de progresión de la prediabetes a la diabetes mellitus tipo 2 (DMT2) se basaron en estudios in vivo e in vitro que demostraron la capacidad de las células beta del páncreas para sintetizar VDR y 1 alfa-hidroxilasa, produciendo así 1,25$(OH)_2$D localmente. En estos estudios experimentales, la vitamina D activa fue capaz de modular la función de las células beta pancreáticas y mejorar la sensibilidad a la insulina **(28)**. Además, descubrieron que la deficiencia de vitamina D en ratas conduce a una reducción de la secreción de insulina, que se restablece después de suplementación con vitamina D **(29)**.

Un ensayo clínico aleatorizado llamado D2d, fue diseñado para investigar si la suplementación con vitamina D podría reducir la progresión de la prediabetes a la diabetes tipo 2. Este estudio incluyó a 2,423 participantes con prediabetes, después de 2.5 años de seguimiento, se observó una tendencia a la baja en la progresión a diabetes tipo 2 en los participantes que recibieron vitamina D (HR 0.88, IC 0.75-1.04, P = 0.12) **(10)**. Algunos participantes sin obesidad experimentaron ciertos beneficios, aunque estos fueron menores que los obtenidos con cambios en el estilo de vida y el uso de metformina. El beneficio limitado para los participantes con obesidad podría estar relacionada con una actividad reducida de la 25-alfa-hidroxilasa y la captación de vitamina D en el tejido adiposo, lo que podría requerir dosis más altas para lograr las mismas concentraciones séricas **(28)**.

Los análisis posteriores (post-hoc) del estudio D2d respaldaron el efecto moderado pero significativo de la suplementación en sujetos con prediabetes, especialmente aquellos con un IMC inicial < 30 kg/m2, deficiencia de vitamina D al inicio, buena adherencia y mantenimiento de niveles séricos por encima de 40 ng/mL durante la mayor parte del seguimiento. Los participantes que mantuvieron niveles de 25(OH)D durante el ensayo de 50 ng/mL o más experimentaron una reducción de riesgo más significativa (HR 0.29, CI 0.17-0.50), mientras que aquellos con niveles entre 40-49 ng/mL tuvieron una reducción parcial del riesgo (HR 0.48, CI 0.29-0.80) para la progresión a DMT2 en comparación con los participantes que mantuvieron niveles entre 20-29 ng/mL. Una de las limitaciones del estudio que podría haber reducido el efecto fue el pequeño número de participantes con deficiencia de vitamina D al inicio **(10, 27, 28)**.

El análisis de datos combinados de D2d y otros dos ensayos demostró una reducción potencial del riesgo de desarrollar DMT2. Sin embargo, las randomizaciones mendelianas no respaldaron estas conclusiones **(10,28)**.

Debido al impacto global de la diabetes, incluso una reducción leve en el riesgo de progresión puede tener importantes implicaciones para las políticas de salud. Se necesitan estudios de seguimiento más prolongados para determinar si estos beneficios son sostenidos en el tiempo. **(27,29)**.

Autoinmunidad

Los estudios preclínicos indican que 1,25$(OH)_2$D regula diferentes genes involucrados en respuestas inflamatorias e inmunidad innata. El receptor de vitamina D (VDR) se expresa en células dendríticas, linfocitos T y B, y macrófagos. La 1,25$(OH)_2$D suprime la producción de auto anticuerpos en células B y respuestas mediadas por linfocitos T helper-1, reduciendo las citoquinas inflamatorias IL2, interferón-gamma y factor de necrosis tumoral **(12)**. Al unirse al VDR de las células T CD4+, inhibe la IL6, que desempeña un papel crucial en el desarrollo de enfermedades autoinmunes al estimular los linfocitos T helper 17 **(25)**.

Los análogos y la 1,25$(OH)_2$D resultaron ser efectivos en el tratamiento de la psoriasis, una enfermedad caracterizada por la proliferación de queratinocitos y componentes inflamatorios y autoinmunes. Además, las randomizaciones mendelianas han proporcionado evidencia sólida que respalda una relación causal entre niveles genéticamente bajos de 25(OH)D y un mayor

riesgo de esclerosis múltiple (EM) **(10)**. Sin embargo, hay pocos estudios de intervención diseñados para evaluar estos hallazgos, y los ya realizados muestran resultados controvertidos.

Los efectos de la vitamina D en la diabetes tipo 1 fueron investigados en un ensayo aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo durante 18 meses, donde 38 pacientes recién diagnosticados con diabetes mellitus tipo 1 (DMT1) fueron asignados al azar para recibir 2,000 UI diarias de colecalciferol o placebo. Los pacientes tratados experimentaron un aumento significativo en los niveles de péptido C en ayunas y estimulados. Los autores concluyeron que la suplementación con 25(OH)D está asociada con un efecto inmunológico protector y una disminución gradual en la función residual de las células beta en pacientes con DMT1 **(30)**.

El ensayo VITAL, realizado para evaluar el papel de la vitamina D en la prevención del cáncer y enfermedades cardiovasculares, incluyó un estudio complementario que se inició antes del reclutamiento. Este estudio definió la incidencia de enfermedades autoinmunes confirmadas como el punto principal de interés. A través de cuestionarios anuales y revisión de expedientes médicos, se evaluaron nuevos diagnósticos de artritis reumatoide, polimialgia reumática, enfermedad tiroidea autoinmune, psoriasis y enfermedad inflamatoria intestinal. Durante 5 años, la suplementación diaria con 2,000 UI de vitamina D resultó en una menor incidencia de enfermedades autoinmunes (HR 0.78, IC del 95% 0.61-0.99, P = 0.05) en comparación con el grupo placebo. Al considerar solo los últimos tres años de la intervención, el grupo que recibió suplementos de vitamina D tuvo un 39% menos de enfermedades autoinmunes confirmadas que el grupo placebo (P = 0.005) **(25)**.

Una de las limitaciones de los ensayos clínicos fue reclutar participantes de mayor edad, ya que las enfermedades autoinmunes se desarrollan principalmente en adultos jóvenes. A pesar de esto, los datos son alentadores y demuestran que la terapia con vitamina D es bien tolerada y no tóxica para enfermedades difíciles de tratar **(10,25)**. Debido a la naturaleza tardía de esos diagnósticos, un seguimiento a largo plazo podría aclarar si estos efectos se potenciarán.

En conclusión, la deficiencia de vitamina D sigue siendo común en todo el mundo. Hasta ahora, se considera que los niveles séricos de 25(OH)D inferiores a 20 ng/mL son deficientes para la población en general, y niveles por debajo de 10 a 12 ng/mL aumentan el riesgo de raquitismo y osteomalacia. Individuos con alto riesgo de padecer ciertas condiciones clínicas podrían beneficiarse de mantener concentraciones de 25(OH)D entre 30-60 ng/mL (tabla 1). No se recomiendan niveles superiores a 60 ng/mL debido a la falta de beneficios y al mayor riesgo de intoxicación.

Los datos observacionales y experimentales han revelado posibles efectos extraesqueléticos que indican que diferentes tejidos no relacionados con el metabolismo del calcio y fósforo expresan VDR y CYP27B1, los cuales pueden regular la expresión génica en diversos tejidos. Entre los nuevos descubrimientos, destaca el papel esencial de FGF-23 en el metabolismo de la vitamina D, ya que limita la mineralización ósea y reduce la circulación de 1,25$(OH)_2$D al suprimir la 1 alfa-hidroxilasa.

Los ensayos clínicos aleatorizados más recientes que se centran en los efectos extraesqueléticos han demostrado que aumentar el nivel sérico de 25(OH)D en individuos con niveles adecuados no genera beneficios para prevenir enfermedades importantes como el cáncer, la diabetes tipo 2 y las enfermedades autoinmunes y cardiovasculares. Sin embargo, los análisis de subgrupos o posteriores al estudio sugieren efectos prometedores en la reducción de la progresión a la diabetes tipo 2, la disminución de la mortalidad por cáncer y la reducción de la incidencia de enfermedades autoinmunes.

Estos hallazgos no solo han generado entusiasmo, sino que también han destacado la necesidad de diseños de estudio más apropiados y períodos de seguimiento más prolongados para llegar a

conclusiones más sólidas sobre los efectos extraesqueléticos de la suplementación con vitamina D.

Referencias

1. Pereira-Santos M, Santos JYGD, Carvalho GQ, Santos DBD, Oliveira AM. Epidemiology of vitamin D insufficiency and deficiency in a population in a sunny country: Geospatial metaanalysis in Brazil. Crit Rev Food Sci Nutr. 2019;59(13):2102-9.
2. Leal ACGB, Corrêa MP, Holick MF, Melo EV, Lazaretti-Castro M. Sun-induced production of vitamin D3 throughout 1 year in tropical and subtropical regions: relationship with latitude, cloudiness, UV-B exposure and solar zenith angle. Photochem Photobiol Sci. 2021;20(2):265-74.
3. Maeda SS, Borba VZC, Camargo MBR, Silva DMW, Borges JLC, Bandeira F, et al. Recomendações da Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia (SBEM) para o diagnóstico e tratamento da hipovitaminose D. Arq Bras Endocrinol Metabol. 2014;58(5):411-33.
4. Bilezikian JP, Formenti AM, Adler RA, Binkley N, Bouillon R, Lazaretti-Castro M, et al. Vitamin D: Dosing, levels, form, and route of administration: Does one approach fit all? Rev Endocr Metab Disord. 2021;22(4):1201-8.
5. Moreira C, Leão Júnior R, Moreira CA, Madeira M, Campolina B, Silva C, et al. Reference values of 25-hydroxyvitamin D revisited: a position statement from the Brazilian Society of Endocrinology and Metabolism (SBEM) and the Brazilian Society of Clinical Pathology/Laboratory Medicine (SBPC). Available from: https://orcid.org/0000-0001-9186-2834
6. Muscogiuri G. Introduction to Vitamin D: current evidence and future directions. Eur J Clin Nutr. 2020;74(11):1491-2.
7. Bouillon R, Marcocci C, Carmeliet G, Bikle D, White JH, DawsonHughes B, et al. Skeletal and Extraskeletal Actions of Vitamin
1. D: Current Evidence and Outstanding Questions. Endocr Rev. 2019;40(4):1109.
8. Lips P. Vitamin D physiology. Prog Biophys Mol Biol. 2006;92(1):4-8.
9. Ebeling PR, Adler RA, Jones G, Liberman UA, Mazziotti G, Minisola S, et al. Management of Endocrine Disease: Therapeutics of vitamin D. Eur J Endocrinol. 2018;179(5):R239-59.
10. Bouillon R, Manousaki D, Rosen C, Trajanoska K, Rivadeneira F, Richards JB. The health effects of vitamin D supplementation: evidence from human studies. Nat Rev Endocrinol. 2022;18(2):96-110.
11. Tomei S, Singh P, Mathew R, Mattei V, Garand M, Alwakeel M, et al. The role of polymorphisms in vitamin d-related genes in response to vitamin d supplementation. Nutrients. 2020;12(9):1-16.
12. Dos Santos RN, Maeda SS, Jardim JR, Lazaretti-Castro M. Reasons to avoid vitamin D deficiency during COVID-19 pandemic. Arch Endocrinol Metab. 2021;64(5):498-506.
13. Giustina A, Bouillon R, Binkley N, Sempos C, Adler RA, Bollerslev J, et al. Controversies in Vitamin D: A Statement From the Third International Conference. JBMR Plus. 2020;4(12):e10417.
14. Christakos S, Dhawan P, Verstuyf A, Verlinden L, Carmeliet G. Vitamin D: Metabolism, molecular mechanism of action, and pleiotropic effects. Physiol Rev. 2015;96(1):365-408.
15. Rice SA, Carpenter M, Fityan A, Vearncombe LM, Ardern-Jones M, Jackson AA, et al. Limited exposure to ambient ultraviolet radiation and 25-hydroxyvitamin D levels: A systematic review. Br J Dermatol. 2015;172(3):652-61.
16. Cashman KD. Global differences in vitamin D status and dietary intake: a review of the data. Endocr Connect. 2022;11(1):e210282.

17. Chun RF, Peercy BE, Orwoll ES, Nielson CM, Adams JS, Hewison M. Vitamin D and DBP: the free hormone hypothesis revisited. J Steroid Biochem Mol Biol. 2015;144 Pt A:132-7.
18. Haussler MR, Livingston S, Sabir ZL, Haussler CA, Jurutka PW. Vitamin D Receptor Mediates a Myriad of Biological Actions Dependent on Its 1,25-Dihydroxyvitamin D Ligand: Distinct Regulatory Themes Revealed by Induction of Klotho and Fibroblast Growth Factor-23. JBMR Plus. 2020;5(1):e10432.
19. Manson JAE, Bassuk SS, Lee IM, Cook NR, Albert MA, Gordon D, et al. The VITamin D and OmegA-3 TriaL (VITAL): rationale and design of a large randomized controlled trial of vitamin D and marine omega-3 fatty acid supplements for the primary prevention of cancer and cardiovascular disease. Contemp Clin Trials. 2012;33(1):159-71.
20. Manson JE, Cook NR, Lee IM, Christen W, Bassuk SS, Mora S, et al. Vitamin D Supplements and Prevention of Cancer and Cardiovascular Disease. N Engl J Med. 2019;380(1):33.
21. Manson JAE, Bassuk SS, Buring JE. Principal Results of the VITamin D and OmegA-3 TriaL (VITAL) and Updated Metaanalyses of Relevant Vitamin D Trials. J Steroid Biochem Mol Biol. 2020;198:105522.
22. Scragg R, Khaw KT, Toop L, Sluyter J, Lawes CMM, Waayer D, et al. Monthly High-Dose Vitamin D Supplementation and Cancer Risk: A Post Hoc Analysis of the Vitamin D Assessment Randomized Clinical Trial. JAMA Oncol. 2018;4(11).
23. Virtanen JK, Nurmi T, Aro A, Bertone-Johnson ER, Hyppönen E, Kröger H, et al. Vitamin D supplementation and prevention of cardiovascular disease and cancer in the Finnish Vitamin D Trial: a randomized controlled trial. Am J Clin Nutr. 2022;115(5):1300-10.
24. Bischoff-Ferrari HA, Vellas B, Rizzoli R, Kressig RW, da Silva JAP, Blauth M, et al. Effect of Vitamin D Supplementation, Omega-3 Fatty Acid Supplementation, or a Strength-Training Exercise Program on Clinical Outcomes in Older Adults: The DO-HEALTH Randomized Clinical Trial. JAMA. 2020;324(18):1855.
25. Hahn J, Cook NR, Alexander EK, Friedman S, Walter J, Bubes V, et al. Vitamin D and marine omega 3 fatty acid supplementation and incident autoimmune disease: VITAL randomized controlled trial. BMJ. 2022;376.
26. Scragg R, Khaw KT, Toop L, Sluyter J, Lawes CMM, Waayer D, et al. Monthly High-Dose Vitamin D Supplementation and Cancer Risk: A Post Hoc Analysis of the Vitamin D Assessment Randomized Clinical Trial. JAMA Oncol. 2018;4(11).
27. Dawson-Hughes B, Staten MA, Knowler WC, Nelson J, Vickery EM, Leblanc ES, et al. Intratrial Exposure to Vitamin D and NewOnset Diabetes Among Adults With Prediabetes: A Secondary Analysis From the Vitamin D and Type 2 Diabetes (D2d) Study. Diabetes Care. 2020;43(12):2916.
28. Zhang Y, Tan H, Tang J, Li J, Chong W, Hai Y, et al. Effects of Vitamin D Supplementation on Prevention of Type 2 Diabetes in Patients With Prediabetes: A Systematic Review and Meta-analysis. Diabetes Care. 2020;43(7):1650-8.
29. Pittas AG, Jorde R, Kawahara T, Dawson-Hughes B. Vitamin D Supplementation for Prevention of Type 2 Diabetes Mellitus: To D or Not to D? J Clin Endocrinol Metab. 2020;105(12):3721.
30. Gabbay MA, Sato MN, Finazzo C, Duarte AJ, Dib SA. Effect of cholecalciferol as adjunctive therapy with insulin on protective immunologic profile and decline of residual β-cell function in new-onset type 1 diabetes mellitus. Arch Pediatr Adolesc Med. 2012;166(7):601-7