

Actualizaciones

Acciones no clásicas de la vitamina D

Non-classical actions of vitamin D

Dra. Claudia Sedlinsky

Médica endocrinóloga

*GIOMM Grupo de Investigación en Osteología y Metabolismo Mineral.
Grupo Arkbën, Grupo de Docencia, Asistencia e Investigación de Medicina.
Dirección postal: Medrano 273, 4° A (1178) CABA
E-mail: gabari@fibertel.com.ar*

Resumen

El interés en el estudio de las acciones no clásicas de la vitamina D creció incesantemente a partir del descubrimiento de la presencia de receptores para vitamina D en la mayor parte de los tejidos, de la capacidad intracrina de la mayoría de las células de activar la 25-OH vitamina D, así como del descubrimiento de que tanto la 1-25(OH)₂ vitamina D como la 25-OH vitamina D son ligandos agonistas del receptor de vitamina D con propiedades regulatorias de la expresión génica y propiedades antiproliferativas. Entre dichas acciones, se encuentran efectos sobre diversas enfermedades crónicas, como cáncer, enfermedades autoinmunes, infecciosas y cardiovasculares, y un rol importante en los procesos relacionados con el envejecimiento. Dada la enorme prevalencia de déficit de vitamina D en la población, es necesario diseñar estrategias para asegurar niveles normales de vitamina D y estudiar su efecto sobre la prevención de patologías crónicas de alto impacto en la salud pública.

Palabras clave: vitamina D, cáncer, inmunidad, cardiovascular, envejecimiento.

Abstract

Investigation on non classical effects of vitamin D grew intensely since the finding that vitamin D receptors (VDRs) are located in most tissues and the ability of most cells to activate intracrinally 25 OH vitamin D, as well as the understanding that both 25 OH vitamin D and 1-25 (OH)₂ vitamin D are agonistic ligands of VDRs with genic expression regulatory and anti proliferative actions. Among them are effects on different chronic diseases such as cancer, autoimmune, infectious and cardiovascular diseases and a relevant role in aging related processes. Owing to the huge prevalence of vitamin D deficit among the population, it is necessary to design

strategies to assure normal levels of vitamin D and to investigate its effect on prevention of diseases of high impact on public health.

Key words: *vitamin D, cancer, immune system, cardiovascular diseases, aging.*

Es cada vez más conocida la prevalente deficiencia de vitamina D a nivel mundial, al tiempo que se descubren día a día nuevos efectos de ésta tanto clásicos, ligados al metabolismo fosfocálcico sobre hueso, intestino y riñón, como no clásicos relacionados con fenómenos inflamatorios, inmunitarios, neoplásicos o ligados a procesos del envejecimiento.

Las principales fuentes de vitamina D son la conversión dérmica de 7-dehidrocolesterol a previtamina D por efecto de la exposición a la luz solar, la obtenida de la dieta y la suplementación dietaria. La vitamina D generada a nivel dérmico u obtenida de la dieta es metabolizada a nivel hepático a 25-OH vitamina D, metabolito usado para evaluar el estatus de vitamina D de los pacientes¹.

La exposición a la luz solar hasta niveles suberitematosos puede generar endógenamente el equivalente a la suplementación con 20.000 UI de vitamina D₂. Diferentes factores pueden dificultar la producción dérmica de vitamina D. La melanina compite con los precursores de la vitamina D por los rayos UVB, por lo que las pieles más pigmentadas requieren mayor tiempo de exposición. El envejecimiento reduce la concentración cutánea de 7-dehidrocolesterol; comparado con un adulto de 30 años, un individuo de 70 produce menos del 30% de la vitamina a idéntica exposición solar. Latitudes mayores de 35°, el momento del día y la estación del año también afectan fuertemente la producción de vitamina D. La capa de ozono atmosférica es un importante filtro de los rayos UV. Así, si

el ángulo de la incidencia solar es muy oblicuo como en latitudes extremas, al amanecer y al anochecer o en invierno, los rayos solares deben atravesar una capa más importante de ozono que previene la llegada de los UVB a la superficie de la Tierra. Además, se comprobó que el uso apropiado de pantallas solares con FPS mayor de 15 reduce en más del 99% la capacidad de conversión cutánea del 7-dehidrocolesterol².

Si bien no hay consenso acerca de los niveles séricos óptimos de 25-OH vitamina D, la mayor parte de los autores coinciden en que la deficiencia de vitamina D se define por valores menores de 20 ng/ml; que valores mayores de 30 ng/ml podrían ser considerados como niveles deseables de vitamina D y que se considera intoxicación por vitamina D, valores mayores de 150 ng/ml³. Teniendo en cuenta estas definiciones, se estima que en el mundo más de 1000 millones de personas tienen deficiencia o insuficiencia de vitamina D³.

El descubrimiento de que la mayoría de las células del organismo tienen receptores para vitamina D, y que gran parte de ellas presentan la maquinaria enzimática para activar la vitamina D inactiva (25-OH colecalciferol a 1-25(OH)₂ colecalciferol), así como el descubrimiento de que la 25-OH vitamina D₃ es un ligando agonista del receptor de vitamina D con propiedades regulatorias de la expresión génica y propiedades antiproliferativas⁴ y que desde hace tiempo se observa el gradiente de incidencia de ciertas patologías desde el ecuador hacia las latitudes más extremas⁵, llevaron a promover el estudio de las acciones no clásicas de la vitamina D; entre ellas, los efectos sobre las enfermedades crónicas más prevalentes: cáncer, enfermedades autoinmunes, infecciosas y cardiovasculares y un rol importante en los procesos relacionados con el envejecimiento. La vitamina D controla directa o indirectamente más de 200 genes, incluyendo aquellos responsables de la regulación de la proliferación, diferenciación y apoptosis celular, así como la angiogénesis; también induce efectos antiproliferativos y pro-diferenciadores. Asimismo, se comprobó su potente acción inmunomoduladora⁶.

Inmunidad y vitamina D

La vitamina D tiene potentes efectos inmunomoduladores sobre diferentes células del sistema inmune. Se comprobó la vasta expresión del receptor de vitamina D (VDR) en las diferentes células de dicho sistema: en las células presentadoras de antígeno, monocitos, macrófagos, células dendríticas, células NK, linfocitos T y linfocitos B⁷. Se han comprobado efectos de la 1-25(OH)₂ vitamina D en modelos experimentales de diversas enfermedades tanto infecciosas como autoinmunes, tales como la esclerosis múltiple, el lupus erite-

matoso sistémico, la enfermedad inflamatoria intestinal o la diabetes tipo 1⁷.

Se observó que, frente a la exposición de monocitos y macrófagos al *Mycobacterium tuberculosis*, estas células fueron capaces de inducir la expresión del VDR, así como la de la enzima 1 α hidroxilasa, ante concentraciones de 25-OH vitamina D mayores a 30 ng/ml, lo que produce un aumento de la expresión de 1-25(OH)₂ vitamina D. Esta, a su vez, promovió la síntesis de catelicidina, péptido capaz de destruir el *Mycobacterium tuberculosis*. Ante niveles subnormales de vitamina D esas células fueron incapaces de llevar a cabo dicha respuesta inmune⁸. Existe evidencia in vivo de que la expresión de la enzima 1 α hidroxilasa aumenta en macrófagos en respuesta a una infección bacteriana y que la 1 α hidroxilasa en el sitio de la infección proporciona 1,25(OH)₂D₃ para la regulación local de genes que responden a la vitamina D⁹.

La 1,25(OH)₂D₃ es un potente supresor in vivo de enfermedades autoinmunes generadas en forma experimental tales como artritis, diabetes tipo 1, lupus, enfermedad inflamatoria intestinal y modelos de esclerosis múltiple¹⁰. La 1,25(OH)₂D₃ inhibe *in vivo* el desarrollo de células Th1, y la inhibición de la respuesta mediada por células Th1 se correlaciona con la protección contra el desarrollo de la enfermedad¹⁰.

En diferentes tipos de modelos experimentales se observó que, si el huésped presenta una menor capacidad de expresión de VDR, es más susceptible de expresar enfermedad inflamatoria intestinal¹¹.

La 1,25(OH)₂D₃ induce la proliferación de las células T regulatorias y las NK. La inducción de estas células regulatorias y la inhibición de las células Th1 son los mecanismos por los cuales la 1,25(OH)₂D₃ suprime los fenómenos de autoinmunidad experimental¹².

En modelos experimentales de esclerosis múltiple y de enfermedad inflamatoria intestinal se observó que en ausencia de vitamina D se desarrollaban las células T autorreactivas, mientras que en presencia de 1-25(OH)₂D₃ y un VDR funcional se restauraba el equilibrio en la respuesta de células T y se evitaban los fenómenos de autoinmunidad¹³.

Tanto en esclerosis múltiple como en diabetes tipo 1 y enfermedad de Crohn se observó un gradiente de prevalencia creciente a medida que aumenta la latitud y se postula una posible contribución beneficiosa de los niveles de vitamina D inducidos por los rayos UV en la inmunomodulación, lo que disminuye la incidencia de estas patologías⁷.

Se estudió la relación entre aporte dietario de vitamina D y el riesgo de desarrollar esclerosis múltiple en dos grandes cohortes de mujeres: el *Nurses' Health Study* (92.253 mujeres, seguidas desde 1980 hasta 2000) y el *Nurses' Health Study II* (95.310 mujeres, seguidas

entre 1991 y 2001). Se estudió el contenido de la dieta de inicio y cada cuatro años a partir del reclutamiento. Se confirmaron durante el seguimiento 173 casos de esclerosis múltiple y se observó que el aporte de vitamina D a través de suplementos dietarios se asoció inversamente con el riesgo de presentar esclerosis múltiple. El RR de desarrollar la enfermedad en mujeres que recibían un aporte mayor que 400 UI/día con respecto a las que no lo recibían fue de 0,59 (95% CI= 0,38-0,91; p=0,006), lo que destaca el rol protector del aporte de vitamina D¹⁴.

Diferentes estudios sugieren que la suplementación con vitamina D en niños reduce el riesgo de diabetes tipo 1 y que el aumento del aporte de la vitamina D durante el embarazo reduce el desarrollo de autoanticuerpos antiisletos en el niño. Asimismo, en un estudio finlandés, se demostró que el aporte de 2000 UI de vitamina D suministrado diariamente durante el primer año de vida a 10.366 niños seguidos por 31 años disminuyó en el 80% el riesgo de presentar diabetes tipo 1¹⁵.

Vitamina D y cáncer

Evidencia experimental sugiere que la vitamina D puede reducir el riesgo de cáncer a través de la regulación de la proliferación y la diferenciación celular, así como de la inhibición de la angiogénesis. Estas propiedades se atribuyen a la forma activa de la vitamina D, la 1-25(OH)₂ vitamina D₃. Los efectos antineoplásicos de la vitamina D se relacionarían con la capacidad de la célula de expresar la enzima 1 α hidroxilasa, capaz de producir intracelularmente, a partir del precursor 25-OH vitamina D, la forma activa, 1-25 (OH)₂D₃.

Estudios exhaustivos demostraron que las células normales y también las neoplásicas expresan VDR. La unión de la vitamina D a su receptor induce la regulación de más de 60 genes que ejercen acciones sobre el ciclo celular: acciones pro-diferenciadoras, antiproliferativas y antimetastáticas. Diversos estudios epidemiológicos mostraron que el mayor nivel de exposición solar se asoció a menor mortalidad por cáncer de diferentes estirpes –entre ellas, colon, próstata, mama y ovario– responsables de gran parte de la mortalidad por cáncer en el mundo industrializado. Se observó una asociación favorable al relacionar sus niveles plasmáticos, ya sea ésta proveniente de la conversión cutánea como a través de los aportes nutricionales. Ciertos análogos sintéticos de la vitamina D también mostraron efectos antineoplásicos¹⁶.

Diferentes estudios asociaron la exposición solar con el riesgo de presentar cáncer de diferentes estirpes y mostraron un incremento mayor de la prevalencia de diferentes patologías neoplásicas en latitudes más altas que en las más cercanas al ecuador. El *Nurses Health Study* observó en 32.826 individuos que el riesgo relativo de presentar cáncer colorrectal se asoció inversamen-

te con los niveles plasmáticos de 25-OH vitamina D. El RR para valores de 16 ng/ml fue de 1,0 mientras que, ante valores de 39,9 ng/ml, el RR fue de 0,53 (p<0,01)¹⁷. Otro estudio mostró que, en pacientes con cáncer colorrectal, valores de 25-OH vitamina D prediagnóstico más altos se asociaban a una mejoría significativa del tiempo de supervivencia¹⁸.

Un estudio de 980 mujeres en el que se compararon niveles de ingesta altos vs. niveles de ingesta bajos de vitamina D sobre riesgo de cáncer de mama arrojó como resultado una disminución del riesgo del 50% en las que aportaban valores más altos de vitamina D³. Investigando la asociación entre niveles plasmáticos 25-OH vitamina D y cáncer de mama en la posmenopausia, un estudio realizado en Alemania analizó datos de 1394 pacientes con cáncer de mama y 1365 controles entre 50 y 74 años halló que las concentraciones de 25-OH vitamina D presentaban una asociación inversa significativa con el riesgo de desarrollar cáncer de mama¹⁹.

Enfermedades cardiovasculares y vitamina D

Diferentes estudios epidemiológicos sugirieron una asociación entre riesgo aumentado de hipertensión y diabetes en individuos con aporte nutricional y niveles subóptimos de vitamina D. En el marco del *Third National Health and Nutrition Examination Survey* (NHANES III), se estudió la asociación entre niveles séricos de 25-OH vitamina D y factores de riesgo de enfermedad cardiovascular en 7186 hombres y 7902 mujeres mayores de 20 años. Los valores de 25-OH vitamina D encontrados fueron menores en mujeres, ancianos, individuos de las minorías americanas y en obesos, hipertensos y diabéticos. Comparando los cuartiles más bajos y los más altos de concentración plasmática de vitamina D se halló un RR de hipertensión de 1,30; RR de diabetes de 1,98; de hipertrigliceridemia, 1,47; y de obesidad, 2,29 (para todos p<0,001), lo que evidencia una asociación entre hipovitaminosis D e importantes factores de riesgo de enfermedad cardiovascular²⁰.

Se describió que la población de latitudes altas presenta un mayor riesgo de hipertensión y enfermedad cardiovascular. En un estudio de Krause sobre pacientes hipertensos expuestos a radiación UVB a dosis suberitematosa tres veces por semana por tres meses disminuyó la presión diastólica y sistólica asociada a un aumento concomitante del 180% de los niveles de 25-OH vitamina D sin afectar los valores de calcemia ni fosfatemia²¹.

Chiu y cols., de la Universidad de California, investigaron la relación entre los niveles de 25-OH vitamina D, insulinosensibilidad y función de la célula β en 126 sujetos normoglucémicos. Los datos obtenidos mostraron una correlación positiva altamente significativa entre los niveles de 25-OH vitamina D y la insulinosensibilidad,

y un efecto negativo de la hipovitaminosis D sobre la función de la célula β . Los sujetos con hipovitaminosis D presentaron un riesgo incrementado de insulinoresistencia, disminución de la síntesis de insulina y síndrome metabólico²². Asimismo, se publicó la asociación del déficit de vitamina D con el aumento de los valores de factores proinflamatorios como la proteína C reactiva y la interleuquina 10, factores que se asocian a un aumento del riesgo de enfermedad cardiovascular²³.

Vitamina D y envejecimiento

Un trabajo reciente de Richards JB y cols. estudió la asociación entre niveles séricos de vitamina D y la longitud de los telómeros en leucocitos. Dicha longitud se postula como predictora de condiciones patológicas relacionadas con los procesos de envejecimiento, donde cada ciclo celular y la presencia de eventos inflamatorios se asocian con un acortamiento de la longitud de dichos telómeros. Para ello estudiaron 2160 mujeres entre 18 y 79 años de una población de gemelos. Hallaron que la longitud de los telómeros se correlacionó significativamente en forma negativa con la edad de las participantes y se correlacionó significativamente en forma positiva con los niveles séricos de vitamina D y que esta última relación persistió luego de ser ajustada por la edad, la estación del año, el estatus menopáusico, el uso de TRH o la actividad física. La diferencia hallada entre los valores más altos y los más bajos de concentración de vitamina D fue de 107 pares de bases ($p=0,0009$), que equivale a 5 años de envejecimiento de los telómeros²⁴.

Un estudio prospectivo poblacional involucró a 686 individuos, el 49% de ellos mujeres, de edad promedio 62 años, para estudiar la asociación entre niveles de 25-OH vitamina D con progresión de sarcopenia y actividad física. Se observó que los participantes cuyos niveles de 25-OH vitamina D eran menores de 20 ng/ml presentaban valores significativamente menores de masa magra apendicular (masa muscular), fortaleza, calidad muscular y actividad física ($p<0,05$). Los valores basales de 25-OH vitamina D fueron un predictor positivo independiente del cambio en la fortaleza de los miembros inferiores y de la calidad muscular. Las diferencias en los niveles de 25-OH vitamina D pudieron también predecir positivamente el porcentaje basal de la masa magra apendicular, la fortaleza muscular, la calidad muscular y la actividad física, aun luego de ajustar por el grado de exposición solar y de grasa corporal²⁵.

En conclusión, se demostraron importantes avances en el conocimiento de la importancia de la vitamina D en diferentes funciones fisiológicas vitales. Es necesario estudiar las estrategias necesarias para mantener niveles de suficiencia de vitamina D a lo largo de la vida, y estudiar su efecto sobre la prevención de ciertas

patologías crónicas de alto impacto en la salud pública.

Referencias

1. Holick MF, Garabedian M. Vitamin D: photobiology, metabolism, mechanisms of action, and clinical applications. En: Favus MJ (ed.). *Primer on the Metabolic Bone Diseases and Disorders of Mineral Metabolism* (6ª edición). Washington DC: ASBMR. 2006:106-114.
2. 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.
3. Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med* 2007; 357:266-281.
4. Lou YR, Molnár F, Peräkylä M, Qiao S, Kalueff AV, St-Arnaud R, Carlberg C, Tuohimaa P. 25-Hydroxyvitamin D₃ is an agonistic vitamin D receptor ligand. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2010; 118:162-170.
5. Ponsonby AL, McMichael A, Van Der Mei I. Ultraviolet radiation and autoimmune disease: insights from epidemiological research. *Toxicology* 2002; 71:181-2.
6. Nagpal S, Na S, Rathnachalam R. Noncalcemic actions of vitamin D receptor ligands. *Endocr Rev* 2005; 26:662-687.
7. Veldman CM, Cantorna MT, DeLuca HF. Expression of 1,25-dihydroxyvitamin D₃ receptor in the immune system. *Arch Biochem Biophys* 2000; 374:334-8.
8. Liu PT, Stenger S, Tang DH, Modlin RL. Cutting edge: vitamin D-mediated human antimicrobial activity against *Mycobacterium tuberculosis* is dependent on the induction of cathelicidin. *J Immunol* 2007; 179:2060-3.
9. Nelson CD, Reinhardt TA, Beitz DC, Lippolis JD. In vivo activation of the intracrine vitamin D pathway in innate immune cells and mammary tissue during a bacterial infection. *PLoS ONE* 2010; 5(11):e15469. doi:10.1371/journal.pone.0015469
10. Cantorna MT. Vitamin D and autoimmunity: Is vitamin D status an environmental factor affecting autoimmune disease prevalence? *Proc Soc Exp Biol Med* 2000; 223:230-3.
11. Froicu M, Weaver V, Wynn TA, McDowell MA, Welsh JE, Cantorna MT. A crucial role for the vitamin D receptor in experimental inflammatory bowel diseases. *Mol Endocrinol* 2003; 17:2386-92.
12. Cantorna MT, Yu S, Bruce D. The paradoxical effects of vitamin D on type 1 mediated immunity. *Mol Aspects Med* 2008; 29:369-375.
13. Cantorna MT. Vitamin D and its role in immunology: multiple sclerosis and bowel inflammatory disease. *Prog Biophys Mol Biol* 2006; 92:60-4.
14. Munger KL, Zhang SM, O'Reilly E, Hernán MA, Olek MJ, Willett WC, Ascherio A. Vitamin D intake and incidence of multiple sclerosis. *Neurology* 2004; 62:60-5.
15. Hyppönen E, Läärä E, Reunanen A, Järvelin MR, Virtanen SM. Intake of vitamin D and risk of type 1 dia-

- betes: a birth-cohort study. *Lancet* 2001; 358:1500-3.
16. Ali MM, Vaidya V. Vitamin D and cancer. *J Cancer Res Ther* 2007; 3:225-230.
17. Feskanich D, Ma J, Fuchs CS, Kirkner GJ, Hankinson SE, Hollis BW, Giovannucci EL. Plasma vitamin D metabolites and risk of colorectal cancer in women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2004; 13:1502-8.
18. Ng K, Meyerhardt JA, Wu K, Feskanich D, Hollis BW, Giovannucci EL, Fuchs CS. Circulating 25-hydroxyvitamin D levels and survival in patients with colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2008; 26:2984-91.
19. Abbas S, Linseisen J, Slanger T, Kropp S, Mutschelknauss EJ, Flesch-Janis D, Chang-Claude J. Serum 25-hydroxyvitamin D and risk of post-menopausal breast cancer: results of a large case-control study. *Carcinogenesis* 2008; 29:93-99.
20. Martins D, Wolf M, Pan D, Zadshir A, Tareen N, Tadhani R, Felsenfeld A, Levine B, Mefrotra R, Norris K. Prevalence of cardiovascular risk factors and the serum levels of 25-hydroxyvitamin D in the United States: data from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Arch Intern Med* 2007; 167:1159-1165.
21. Krause R, Buhring M, Hopfenmuller W, Holick MF, Sharma AM. Ultraviolet B and blood pressure. *Lancet* 1998; 352:709-710.
22. Chiu KC, Chu A, Go VLW, Saad MF. Hypovitaminosis D is associated with insulin resistance and beta cell dysfunction. *Am J Clin Nutr* 2004; 79:820-5.
23. Zitterman A, Schleithoff SS, Tenderich G, Berthold HK, Korf R, Stehle P. Low vitamin D status: a contributing factor in the pathogenesis of congestive heart failure? *J Am Coll Cardiol* 2003; 41:105-112.
24. Richards JB, Valdes AM, Gardner JP, Paximadas D, Kimura M, Nessa A, Lu X, Surdulescu GL, Swaminathan R, Spector T, Aviv A. Higher serum vitamin D concentrations are associated with longer leukocyte telomere length in women. *Am J Clin Nutr* 2007; 86:1420-5.
25. Scott D, Blizzard L, Fell J, Ding C, Winzenberg T, Jones G. A prospective study of the associations between 25-hydroxyvitamin D, sarcopenia progression and physical activity in older adults. *Clin Endocrinol* 2010; 73:581-7.