

Sistema endocrino de la vitamina D y enfermedades cardiovasculares

El sistema endocrino de la vitamina D: fisiología e implicaciones clínicas

Juan J. Díez^{a,b,c,*}^aServicio de Endocrinología y Nutrición, Hospital Universitario Puerta de Hierro-Majadahonda, Majadahonda, Madrid, España^bInstituto de Investigación Sanitaria Puerta de Hierro - Segovia de Arana, Majadahonda, Madrid, España^cDepartamento de Medicina, Universidad Autónoma de Madrid, Madrid, España

Palabras clave:

Vitamina D
25-hidroxivitamina D
1,25-dihidroxivitamina D
Efectos extraesqueléticos
Enfermedad cardiovascular
Deficiencia de vitamina D
Prevención
Tratamiento

Keywords:

Vitamin D
25-hydroxyvitamin D
1,25-dihydroxyvitamin D
Extraskeletal effects
Cardiovascular disease
Vitamin D deficiency
Prevention
Treatment

RESUMEN

El sistema endocrino de la vitamina D es esencial para mantener la homeostasis del calcio y el fósforo y para prevenir el raquitismo y la osteomalacia. La mayor parte de la vitamina D circulante procede de la síntesis cutánea, por acción de la radiación ultravioleta en el 7-dehidrocolesterol. Solo un 10-20% de la requerida procede de la dieta. Tras una primera hidroxilación hepática, la vitamina D sintetizada en la piel o provista por la dieta se transforma en 25-hidroxivitamina D, compuesto de vida media larga que se utiliza en la clínica como estimador de los depósitos corporales de esta vitamina. Posteriormente, una segunda hidroxilación en el túbulo renal lo transforma en un compuesto activo, el 1,25-dihidroxivitamina D, que se une al receptor intracelular de vitamina D y es capaz de regular la expresión de un gran número de genes. Desde hace años se conocen múltiples efectos extraesqueléticos de la vitamina D, como son la regulación de la función muscular, el crecimiento celular, el sistema inmunitario y la defensa contra las infecciones. Estudios clínicos han relacionado los trastornos de la vitamina D con la aparición de diabetes mellitus, cáncer, enfermedades autoinmunitarias, trastornos metabólicos y enfermedad cardiovascular. La deficiencia de vitamina D es un serio problema de salud pública, dado que su prevalencia alcanza proporciones pandémicas. Por ello, diversas sociedades científicas han definido criterios de insuficiencia y deficiencia de esta vitamina y han emitido recomendaciones para prevenir y tratar esta deficiencia y sus consecuencias clínicas.

The vitamin D endocrine system: physiology and clinical significance

ABSTRACT

The vitamin D endocrine system plays an essential role in maintaining calcium and phosphorus homeostasis and in preventing rickets and osteomalacia. Most circulating vitamin D is synthesized in the skin through the action of ultraviolet radiation on 7-dehydrocholesterol. Dietary intake provides only 10–20% of requirements. After initial hydroxylation in the liver, the vitamin D synthesized in the skin or derived from the diet is transformed into 25-hydroxyvitamin D, a compound with a long half-life that is used clinically to estimate vitamin D storage in the body. Subsequently, hydroxylation occurs for a second time in the renal tubules to produce the active compound, 1,25-dihydroxyvitamin D, which binds to the intracellular vitamin D receptor and has the ability to regulate the expression of a large number of genes. The numerous extraskeletal effects of vitamin D have been recognized for many years, such as regulation of muscle function, cell growth, the immune system, and defense against infections. Clinical studies have associated vitamin D deficiency with the development of diabetes, cancer, autoimmune diseases, metabolic disorders, and cardiovascular disease. Vitamin D deficiency is a serious public health problem because its prevalence can reach pandemic levels. Therefore, various scientific societies have produced definitions of vitamin D insufficiency and deficiency and have issued guidelines on the prevention and treatment of vitamin D deficiency and its clinical consequences.

INTRODUCCIÓN

El sistema hormonal de la vitamina D está formado por una serie de compuestos esteroideos derivados del 7-dehidrocolesterol, sus proteínas transportadoras y sus receptores celulares. Ese sistema

desempeña un papel fundamental en la regulación del metabolismo óseo, el control del metabolismo fosfocálcico, la modulación del sistema inmunitario, la síntesis de mediadores inflamatorios, la presión arterial y varios procesos implicados en la multiplicación y la diferenciación celulares. Los trastornos por deficiencia grave de este sistema causan anomalías del metabolismo del calcio y el fósforo (hipocalcemia, hipofosfatemia, hiperparatiroidismo secundario), así como raquitismo y osteomalacia en niños y osteomalacia en adultos¹.

El término vitamina D se refiere tanto al ergocalciferol (vitamina D₂) como al colecalciferol (vitamina D₃). La vitamina D₂, de origen

*Autor para correspondencia: Servicio de Endocrinología y Nutrición, Hospital Universitario Puerta de Hierro-Majadahonda, Manuel de Falla 1, 28222 Majadahonda, Madrid, España.

Correo electrónico: juanjose.diez@salud.madrid.org (J.J. Díez).

vegetal, se encuentra en hongos y levaduras, y habitualmente esta y sus metabolitos no se detectan en la circulación. La vitamina D₃, colecalciferol, se encuentra principalmente en el aceite de hígado de pescado, los pescados grasos, la yema de huevo, el hígado y los riñones². Existen pocas fuentes naturales de vitamina D en la dieta, por lo que la principal vía de adquisición de vitamina D para la especie humana es, con mucho, la exposición de la piel a la luz solar.

BIOSÍNTESIS Y METABOLISMO

Síntesis cutánea y absorción intestinal

La radiación ultravioleta B (UVB) alcanza la epidermis y, en las membranas plasmáticas de los queratinocitos, inicia la síntesis de vitamina D₃ (colecalciferol) mediante una reacción no enzimática en 2 pasos³. En el primero, el 7-dehidrocolesterol (provitamina D₃) se transforma en precolecalciferol (previtamina D₃), un compuesto termodinámicamente inestable. El segundo paso consiste en una isomerización térmica que tiene lugar a la temperatura corporal y convierte el precolecalciferol en una molécula estable, el colecalciferol. La exposición prolongada a los rayos UVB induce la conversión del precolecalciferol en lumisterol y taquisterol, así como la fotoconversión del colecalciferol en 5,6-transvitamina D₃ y supraesteroides I y II, lo que constituye un mecanismo de regulación de la producción epidérmica de la vitamina D₃ que evita la toxicidad por exceso de exposición solar⁴.

Por lo tanto, la síntesis epidérmica de vitamina D depende de factores externos que condicionan la cantidad de radiación ultravioleta que alcanza la piel. Entre ellos, el ángulo cenital solar —que depende de la latitud, la estación y la hora del día—, la concentración de ozono en la atmósfera, la contaminación atmosférica con compuestos orgánicos volátiles y el uso de cremas de protección solar. Pero también depende de factores individuales como la pigmentación cutánea, la edad y la obesidad. Por ello, muchas situaciones en que la exposición al sol es escasa se acompañan de deficiencia de esta vitamina y hacen preciso suplementarla¹⁵.

Por otra parte, el colecalciferol y el ergocalciferol de la dieta se incorporan a los quilomicrones y se absorben en el sistema linfático, a través del cual entran en la circulación. Estos compuestos, junto con la vitamina D₃ sintetizada en la piel, circulan unidos a la proteína transportadora de vitamina D (DBP) y, en menor grado, a la albúmina^{6,7}.

Activación de la vitamina D

La conversión de la vitamina D en su compuesto activo requiere una doble hidroxilación (figura 1). La primera de ellas tiene lugar en el hígado, donde la mayoría de la vitamina D de la circulación se hidroxila en posición 25 a través de la enzima mitocondrial citocromo P450 25-hidroxiolasa (CYP2R1), lo que da lugar a la 25-hidroxivitamina D—25(OH)D₃, calcidiol o calcifediol—. La segunda hidroxilación acontece, principal pero no exclusivamente, en las células epiteliales del túbulo proximal renal, a través de la 1 α -hidroxilasa (CYP27B1), que transforma la 25(OH)D₃ en el metabolito activo, la 1,25-dihidroxivitamina D⁸—1,25(OH)₂D o calcitriol—.

El colecalciferol adquirido por irradiación solar y dieta se almacena en el músculo y el tejido adiposo, desde donde se libera progresivamente para una producción continua de calcidiol y calcitriol⁹. De los aproximadamente 250 μ g diarios que pueden generarse diariamente a través de la irradiación solar, solo 1-2 μ g se convierten en calcitriol. Tanto 25(OH)D₃ como 1,25(OH)₂D circulan unidos a la mencionada DBP y la albúmina^{6,7}. Solo un 1-2% de la vitamina D circula libre¹⁰. La vida media funcional del 25(OH)D₃, cuando se genera a partir de los depósitos tisulares de colecalciferol, es de 2-3 meses, mientras que la del 1,25(OH)₂D es alrededor de 8 h, por lo que el 25(OH)D₃ se utiliza en clínica como marcador bioquímico del estado corporal de vitamina D¹¹.

Mecanismo de acción

En los últimos años ha habido cierto debate en torno a la consideración de estos compuestos como vitaminas u hormonas. Una visión integradora es la proporcionada recientemente por Vieth⁹, que establece que únicamente el colecalciferol cumple la definición de vitamina, ya que se trata de una sustancia orgánica, presente en mínimas cantidades en la alimentación natural, que es esencial para el metabolismo y cuya ausencia de la dieta causa una enfermedad por deficiencia. El 25(OH)D₃, por su parte, se ajusta a la definición de prehormona, ya que es un producto de secreción con poca o nula potencia biológica que se convierte periféricamente en una hormona activa. Por último, el 1,25(OH)₂D es una sustancia formada en un tejido, transportada en la circulación a otros órganos y con capacidad de alterar la actividad funcional del órgano diana, es decir, se ajusta a la definición de hormona. Por lo tanto, el calcitriol es el metabolito hormonalmente activo del sistema hormonal D, mientras que el colecalciferol es un precursor inactivo.

Tras su disociación de la DBP, el 1,25(OH)₂D se une al receptor citosólico de vitamina D (VDR) de los órganos diana. Esta unión induce en este cambios conformacionales en el receptor que conducen a su heterodimerización con el receptor retinoide X (RXR) y a la translocación de este complejo al núcleo, donde se une a los elementos respondedores a vitamina D en la región promotora de los genes diana. Ello da lugar a la síntesis de proteínas reguladas por la vitamina D¹².

Regulación

La producción hepática de 25(OH)D₃ no está regulada, y ello implica que, a mayor cantidad de vitamina D ingerida o sintetizada en la epidermis, mayor será la concentración de 25(OH)D₃ circulante. Esta característica, junto con la prolongada vida media, hacen que sus concentraciones plasmáticas se utilicen en clínica como la mejor estimación de los depósitos de vitamina D de una persona¹.

El calcitriol es el único metabolito del sistema hormonal D que está sometido a una estrecha regulación por la fosfatemia, la hormona paratiroidea (PTH) y el factor de crecimiento fibroblástico 23 (FGF-23) para mantener las concentraciones séricas de calcio y fósforo dentro de unos márgenes relativamente estrechos. En concreto, una reducción de la calcemia estimula la síntesis de PTH que, a su vez, activa la 1 α -hidroxilasa renal. La hipofosfatemia también estimula la 1 α -hidroxilación renal. La hiperfosfatemia y el FGF-23, hormona fosfatúrica producida en los osteocitos, inhibe la 1 α -hidroxilasa y activa la 24-hidroxilasa. El gen que codifica esta enzima, CYP24A1, se induce no solo por el FGF-23, sino también por 1,25(OH)₂D y 25(OH)D₃, por lo que se considera un factor crítico en el relativamente amplio margen terapéutico de la vitamina D¹³. La consecuencia de la acción de la 24-hidroxilasa es la conversión del calcifediol y calcitriol en los metabolitos inactivos 24,25-dihidroxivitamina D y 1,24,25-trihidroxivitamina D respectivamente. Estos compuestos dan lugar al ácido calcitroico y metabolitos conjugados como glucuronatos y sulfatos que se eliminan por la bilis, entre otros, lo que constituye un sistema de regulación catabólica del sistema hormonal de la vitamina D¹⁴.

ACCIONES DEL SISTEMA ENDOCRINO DE LA VITAMINA D

El control del metabolismo óseo y mineral se ejerce gracias a las acciones de la 1,25(OH)₂D en el intestino (aumento de la absorción intestinal de calcio y fósforo), riñón (aumento de la reabsorción tubular de ambos), hueso (facilitación de la osteoclastogénesis y regulación de la producción de proteínas implicadas en la mineralización ósea) y paratiroides (inhibición de la secreción de PTH), a través de las cuales se consigue mantener una adecuada homeostasis esquelética y unas concentraciones séricas normales de calcio y fósforo¹.

Sin embargo, una peculiaridad del sistema endocrino de la vitamina D es que tanto el VDR como la 1 α -hidroxilasa están presentes en

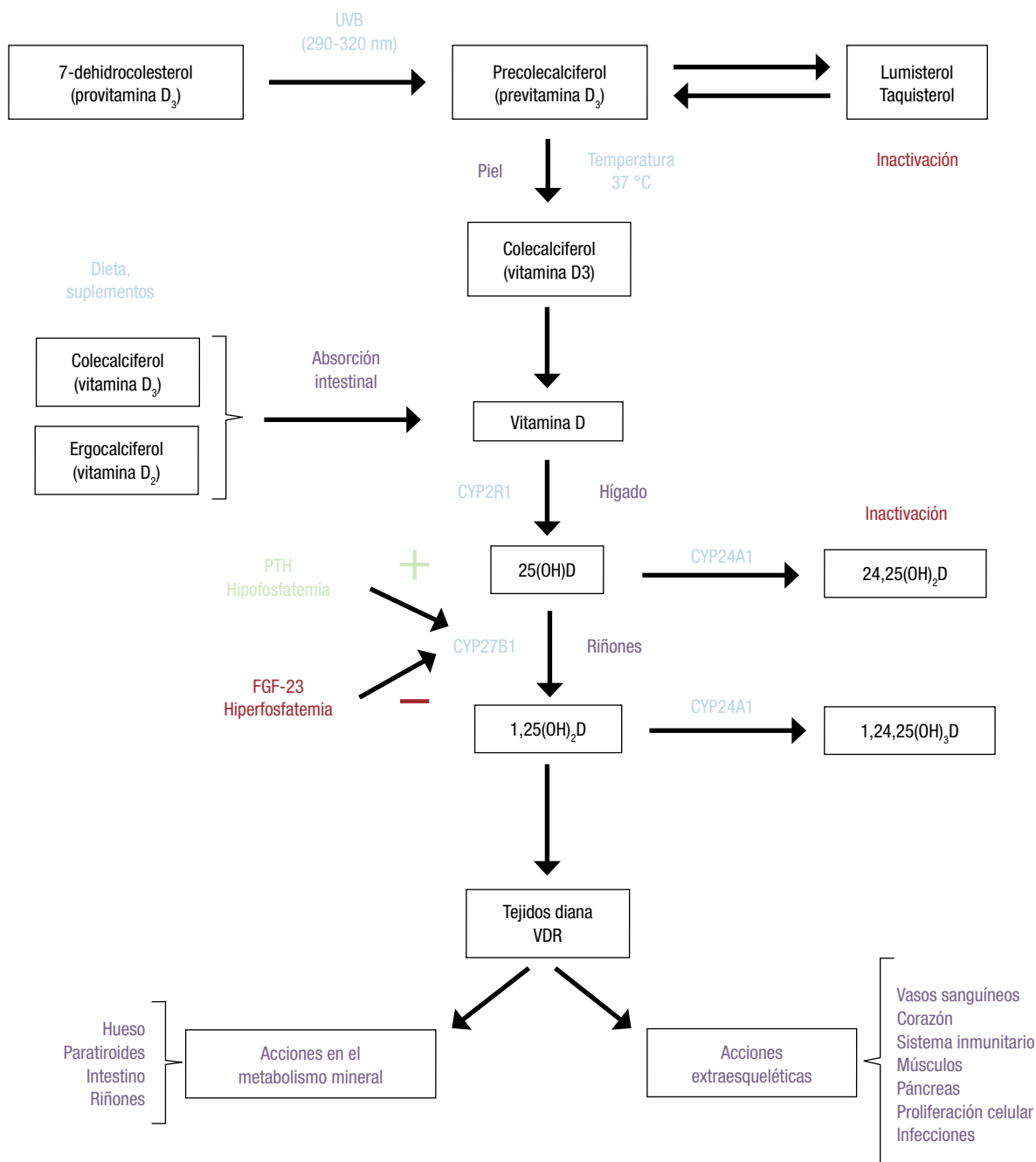


Figura 1. Representación esquemática de la síntesis, el metabolismo y las acciones del sistema endocrino de la vitamina D. La previtamina D, sintetizada en la epidermis por acción de la radiación ultravioleta B (UVB) sobre el 7-dehidrocolesterol, se transforma a la temperatura corporal en vitamina D o se inactiva, de modo reversible, a taquisterol y lumisterol. La vitamina D obtenida por síntesis cutánea, junto con la absorbida en el intestino procedente de la dieta, se hidroxila en el hígado por acción de la 25-hidroxilasa (CYP2R1), lo que da lugar a la 25-hidroxivitamina D –25(OH)D₃–, compuesto inactivo que circula en plasma unido a la proteína transportadora de vitamina D (DBP) y cuya concentración constituye un marcador bioquímico del estado corporal de esta vitamina. Una segunda hidroxilación renal por la 1 α -hidroxilasa (CYP27B1) da lugar a la vitamina D activa, 1,25-dihidroxivitamina D –1,25(OH)₂D o calcitriol–. Esta síntesis está controlada por la fosfatemia, la hormona paratiroidea (PTH) y el factor de crecimiento fibroblástico 23 (FGF-23). La enzima 24-hidroxilasa (CYP24A1) transforma en metabolitos inactivos tanto la 25(OH)D₃ como la 1,25(OH)₂D. La unión de la 1,25(OH)₂D al receptor intracelular de vitamina D (VDR) en los tejidos diana da lugar a las distintas acciones esqueléticas y extraesqueléticas de este sistema endocrino. Figura de elaboración propia.

tejidos diferentes de los directamente implicados en el metabolismo óseo y mineral. En concreto, el VDR se expresa en casi todas las células, y se estima que aproximadamente el 3% del genoma humano se regula por la 1,25(OH)₂D¹⁵. Además, la enzima 1 α -hidroxilasa (CYP27B1) se expresa en diversos tejidos aparte de los riñones, por lo que la síntesis del metabolito activo puede ser autocrina o paracrina en estos tejidos extrarrenales, que también pueden catabolizar la 1,25(OH)₂D¹⁶.

Estas características pueden explicar los llamados efectos extraesqueléticos de la vitamina D, que incluyen vías genómicas y no genómicas y abarcan un amplio espectro de acciones que afectan a la función muscular, el crecimiento celular y el riesgo de cáncer, la adhesión celular, el sistema inmunitario y la defensa contra las infecciones, el sistema cardiovascular, la diabetes y otras alteraciones metabólicas^{11,17,18}. Además, se ha demostrado que la 1,25(OH)₂D puede tener efectos epigenéticos que afectan a los genes diana de la vitamina D y

modifican la conformación de histonas, y por lo tanto la accesibilidad de la cromatina, lo que explicaría las diferentes sensibilidades individuales a las concentraciones de 25(OH)D₃¹⁹.

En particular, en lo que se refiere al sistema cardiovascular, se han encontrado VDR en los principales tipos celulares del sistema cardiovascular, tales como células endoteliales, fibras musculares lisas vasculares, cardiomiocitos, plaquetas, macrófagos y otras²⁰. En estudios animales, la ablación del VDR provoca un aumento en la producción de renina y angiotensina II, lo que conduce a hipertensión e hipertrofia cardíaca²⁰. Los animales *knockout* para el VDR muestran también aumento de la trombogenicidad y la calcificación vascular²¹.

Los estudios observacionales en humanos han mostrado una asociación entre bajas concentraciones de vitamina D y el riesgo de hipertensión y enfermedad cardiovascular²². Sin embargo, un meta-análisis de 46 ensayos no mostró beneficio de la suplementación de vitamina D en la presión arterial sistólica o diastólica²³. Distintos estudios prospectivos también han mostrado una relación inversa entre los valores séricos de 25(OH)D₃ y el riesgo de enfermedad cardiovascular²⁴. No obstante, los estudios de suplementación con vitamina D no han logrado demostrar un efecto significativo en resultados cardiovasculares como el infarto de miocardio y el ictus²⁵⁻²⁹.

Dos ensayos clínicos recientes, el VITAL³⁰ y el ViDA³¹, han concluido que la suplementación con vitamina D no da lugar a una menor incidencia de eventos cardiovasculares en comparación con el placebo. En el ensayo DO-Health³², tampoco se encontraron beneficios significativos de la suplementación con vitamina D en los 2 objetivos primarios de naturaleza cardiovascular que se analizaron.

DEFICIENCIA DEL SISTEMA ENDOCRINO DE LA VITAMINA D

Definición

No existen definiciones universalmente aceptadas de insuficiencia y deficiencia de vitamina D, ya que los diferentes expertos y sociedades científicas han adoptado criterios dispares, si bien todos emplean la concentración sérica de 25(OH)D₃ como marcador integral del estado de vitamina D^{5,11,33}. Así, el *Institute of Medicine* en 2011 consideraba que la concentración sérica mínima de 25(OH)D₃ necesaria para el mantenimiento de la salud es de 20 ng/ml³⁴, mientras que otros especialistas apuntaban valores entre 20 y 50 ng/ml¹⁶. En su guía de práctica clínica de 2011, la *Endocrine Society* definió la deficiencia como cifras de 25(OH)D₃ < 20 ng/ml y la insuficiencia, como valores entre 21 y 29 ng/ml³⁵.

La falta de coincidencia entre los diferentes autores puede explicarse por los distintos criterios utilizados para definir el nivel óptimo de 25(OH)D₃ que incluyen el necesario para obtener una máxima supresión de PTH o lograr una adecuada absorción intestinal de calcio o el nivel apropiado para evitar un determinado evento clínico como, por ejemplo, las fracturas. Según una reciente declaración de una conferencia internacional de expertos³⁶, se considera suficiencia de vitamina D una concentración de 25(OH)D₃ > 20 ng/ml. La insuficiencia de esta vitamina se define como valores entre 12 y 20 ng/ml, mientras que los < 12 ng/ml indican deficiencia. Los valores > 100 ng/ml conllevan un riesgo de toxicidad por vitamina D. Todos los autores están de acuerdo en que deben evitarse las concentraciones de 25(OH)D₃ < 10 ng/ml en todas las edades³⁷.

En nuestro país, la Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición (SEEN) recomienda mantener concentraciones séricas de 25(OH)D₃ entre 30 y 50 ng/ml para conseguir los beneficios de salud que aporta la vitamina D³⁷. La Sociedad Española de Investigación Ósea y Metabolismo Mineral (SEIOMM) recomienda estos mismos valores para pacientes con osteoporosis o riesgo de fractura³⁸.

Causas

Las necesidades de vitamina D en población sana oscilan entre 400 y 800 UI diarias (10-20 µg/día), dependiendo de la edad de los sujetos,

el tipo de piel y otros factores condicionantes como la exposición solar, el embarazo o la comorbilidad, por lo que muchos países han editado guías con sus propias recomendaciones². Algunas sociedades, como la SEIOMM, recomiendan una ingesta diaria de 800 UI de vitamina D para la población general adulta, 800-1.000 UI para las mujeres posmenopáusicas y los varones mayores de 50 años y de 800-2.000 UI para los pacientes con osteoporosis o fracturas o los ancianos institucionalizados³⁸.

Dado que el 80-90% de la vitamina D requerida procede de la producción cutánea, resulta claro que una exposición solar insuficiente es la principal causa de deficiencia de vitamina D. Algunos expertos consideran que una exposición solar de 10-15 min 2-3 veces a la semana de la cara, los brazos y las piernas es suficiente para lograr valores adecuados de vitamina D. Sin embargo, la eficiencia de la síntesis epidérmica de esta vitamina depende del fototipo cutáneo. Los fototipos caucásicos muestran una eficiencia de síntesis 5-10 veces superior a la de los fototipos altos³⁹. Cabe recordar aquí que la edad avanzada se acompaña de una disminución de la síntesis cutánea de vitamina D y que la aplicación de cremas con filtro de radiación ultravioleta reduce la síntesis cutánea de vitamina D. Además, la mayor parte de España se encuentra por encima del paralelo 35°, donde la posibilidad de sintetizar vitamina D es escasa en invierno³⁸.

La deficiencia de vitamina D puede tener otras causas distintas de la falta de exposición solar, como son la disminución de su absorción intestinal (como sucede en los trastornos que cursan con síndrome de malabsorción) y algunos trastornos del metabolismo del sistema hormonal D (deficiencia de 25-hidroxiación hepática, deficiencia de 1α-hidroxiación renal como sucede en la insuficiencia renal crónica, el hipoparatiroidismo y el raquitismo dependiente de vitamina D tipo I). Diversos fármacos, como antiepilépticos, antirretrovirales, glucocorticoides e inmunosupresores, incrementan el catabolismo de la vitamina D. Otras causas de deficiencia de este sistema endocrino son el hiperparatiroidismo, la enfermedad de Paget, las enfermedades granulomatosas crónicas, algunos linfomas, el síndrome nefrótico, las anomalías del receptor de 1,25(OH)₂D y el raquitismo dependiente de vitamina D tipo II^{35,37,38}. Por otra parte, es bien conocido que la obesidad se acompaña de una reducción de la biodisponibilidad de vitamina D, ya que el exceso de grasa corporal se comporta como un almacén de vitamina D y altera la cinética entre los depósitos y la circulación⁴⁰.

Cribado de deficiencia de vitamina D

La mejor actitud para la detección de la deficiencia del sistema endocrino de la vitamina D es un tema controvertido en la comunidad científica. Una reciente revisión de la evidencia disponible ha concluido que, hasta la fecha, ningún estudio ha evaluado los beneficios o riesgos del cribado de esta deficiencia⁴¹. En el momento actual, no se recomienda la cuantificación de la 25(OH)D₃ sérica como cribado sistemático de la deficiencia de vitamina D en la población general. Sin embargo, tanto las guías internacionales^{35,42} como las españolas^{37,38} recomiendan determinar la 25(OH)D₃ de las personas con determinados factores de riesgo de hipovitaminosis D (tabla 1). Los factores de riesgo considerados no solo son las clásicas alteraciones esqueléticas asociadas con deficiencia de vitamina D, sino también los síndromes de mala absorción de cualquier etiología, las enfermedades granulomatosas y otras enfermedades crónicas como la insuficiencia renal o hepática. Se debe incluir también a los pacientes en tratamiento con medicaciones que interfieren con el metabolismo de la vitamina D y grupos de población especiales como los ancianos con antecedente de caídas o fracturas no traumáticas, los obesos, las personas con exposición solar insuficiente y las mujeres embarazadas o lactantes^{35,37,38}.

Trascendencia sanitaria

La deficiencia de vitamina D afecta a cientos de millones de personas en todo el mundo y se considera un serio problema de salud

Tabla 1

Recomendaciones para el cribado de la deficiencia de vitamina D según las sociedades científicas

<i>Trastornos esqueléticos</i>
Raquitismo
Osteomalacia
Osteoporosis
Enfermedad ósea de Paget
<i>Síndromes de malabsorción</i>
Fibrosis quística
Enfermedad inflamatoria intestinal
Enfermedad de Crohn
Cirugía bariátrica
Enteritis ráidica
<i>Enfermedades granulomatosas</i>
Sarcoidosis
Tuberculosis
Histoplasmosis
Coccidiomicosis
Beriliois
<i>Otras enfermedades crónicas</i>
Enfermedad renal crónica
Enfermedad hepática
Hiperparatiroidismo
Hipoparatiroidismo
Algunos linfomas
<i>Fármacos</i>
Anticonvulsivos
Antirretrovirales
Antifúngicos
Glucocorticoides
Colestiramina
<i>Grupos especiales</i>
Embarazo y lactancia
Niños y adultos con obesidad
Ancianos con antecedente de caídas
Ancianos con antecedente de fracturas no traumáticas
Razas no caucásicas
Personas con exposición solar insuficiente
Desnutrición o riesgo de desnutrición

Tabla elaborada con datos de Holick et al.³⁵, Varsavsky et al.³⁷ y Casado et al.³⁸.

pública global^{5,43-45}. Según un estudio reciente⁴⁶, las prevalencias en Europa de valores de $25(\text{OH})\text{D}_3 < 20 \text{ ng/ml}$ y $< 12 \text{ ng/ml}$ son del 40,4 y el 13,0% respectivamente. En algunos grupos de población como niños, mujeres y ancianos de países con niveles de ingresos bajos o intermedios, la prevalencia de valores $< 10\text{-}12 \text{ ng/ml}$ oscila entre un 40 y un 90%⁴⁷. En España se ha estimado que la prevalencia de valores de $25(\text{OH})\text{D}_3 < 20 \text{ ng/ml}$ es del 80-100% de las personas mayores de 65 años y del 40% de los menores de esa edad³⁷.

Aunque el raquitismo ha dejado de ser un problema de salud pública en los países desarrollados, las formas más leves de deficiencia de vitamina D son extraordinariamente frecuentes en nuestro medio, y múltiples estudios epidemiológicos, así como la evidencia experimental, las han relacionado con enfermedades graves

y comunes como cáncer, diabetes, obesidad, trastornos inmunológicos, infecciones y, como ya se ha comentado, enfermedad cardiovascular⁴⁸. Recientemente se ha formulado la hipótesis de una relación entre la vitamina D y la enfermedad por SARS-CoV-2 (COVID-19), ya que algunos estudios retrospectivos y transversales han mostrado que la deficiencia de esta vitamina se asocia tanto con un aumento del riesgo de infección por SARS-CoV-2⁴⁹ como a una enfermedad más grave^{50,51}.

TRATAMIENTO DE PACIENTES DEFICITARIOS

En España están disponibles diferentes preparados farmacéuticos para el tratamiento de personas deficitarias. La SEEN recomienda utilizar colecalciferol o cacifediol. El cacitriol y el alfacalcidol no deben utilizarse habitualmente como suplementación para pacientes con deficiencia de vitamina D, por su mayor riesgo de hipercalcemia. Estos agentes deben reservarse para trastornos específicos con imposibilidad de síntesis de $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ como el hipoparatiroidismo y la insuficiencia renal.

El colecalciferol y el cacifediol son eficaces y seguros y pueden emplearse para la prevención y el tratamiento de la deficiencia de vitamina D. El calcifediol presenta una vida media más corta, es 3-6 veces más potente y tiene mayor rapidez de acción que el colecalciferol en el tratamiento de la deficiencia de vitamina D^{52,53}. Además, el calcifediol presenta mejores tasas de absorción intestinal y es preferible para los pacientes que presenten interferencia en la síntesis hepática de $25(\text{OH})\text{D}_3$ ^{37,38,54}.

Las dosis empleadas dependerán de la etiología, los condicionantes clínicos y la gravedad de la deficiencia. Para las personas con deficiencia grave de vitamina D $-25(\text{OH})\text{D}_3 < 10 \text{ ng/ml}$ -, el tratamiento puede comenzar con calcifediol 266 $\mu\text{g/sem}$ durante 5 semanas o colecalciferol 50.000 UI/sem durante 4-6 semanas, para posteriormente continuar con pauta de insuficiencia. En personas con insuficiencia de vitamina D $-25(\text{OH})\text{D}_3$ entre 10 y 25-30 ng/ml -, el tratamiento sería calcifediol 266 $\mu\text{g/mes}$ o colecalciferol 25.000 UI/mes o, si se prefiere, 800 UI/día. Para poblaciones en riesgo como obesos, ancianos y pacientes con osteoporosis o fracturas, las dosis de mantenimiento pueden incrementarse a calcifediol 266 μg cada 3-4 semanas o colecalciferol 50.000 UI/mes o 1.000-2.000 UI/día.

Además se recomienda acompañar la suplementación de vitamina D con una adecuada ingesta de calcio (1.000-1.200 mg/día), preferentemente con los alimentos, y ejercicio físico de moderada intensidad, sobre todo para los pacientes con osteoporosis o riesgo de fracturas³⁸. El control del tratamiento se realiza a intervalos de 3-4 meses y, una vez alcanzadas las concentraciones séricas de $25(\text{OH})\text{D}_3$ deseadas se debe continuar con dosis de mantenimiento para evitar un nuevo déficit³⁷.

CONCLUSIONES

El sistema endocrino de la vitamina D presenta algunas peculiaridades que lo hacen único. Una de ellas es la singularidad de la síntesis cutánea de la vitamina D mediante una serie de reacciones químicas puestas en marcha por la radiación UVB. Otra de ellas es la ubicuidad del VDR y el hecho de que este sistema controle una nada despreciable cantidad de genes, de modo que es capaz de regular funciones celulares en los más diversos órganos y sistemas^{10,15,18}. La vitamina D activa $-1,25(\text{OH})_2\text{D}-$ puede actuar no solo como una hormona, sino también vía autocrina y paracrina en diversos órganos. Estas acciones pleiotrópicas son origen de los efectos no clásicos —esto es, extraesqueléticos— de la vitamina D⁸, entre los que destacan sus conocidas acciones en el sistema inmunitario, la defensa contra las infecciones, la proliferación celular y el sistema cardiovascular. En este último ámbito, aunque los estudios epidemiológicos han mostrado que la deficiencia de vitamina D se asocia con trastornos como la hiperten-

sión, la cardiopatía isquémica y la insuficiencia cardíaca²⁵⁻²⁷, los ensayos clínicos realizados hasta la fecha no permiten concluir que su suplementación reduzca el riesgo de enfermedad cardiovascular³⁰⁻³². No obstante, estos ensayos tienen sus limitaciones, ya que solo incluyeron un pequeño porcentaje de sujetos con insuficiencia o deficiencia de vitamina D, por lo que la falta de beneficios no debe excluir su prescripción para las indicaciones reconocidas¹⁰.

La necesidad de estudio en este campo resulta evidente tanto para los investigadores básicos y clínicos como para los epidemiólogos. Es llamativo que, aunque el descubrimiento de la cuarta vitamina ocurrió hace ya un siglo⁵⁵, son todavía muchas las lagunas de conocimiento sobre su fisiopatología y sus implicaciones en la salud y la enfermedad. Además, desde un punto de vista sociosanitario, las autoridades con competencias en salud pública deberían tener en cuenta el hecho de que la deficiencia de ese sistema hormonal afecta a mil millones de personas⁴⁵.

FINANCIACIÓN

Este trabajo se ha elaborado sin ninguna fuente de financiación.

CONFLICTO DE INTERESES

J. Díez declara haber recibido honorarios de FAES ajenos a este proyecto.

INFORMACIÓN SOBRE EL SUPLEMENTO

Este artículo forma parte del suplemento titulado «Sistema endocrino de la vitamina D y enfermedades cardiovasculares», que ha sido patrocinado por FAES Farma.

BIBLIOGRAFÍA

- Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med*. 2007;357:266-281.
- Bouillon R. Comparative analysis of nutritional guidelines for vitamin D. *Nat Rev Endocrinol*. 2017;13:466-479.
- Wacker M, Holick MF. Sunlight and Vitamin D: A global perspective for health. *Dermatoendocrinol*. 2013;5:51-108.
- Webb AR, DeCosta BR, Holick MF. Sunlight regulates the cutaneous production of vitamin D3 by causing its photodegradation. *J Clin Endocrinol Metab*. 1989;68:882-887.
- Holick MF. The vitamin D deficiency pandemic: Approaches for diagnosis, treatment and prevention. *Rev Endocr Metab Disord*. 2017;18:153-165.
- Bikle DD. Vitamin D metabolism, mechanism of action, and clinical applications. *Chem Biol*. 2014;21:319e29.
- Delanghe JR, Speckaert R, Speckaert MM. Behind the scenes of vitamin D binding protein: more than vitamin D binding. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2015;29:773-786.
- Bouillon R, Bikle D. Vitamin D metabolism revised: fall of dogmas. *J Bone Miner Res*. 2019;34:1985-1992.
- Vieth R. Vitamin D supplementation: cholecalciferol, calcifediol, and calcitriol. *Eur J Clin Nutr*. 2020;74:1493-1497.
- Cooke NE, Haddad JG. Vitamin D binding protein (Gc-globulin). *Endocr Rev*. 1989;10:294-307.
- Giustina A, Adler RA, Binkley N, et al. Consensus statement from 2nd International Conference on Controversies in Vitamin D. *Rev Endocr Metab Disord*. 2020;21:89-116.
- Baeke F, Takiishi T, Korf H, Gysemans C, Mathieu C. Vitamin D: modulator of the immune system. *Curr Opin Pharmacol*. 2010;10:482-496.
- Zittermann A, Ernst JB. Calcitropic and phosphaturic hormones in heart failure. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2016;26:971-979.
- Jones G, Prosser DE, Kaufmann M. 25-Hydroxyvitamin D-24-hydroxylase (CYP24A1): its important role in the degradation of vitamin D. *Arch Biochem Biophys*. 2012;523:9-18.
- Craig TA, Zhang Y, McNulty MS, et al. Research resource: whole transcriptome RNA sequencing detects multiple 1 α ,25-dihydroxyvitamin D(3)-sensitive metabolic pathways in developing zebrafish. *Mol Endocrinol*. 2012;26:1630-1642.
- Pludowski P, Holick MF, Grant WB, et al. Vitamin D supplementation guidelines. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2018;175:125-135.
- Bouillon R, Marocci C, Carmeliet G, et al. Skeletal and extraskelatal actions of vitamin D: current evidence and outstanding questions. *Endocr Rev*. 2019;40:1109-1151.
- Lopez AG, Kerlan V, Desailoud R. Non-classical effects of vitamin D: Non-bone effects of vitamin D. *Ann Endocrinol (Paris)*. 2021;82:43-51.
- Carlberg C, Seuter S, Nurmi T, Tuomainen TP, Virtanen JK, Neme A. In vivo response of the human epigenome to vitamin D: A proof-of-principle study. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2018;180:142-148.
- Chen S, Law CS, Grigsby CL, et al. Cardiomyocyte-specific deletion of the vitamin D receptor gene results in cardiac hypertrophy. *Circulation*. 2011;124:1838-1847.
- Schmidt N, Brandsch C, Schutkowski A, Hirche F, Stangl GI. Dietary vitamin D inadequacy accelerates calcification and osteoblast-like cell formation in the vascular system of LDL receptor knockout and wild-type mice. *J Nutr*. 2014;144:638-646.
- Lee JH, O'Keefe JH, Bell D, Hensrud DD, Holick MF. Vitamin D deficiency an important, and easily treatable cardiovascular risk factor? *J Am Coll Cardiol*. 2008;52:1949-1956.
- Beveridge LA, Struthers AD, Khan F, et al.; D-PRESSURE Collaboration. Effect of vitamin D supplementation on blood pressure: a systematic review and meta-analysis incorporating individual patient data. *JAMA Intern Med*. 2015;175:745-754.
- Wang L, Song Y, Manson JE, et al. Circulating 25-hydroxy-vitamin D and risk of cardiovascular disease: a meta-analysis of prospective studies. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2012;5:819-829.
- Zittermann A, Trummer C, Theiler-Schwetz V, Lerchbaum E, März W, Pilz S. Vitamin D and cardiovascular disease: an updated narrative review. *Int J Mol Sci*. 2021;22:2896.
- de la Guía-Galipienso F, Martínez-Ferran M, Vallecillo N, Lavie CJ, Sanchis-Gomar F, Pareja-Galeano H. Vitamin D and cardiovascular health. *Clin Nutr*. 2021;40:2946-2957.
- Soh V, Tan SJX, Sehgal R, Shirke MM, Ashry A, Harky A. The relationship between vitamin D status and cardiovascular diseases. *Curr Probl Cardiol*. 2021;46:100836.
- Ferraz GC, Andrade RR, Reis FMP, et al. Association between vitamin D and cardioprotection in adult patients. *Rev Assoc Med Bras*. 2020;66:1444-1448.
- Wang TJ. Vitamin D and cardiovascular disease. *Annu Rev Med*. 2016;67:261-272.
- Manson JE, Cook NR, Lee IM, et al.; VITAL Research Group. Vitamin D supplements and prevention of cancer and cardiovascular disease. *N Engl J Med*. 2019;380:33-44.
- Scragg R, Stewart AW, Waayer D, et al. Effect of monthly high-dose vitamin D supplementation on cardiovascular disease in the vitamin D assessment study: a randomized clinical trial. *JAMA Cardiol*. 2017;2:608-616.
- Bischoff-Ferrari HA, Vellas B, Rizzoli R, et al.; DO-HEALTH Research Group. 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;324:1855-1868.
- Bilezikian JP, Formenti AM, Adler RA, et al. Vitamin D: Dosing, levels, form, and route of administration: Does one approach fit all? *Rev Endocr Metab Disord*. 2021;23:1-18.
- Institute of Medicine (US) Committee to Review Dietary Reference Intakes for Vitamin D and Calcium; Ross AC, Taylor CL, Yaktine AL, Del Valle HB, editors. *Dietary reference intakes for calcium and vitamin D*. Washington: National Academies Press; 2011.
- Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, et al.; Endocrine Society. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96:1911-1930. Erratum in: *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96:3908.
- Giustina A, Adler RA, Binkley N, et al. Controversies in vitamin D: Summary statement from an international conference. *J Clin Endocrinol Metab*. 2019;104:234-240.
- Varsavsky M, Rozas Moreno P, Becerra Fernández A, et al.; en representación del Grupo de Trabajo de Osteoporosis y Metabolismo Mineral de la Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición. Recommended vitamin D levels in the general population. *Endocrinol Diabetes Nutr*. 2017;64 Suppl 1:7-14.
- Casado E, Quesada JM, Naves M, et al. Recomendaciones de la SEIOMM en la prevención y tratamiento del déficit de vitamina D. *Rev Osteoporos Metab Miner*. 2021;13:84-97.
- Chen TC, Chimeh F, Lu Z, et al. Factors that influence the cutaneous synthesis and dietary sources of vitamin D. *Arch Biochem Biophys*. 2007;460:213-217.
- Migliaccio S, Di Nisio A, Mele C, et al.; Obesity Programs of nutrition, Education, Research and Assessment (OPERA) Group. Obesity and hypovitaminosis D: causality or casualty? *Int J Obes Suppl*. 2019;9:20-31.
- Kahwati LC, LeBlanc E, Weber RP, et al. *Screening for vitamin D deficiency in adults: an evidence review for the U.S. Preventive Services Task Force*. Report No.: 20-05270-EF-1. Rockville: Agency for Healthcare Research and Quality; 2021.
- Aspray TJ, Bowring C, Fraser W, et al.; National Osteoporosis Society. National Osteoporosis Society vitamin D guideline summary. *Age Ageing*. 2014;43:592-595.
- Kennel KA, Drake MT, Hurley DL. Vitamin D deficiency in adults: when to test and how to treat. *Mayo Clin Proc*. 2010;85:752-757; quiz 757-758.
- Hossein-nezhad A, Holick MF. Vitamin D for health: a global perspective. *Mayo Clin Proc*. 2013;88:720-755.
- Hilger J, Friedel A, Herr R, et al. A systematic review of vitamin D status in populations worldwide. *Br J Nutr*. 2014;111:23-45.
- Cashman KD, Dowling KG, Škrabáková Z, et al. Vitamin D deficiency in Europe: pandemic? *Am J Clin Nutr*. 2016;103:1033-1044.
- Cashman KD, Sheehy T, O'Neill CM. Is vitamin D deficiency a public health concern for low middle income countries? A systematic literature review. *Eur J Nutr*. 2019;58:433-453.

48. Trehan N, Afonso L, Levine DL, Levy PD. Vitamin D deficiency, supplementation, and cardiovascular health. *Crit Pathw Cardiol*. 2017;16:109-118.
49. Liu N, Sun J, Wang X, Zhang T, Zhao M, Li H. Low vitamin D status is associated with coronavirus disease 2019 outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Int J Infect Dis*. 2021;104:58-64.
50. Pereira M, Dantas Damascena A, Galvão Azevedo LM, de Almeida Oliveira T, da Mota Santana J. Vitamin D deficiency aggravates COVID-19: systematic review and meta-analysis. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2020:1-9. Update: *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2021:1-6.
51. Di Filippo L, De Lorenzo R, Cinel E, et al. Weight trajectories and abdominal adiposity in COVID-19 survivors with overweight/obesity. *Int J Obes (Lond)*. 2021;45:1986-1994.
52. Quesada-Gomez JM, Bouillon R. Is calcifediol better than cholecalciferol for vitamin D supplementation? *Osteoporos Int*. 2018;29:1697-1711.
53. Pérez-Castrillón JL, Dueñas-Laita A, Brandi ML, et al. Calcifediol is superior to cholecalciferol in improving vitamin D status in postmenopausal women: a randomized trial. *J Bone Miner Res*. 2021;36:1967-1978.
54. Navarro-Valverde C, Sosa-Henríquez M, Alhambra-Expósito MR, Quesada-Gómez JM. Vitamin D₃ and calcidiol are not equipotent. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2016;164:205-208.
55. Deluca HF. History of the discovery of vitamin D and its active metabolites. *Bonekey Rep*. 2014;3:479.