



## ACTUALIZACIONES / Reviews

# NIVELES NORMALES DE VITAMINA D PREVIENEN / ATENÚAN EL ENVEJECIMIENTO CARDIOVASCULAR, LAS ENFERMEDADES AUTOINMUNES Y EL CÁNCER: ¿REALIDAD O FICCIÓN?

Adriana S. Dusso\*

División de Nefrología Experimental. IRB Lleida. Universidad de Lleida. Lleida. España.

### Resumen

En la actualidad, la deficiencia de vitamina D, que alcanza proporciones de epidemia incluso en países muy desarrollados, constituye un reconocido factor de alto riesgo de muerte por todas las causas que podría corregirse a muy bajo costo. Esta revisión presenta los mecanismos fisiopatológicos y moleculares que determinan que, en la población general, la deficiencia de vitamina D y su consecuencia inmediata (defectos en la activación del receptor de vitamina D), contribuyan no solo a alteraciones de la homeostasis fosfocálcica, hiperparatiroidismo y pérdida de masa ósea, sino también a una mayor incidencia y gravedad en patologías asociadas con el envejecimiento acelerado, como la hipertensión, diabetes, aterosclerosis, enfermedad cardiovascular, daño renal, o con alteraciones del sistema inmunitario como infecciones virales y bacterianas, inflamación sistémica, enfermedades autoinmunes y cáncer. Una mejor comprensión de las ventajas y limitaciones de las recomendaciones actuales para la suplementación con colecalciferol, ergocalciferol, o hidroferol es imprescindible para el diseño

de nuevas estrategias para la corrección de la deficiencia de vitamina D, con riesgos mínimos para el paciente, y de máxima eficacia tanto en la prevención de cada una de estas patologías, como en atenuar su avance.

**Palabras clave:** calcitriol, vitamina D, receptor de vitamina D, calcidiol.

### Summary

***NORMAL VITAMIN D LEVELS PREVENT/ ATENUATE CARDIOVASCULAR AGING, AUTOIMMUNE DISEASES AND CANCER: FACT OR FICTION?***

*Vitamin D deficiency, a highly prevalent condition among otherwise healthy individuals even in Western countries, is a well recognized risk factor for higher mortality for all causes, which can be inexpensively corrected. This review presents the current understanding of the pathophysiological and molecular mechanisms responsible for the cause-effect relationship between vitamin D deficiency, defective activation of the vitamin D receptor and a higher prevalence and severity of*

\* Dirección Postal: División de Nefrología Experimental. IRB Lleida. Universidad de Lleida. Avda. Rovira Roure 80. 25198 Lleida. España. Correo electrónico: [adusso@irbllleida.cat](mailto:adusso@irbllleida.cat)

*health disorders that compromise survival. Such disorders extend beyond abnormal calcium and phosphate homeostasis and bone loss to include disorders of accelerated aging, responsible for the development of hypertension, diabetes, atherosclerosis, renal and cardiovascular damage, and also abnormalities in immune function that increase the propensity to viral and bacterial infections, systemic inflammation, autoimmune disease and cancer. An analysis of the advantages and limitations of current recommendations for supplementation with cholecalciferol, ergocalciferol or calcidiol should help improve therapeutic strategies to correct vitamin D deficiency and reach circulating levels that safely prevent the onset of these disorders or attenuate their progression.*

**Key words:** calcitrol, vitamin D, vitamin D receptor, calcidiol.

Históricamente, la contribución más reconocida de la vitamina D a la salud de la población ha sido la erradicación del raquitismo en los años 30 del siglo pasado. En la actualidad, la vitamina D ha sido identificada como la molécula responsable de los múltiples mecanismos fisiopatológicos que sustentan la veracidad del dicho popular “donde entra el sol no entra el médico”. De hecho, en la población general, la deficiencia de vitamina D se asocia a un incremento en el riesgo de muerte por todas las causas.<sup>1,2</sup>

Aunque ninguna correlación constituye una prueba de causalidad, sabemos hoy que los beneficios para la salud del mantenimiento de la integridad del sistema endocrino de la vitamina D resultan, en parte, de una relación causa-efecto entre el déficit de vitamina D y un desarrollo acelerado de patologías del envejecimiento. Estas patologías no se limitan a la osteoporosis o la propensión a fracturas, sino que incluyen también trastornos que cursan con tasas elevadas de morbilidad y mortalidad, como la hipertensión, diabetes, fallo

renal y cardiovascular, mayor susceptibilidad a infecciones respiratorias, enfermedades autoinmunes y cáncer.<sup>1,2</sup>

Indudablemente, si la deficiencia de vitamina D aumenta el riesgo de morbimortalidad, la corrección de la deficiencia podría proveer una estrategia económica y, “en teoría”, sin riesgos, para prevenir, o al menos para poder reducir, la incidencia de estas patologías responsables de una severa disminución en la calidad de vida en la creciente población añosa del mundo occidental y que, en consecuencia, está drenando recursos de los sistemas sanitarios en todo el mundo. Una alerta importante de posibles riesgos debidos a una suplementación con vitamina D inadecuadamente controlada, provino de un estudio epidemiológico en mujeres normales.<sup>3</sup> Este estudio ha demostrado que la progresiva reducción de las tasas de mortalidad, conforme se corrige la deficiencia, es solo la primera fase de una típica curva en U. De hecho, las tasas de mortalidad comienzan a aumentar levemente en lugar de disminuir, para niveles de vitamina D superiores a 60 ng/ml, incluso por debajo del límite superior del rango de normalidad.

Está claro, entonces, que la implementación de ensayos clínicos prospectivos para obtener recomendaciones basadas en la evidencia de estrategias seguras y eficaces de corrección de la deficiencia de vitamina D en la población general requiere una cuidadosa reevaluación de los conocimientos actuales acerca del sistema endocrino de la vitamina D y de su interacción causal con el desarrollo/progresión de cada patología. El objetivo de esta revisión es actualizar los siguientes conocimientos indispensables para optimizar los beneficios de las acciones del sistema endocrino de la vitamina D en la prevención de patologías del envejecimiento:

1. Validez de la evidencia epidemiológica de una asociación inversa entre niveles bajos de vitamina D y mayor riesgo de morbimortalidad.



2. Mecanismos de acción de la vitamina D que maximizan sus acciones biológicas.

3. Patofisiología subyacente en el impacto severo de la deficiencia de vitamina D sobre la morbimortalidad.

4. Consideraciones esenciales para el diseño de estrategias seguras y eficaces para la corrección de la deficiencia de vitamina D.

### **Validez de la evidencia epidemiológica de una asociación inversa entre riesgos de morbimortalidad y niveles bajos de vitamina D**

En la última década, varios metanálisis de estudios retrospectivos de alta potencia han demostrado que la deficiencia de vitamina D se asocia a un aumento marcado del riesgo de mortalidad por todas las causas.<sup>1,2</sup> Recientemente, sin embargo, la validez de estas asociaciones ha sido severamente cuestionada por Autier y col.,<sup>4</sup> basándose en los resultados de un metanálisis que sugiere que los procesos inflamatorios subyacentes en el desarrollo de patologías del envejecimiento son la causa, y no la consecuencia, de la deficiencia de vitamina D. Es importante enfatizar que, en franca oposición a estas afirmaciones, existen hoy evidencias experimentales y clínicas crecientes de la eficacia de la vitamina D en atenuar la severidad de la inflamación y sus efectos adversos. Más importante aún, un riguroso metanálisis posterior al trabajo de Autier, en más de 900.000 participantes de 26 naciones, ha corroborado no solo una asociación inversa entre niveles bajos de vitamina D y aumentos en el riesgo de mortalidad, sino también la eficacia de la administración de colecalciferol en disminuir las tasas de mortalidad.<sup>2</sup>

La alta rigurosidad de este reciente metanálisis radica, fundamentalmente, en los criterios de inclusión de los estudios retrospectivos. Solo fueron analizados aquellos estudios que examinaron la asociación entre niveles de 25-hidroxivitamina D circulantes con causas específicas de muerte, o con muerte

por todas las causas, solo en adultos de la población general que no presentaban ninguna patología. Los resultados más relevantes de este metanálisis han sido: a) la demostración de una prevalencia de insuficiencia de vitamina D, definida como niveles séricos de 25-hidroxivitamina D inferiores a 30 ng/ml, del 69,5% en los Estados Unidos y del 86,4% en Europa, y con una prevalencia de deficiencia severa (<10 ng/ml) de un 15% y un 4%, respectivamente; b) la confirmación de una moderada pero significativa asociación inversa entre los niveles circulantes de vitamina D y las tasas de mortalidad por todas las causas, y que asignan a la deficiencia de vitamina D la responsabilidad del 9,4% de muerte por todas las causas en Europa y de 12,8% en los Estados Unidos. El mayor riesgo de muerte se asoció a enfermedad coronaria, linfoma, cáncer del tracto digestivo y trastornos respiratorios. Si se tiene en cuenta que en los Estados Unidos el riesgo de muerte en fumadores es del 20%, del 11% en individuos sin actividad física alguna y del 9% en alcohólicos, el hallazgo de una tasa de mortalidad del 13% atribuible exclusivamente a la deficiencia de vitamina D enfatiza la necesidad de implementar estrategias públicas de corrección de la deficiencia de vitamina D dirigidas a reducir las altas tasas de muertes prematuras que, obviamente, podrían evitarse.

Un aporte adicional muy valioso de este metanálisis se obtuvo de los estudios aleatorizados de suplementación con ergocalciferol o colecalciferol, exclusivamente. Al estratificar por el tipo de vitamina D utilizado, se demostró un descenso de la mortalidad de un 11% solo en individuos suplementados con colecalciferol, pero no en los tratados con ergocalciferol. Estos resultados podrían explicar, en parte, las discrepancias vigentes en cuanto a la eficacia de la corrección de la deficiencia de vitamina D en disminuir mortalidad, que han surgido de la comparación de metanálisis en los que no se discriminó por el tipo de vitamina D utilizada en la suplementa-

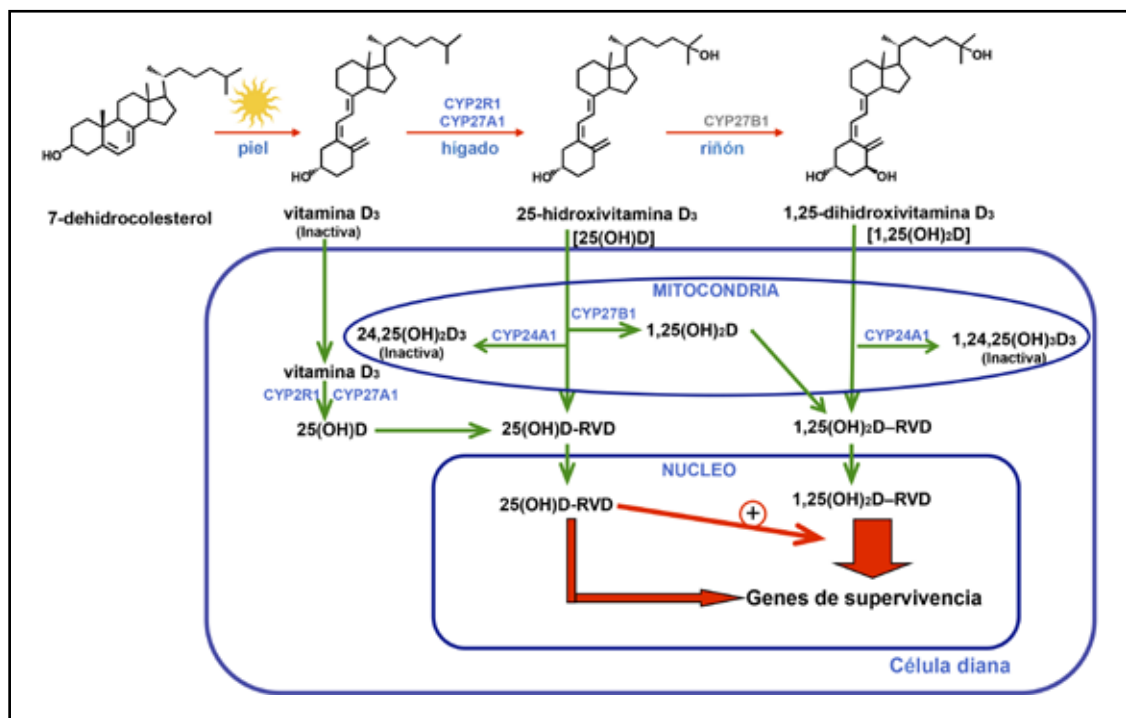
ción. Indudablemente, se necesitan estudios prospectivos aleatorizados de alta potencia para establecer la dosis óptima, la frecuencia de administración y la duración de la suplementación, así como también para verificar las posibles desventajas del uso de la vitamina D<sub>2</sub> en disminuir eficazmente el riesgo de mortalidad. Para el diseño de estos estudios es imprescindible conocer en profundidad los mecanismos de acción de la vitamina D que aumentan la supervivencia.

**Mecanismos de acción de la vitamina D que maximizan sus acciones biológicas**

La mal llamada vitamina D es en realidad una prohormona, la precursora de la potente hormona esteroidea 1,25-dihidroxitamina D o calcitriol. No es una vitamina ya que, como se indica en la Figura 1, el organismo puede generarla simplemente por la acción de la luz

ultravioleta del sol sobre su precursor en la piel, el 7-dehidrocolesterol. Es una prohormona porque cualquiera de sus dos formas, el ergocalciferol (o vitamina D<sub>2</sub> presente en los vegetales) o el colecalciferol (o vitamina D<sub>3</sub> presente en los animales) son inactivas en el momento de su síntesis y deben ser convertidas por el organismo a la forma hormonal para ejercer sus importantes funciones biológicas como la de aumentar la supervivencia. Este proceso de activación requiere dos hidroxilaciones sucesivas, ambas esenciales para maximizar los beneficios en la salud del sistema endocrino de la vitamina D.<sup>5</sup>

La primera hidroxilación ocurre mayoritariamente pero no exclusivamente en el hígado, donde la vitamina D se convierte en 25-hidroxitamina D (también llamada calcidiol), el metabolito que circula en mayor concentración (de 30 a 100 ng/ml). Dos 25-hidroxisas, los citocromos P450 CYP27A1 y principalmente el CYP2R1 en seres humanos, son los res-



**Figura 1.** Síntesis de vitamina D, bioactivación y catabolismo sistémico y celular. Eficacia relativa del complejo ligando/receptor en promover supervivencia (véanse detalles en el texto).



ponsables del mantenimiento de niveles circulantes adecuados de 25-hidroxivitamina D.<sup>5</sup> De hecho, mutaciones en la CYP2R1 y no en la CYP27A1 derivan en deficiencia severa de vitamina D.<sup>6</sup> Debido a las dificultades metodológicas para las mediciones de los niveles de vitamina D y, también a que no existen mecanismos de regulación estrictos de la expresión o de la actividad de las 25-hidroxilasas,<sup>5</sup> toda la vitamina D disponible en el organismo se convierte en 25-hidroxivitamina D, de modo que la medición de los niveles séricos de 25-hidroxivitamina D se utiliza para estimar el estado de vitamina D del individuo.

La segunda hidroxilación, que convierte a la 25-hidroxivitamina D en la 1,25-dihidroxivitamina D (también llamada calcitriol), la vitamina D hormona y, por tanto, el metabolito natural más activo del sistema endocrino de la vitamina D, tiene lugar predominante pero no exclusivamente en el riñón, y también en numerosas células no renales.<sup>5</sup> A diferencia de la falta de control descrito para las 25-hidroxilasas, y debido a las potentes acciones del calcitriol en la movilización de calcio y fósforo, la actividad de la 1-hidroxilasa renal está rigurosamente controlada. Esta enzima es también un citocromo P450, el CYP27B1, que se induce en respuesta al bajo calcio y bajo fósforo o a aumentos en la parathormona (PTH) y es fuertemente inhibida por la poderosa hormona fosfatúrica, la FGF23, el gen de la longevidad: el klotho, y el propio calcitriol.<sup>7</sup> El calcitriol también controla estrictamente sus propios niveles en la circulación induciendo la expresión de la enzima CYP24A1, responsable del catabolismo tanto de la 25-hidroxivitamina D como del calcitriol.<sup>5,7</sup>

De modo que el riñón es esencial para las acciones biológicas de la vitamina D que aumentan la supervivencia, por ser el sitio principal de producción del calcitriol circulante.<sup>5</sup> De hecho, en individuos normales, las hidroxilasas no renales contribuyen muy poco al calcitriol sérico, pero son sumamente importantes para proveer localmente el calcitriol

necesario para las acciones autocrinas y/o paracrinas en la misma célula productora de calcitriol o en células de su entorno, con un impacto mínimo en la homeostasis mineral y en la remodelación ósea. De hecho, a diferencia de la 1-hidroxilasa renal, la regulación de la actividad de las hidroxilasas extrarrenales se ajusta a la función local de la activación de la vitamina D. Por ejemplo, en monocitos-macrófagos, la producción de calcitriol, que aumenta eficazmente la capacidad antibacteriana o antiviral, está altamente estimulada por citoquinas.<sup>1</sup> Es importante destacar también que un mismo modulador puede controlar la actividad de la 1-hidroxilasa de manera diferente según el tipo celular. De hecho, la FGF23, que suprime la 1-hidroxilasa renal y la de monocitos-macrófagos, estimula en cambio la 1-hidroxilasa de la glándula paratiroidea, en la que la FGF23 suprime la síntesis y secreción de PTH.<sup>8</sup>

Tal como ocurre con otras hormonas esteroideas, la unión del calcitriol al receptor de vitamina D (VDR) es el paso inicial necesario para activar la maquinaria genética de las células diana para inducir o reprimir genes involucrados en las múltiples acciones biológicas de la vitamina D. Se trata de una unión calcitriol/VDR de alta afinidad y especificidad, y que origina un cambio en la estructura tridimensional del VDR que es esencial para favorecer la formación de heterodímeros con el receptor del ácido retinoide, RXR. Esta es la primera de una serie de interacciones del VDR tanto con elementos de respuesta a la vitamina D en el ADN de los genes diana, así como también con un gran número de correuladores nucleares que aumentan marcadamente la inducción o la represión de genes por el complejo calcitriol/VDR.<sup>5</sup> Un hallazgo reciente de gran importancia para aumentar la eficacia del sistema endocrino de la vitamina D en promover supervivencia, y que se resume en la Figura 1, se obtuvo de estudios en ratones que carecen de CYP27B1 y que por lo tanto no pueden convertir la 25-hidroxivi-

tamina D en calcitriol. Se demostró de manera concluyente no solo que la 25-hidroxivitamina D es capaz de activar al VDR directamente para regular la maquinaria genética de la célula, sino también que aumenta marcadamente la eficacia del complejo calcitriol/VDR para inducir una respuesta biológica.<sup>9,10</sup>

Indudablemente, la magnitud de una respuesta biológica a la vitamina D dependerá no solo de los niveles circulantes de calcitriol, o del contenido intracelular de calcitriol y de VDR, sino también de los niveles circulantes e intracelulares de 25-hidroxivitamina D tanto para estimular la conversión local a calcitriol para acciones intracrinas, autocrinas/paracrinas con poco impacto en la homeostasis fosfocálcica sistémica, como para inducir la sinergia de la 25-hidroxivitamina D con las acciones biológicas del complejo calcitriol/VDR.<sup>9,10</sup>

Es importante destacar que en células que expresan tanto la 1-hidroxilasa como la 25-hidroxilasa, la suplementación con vitamina D podría ser suficiente para promover una acción sinérgica entre la 25-hidroxivitamina D y el calcitriol producidos localmente para aumentar la supervivencia sin modificar en absoluto la homeostasis fosfocálcica sistémica. De hecho, se han observado recientemente elevaciones significativas en los niveles de CYP27A1 y de CYP2R1 en el cáncer de endometrio humano,<sup>11</sup> que se asocian con menor proliferación celular a pesar de las disminuciones en el contenido de VDR, muy común en carcinomas de cualquier tipo celular. Más aún, algunos estudios en líneas celulares de cáncer de endometrio demostraron que la producción local de 25-hidroxivitamina D contribuye, al menos en parte, a la disminución de las tasas de proliferación en respuesta al tratamiento con colecalciferol.<sup>11</sup> Esos estudios sugieren una contribución de la producción local de 25-hidroxivitamina D en el menor riesgo de cáncer en individuos con niveles normales de vitamina D.

La alta incidencia de deficiencia/insufi-

ciencia de vitamina D en el curso de la enfermedad renal crónica (ERC)<sup>12</sup> ha sido una alerta reciente sobre el papel crítico del riñón en el mantenimiento no solo de los niveles séricos de calcitriol sino también de 25-hidroxivitamina D. De hecho, la Figura 2 muestra que la 25-hidroxivitamina D unida a su transportador en el plasma, la proteína transportadora de vitamina D (DBP), ingresa en las células del túbulo proximal para producir calcitriol no desde la circulación sino desde el filtrado glomerular a través de un proceso activo de endocitosis mediado por la megalina.<sup>13</sup> El reciclado de la 25-hidroxivitamina D intracelular desde el túbulo proximal a la circulación es crítico para mantener niveles séricos normales de 25-hidroxivitamina D. De hecho, el ratón *knock out* para la megalina desarrolla una deficiencia severa de vitamina D aun con función renal normal.<sup>13</sup> De modo que el riñón es también esencial para mantener los niveles séricos de 25-hidroxivitamina D necesarios para la producción local de calcitriol en numerosos tejidos diana, para promover acciones intracrinas, autocrinas o paracrinas que aumentan la supervivencia sin cambios detectables en la homeostasis mineral que pudiesen comprometer la integridad del esqueleto o incrementar la deposición ectópica de calcio. De hecho, todas las patologías asociadas con el envejecimiento acelerado en la población general están exacerbadas en la ERC, en la cual la prevalencia y la severidad de la deficiencia de vitamina D y de calcitriol progresan en paralelo a la pérdida de función renal.<sup>14</sup>

Es importante destacar también que la deficiencia de vitamina D, y no la de calcitriol, es un factor de riesgo de progresión de daño renal<sup>15</sup> y de mortalidad cardiovascular<sup>16</sup> en el enfermo renal, y, además, que las asociaciones entre el déficit de vitamina D y las altas tasas de mortalidad en la población general ocurren con niveles normales de calcitriol.<sup>1,17</sup>

De modo que para maximizar una respuesta biológica a la vitamina D minimizando riesgos para el individuo, deben tenerse en

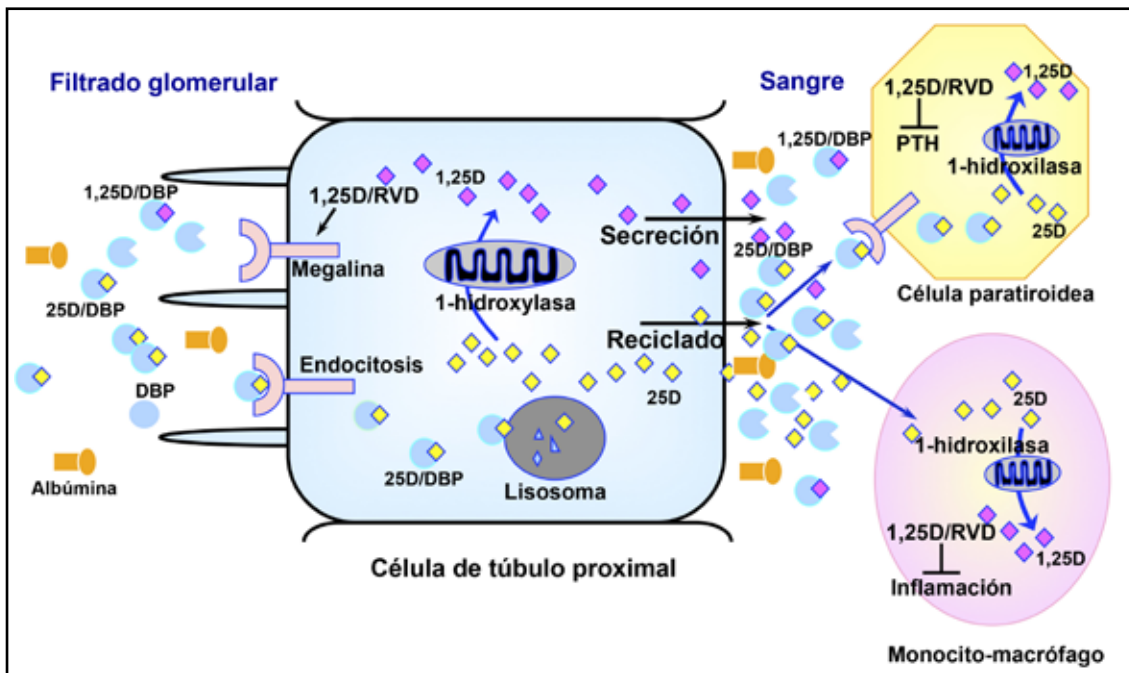


cuenta también: a) las probables anomalías en la capacidad de una célula diana de internalizar 25-hidroxivitamina D tanto para la síntesis local de calcitriol como para potenciar la eficacia del calcitriol/VDR; b) la actividad de las 25-hidroxilasas para activar localmente la vitamina D a 25-hidroxivitamina D y, finalmente, c) la expresión y/o actividad de la enzima CYP24A1, responsable del catabolismo tanto de la 25-hidroxivitamina D como del calcitriol.

Las alteraciones en cada uno de estos mecanismos demostradas en la ERC,<sup>14</sup> enfatizan la necesidad de considerar que anomalías similares en individuos deficientes en vitamina D pero con función renal normal podrían reducir la eficacia para mejorar la supervivencia de estrategias vigentes para la corrección de la deficiencia. En la ERC, además de la disminución progresiva de la filtración glomerular que causa una reducción paralela en la dis-

ponibilidad de 25-hidroxivitamina D en el filtrado glomerular para sintetizar calcitriol y/o para su reciclado a la circulación, el contenido renal de megalina está también reducido.<sup>18</sup>

La megalina también desempeña un papel crítico en la reabsorción tubular de albúmina y otras proteínas de bajo peso molecular del filtrado glomerular. Como el complejo calcitriol/VDR induce la expresión de la megalina renal,<sup>19</sup> la deficiencia de vitamina D, aun en individuos con función renal normal, podría limitar la producción de calcitriol en el túbulo proximal para mantener los niveles renales de megalina. Esto generaría un círculo vicioso con deterioros progresivos tanto en la producción renal de calcitriol como en la proteinuria y en el mantenimiento de niveles normales de 25-hidroxivitamina D para funciones autocrinas/paracrinas dentro y fuera del riñón. De hecho, en la población general,



**Figura 2.** Papel esencial del riñón en el mantenimiento de niveles normales de 25-hidroxivitamina D y calcitriol (véanse detalles en el texto. 25D=25-hidroxivitamina D, 1,25D=calcitriol; DBP=Vitamin D Binding Protein).



si bien los niveles séricos de calcitriol descienden solo cuando los niveles de 25-hidroxivitamina D son inferiores a 4 ng/ml,<sup>1</sup> se ha demostrado que la proteinuria se agrava en proporción directa con la disminución de los niveles de vitamina D de insuficiencia (<30 ng/ml) a deficiencia (<16 ng/ml) de vitamina D.<sup>20</sup> Esto sugiere que niveles de 25-hidroxivitamina D en el límite inferior de lo normal son insuficientes para mantener funciones autocrinas/paracrinas en el riñón, tales como la inducción de megalina para prevenir proteinuria.

Reducciones similares de megalina en otros tipos celulares con capacidad de sintetizar calcitriol, como las células paratiroideas o de la glándula mamaria, limitarían acciones autocrinas/paracrinas clave como la supresión de PTH o el control de la proliferación celular. De hecho, en pacientes renales trasplantados, la supresión de PTH requiere la administración de 100.000 UI de vitamina D<sub>2</sub> cada 14 días.<sup>21</sup> Más aún, en estadios 3 y 4, solo el 50% de los pacientes que reciben 50.000 UI de vitamina D<sub>2</sub> logran aumentar los niveles de la 25-hidroxivitamina D por encima de 35 ng/ml, el valor que se requiere para conseguir suprimir PTH.<sup>22</sup> Por otra parte, otro estudio en ERC estadios 3 y 4 con administración diaria de vitamina D<sub>3</sub> en dosis de 4.000 UI durante un mes, y de 2.000 UI por dos meses adicionales, con las que se consigue aumentar los niveles de 25-hidroxivitamina D de 14 ng/ml a 37 ng/ml en todos los pacientes, aunque la disminución de PTH, albuminuria o de la presión diastólica no alcanza a ser significativa.<sup>23</sup> Es decir que ni la corrección del calcitriol sérico ni alcanzar niveles de 25-hidroxivitamina D superiores a 35 ng/ml, ambos eficaces en suprimir PTH, son indicadores certeros de la eficacia de la suplementación en las acciones específicas de los numerosos tipos celulares que contribuyen a aumentar la supervivencia.

También los monocitos periféricos de enfermos en hemodiálisis internalizan *ex vivo* un 50% menos de la 25-hidroxivitami-

na D disponible comparados con monocitos provenientes de individuos normales,<sup>24</sup> y aunque esos efectos no pueden atribuirse a defectos en los niveles de megalina, los defectos de internalización se corrigen cuando se suplementa al paciente con calcitriol para normalizar los niveles circulantes.

En resumen, mientras que el déficit de 25-hidroxivitamina D sistémico contribuye a disminuir la producción renal y extrarrenal de calcitriol, disminución que se traduce en defectos en las acciones autocrinas y endocrinas, el déficit de calcitriol en individuos vitamina D deficientes podría causar defectos en la internalización de 25-hidroxivitamina D, con la consiguiente disminución de la producción extrarrenal de calcitriol para mantener las funciones autocrinas/paracrinas. Sin embargo, así como niveles de 25-hidroxivitamina D superiores a 50 ng/ml podrían causar eventos adversos fatales, con dosis no hipercalcemiantes de calcitriol, como se ha reportado en mujeres normales, la corrección de calcitriol a niveles normales<sup>3</sup> es suficiente para suprimir la expresión de la 1-hidroxilasa en monocitos periféricos,<sup>24</sup> y podría también inhibir las 25-hidroxilasas para la activación local de la vitamina D a 25-hidroxivitamina D.<sup>25</sup>

Es de prever entonces que las altas dosis de calcitriol y sus análogos que se han utilizado para compensar el bajo contenido tisular de VDR en la ERC y en el cáncer, podrían agravar no solo la deficiencia de vitamina D por inducir su degradación por la CYP24A1, como se mencionó con anterioridad, sino también las funciones autocrinas debido a un efecto inhibitorio en la expresión tanto de las 1-hidroxilasas extrarrenales y, por ende, en la síntesis local de calcitriol, como de las 25-hidroxilasas responsables de la sinergia 25-hidroxivitamina D/calcitriol para controlar los 200 genes involucrados en el control del ciclo celular modulados por la vitamina D. Este último efecto podría explicar en parte la reciente demostración de que la vitamina D es más eficaz que el calcitriol en el control del cáncer en modelos experimentales.<sup>26</sup>





Indudablemente, el diseño de estudios prospectivos para obtener recomendaciones basadas en la evidencia de estrategias de suplementación con vitamina D eficaces para mejorar la supervivencia requiere identificar los mejores biomarcadores de la relación causal entre la deficiencia/insuficiencia de vitamina D y el desarrollo y la progresión de la patología diana.

### **Patofisiología subyacente en el impacto severo de la deficiencia de vitamina D sobre la morbimortalidad**

Este apartado actualiza los principales mecanismos fisiopatológicos involucrados en la asociación entre la deficiencia de vitamina D y el desarrollo de patologías del envejecimiento, como la pérdida de masa ósea, la calcificación vascular, la hipertensión, la inflamación sistémica, la obesidad, la aterosclerosis, las infecciones respiratorias, las enfermedades autoinmunes, y el cáncer.

#### *Inducción de klotho y FGF23*

Durante los últimos 30 años, la producción renal de calcitriol ha sido considerada el eje central en un sistema endocrino altamente integrado, compuesto por el riñón, las glándulas paratiroides, el intestino y el hueso, para el mantenimiento de la homeostasis fosfocálcica. En este sistema multiorgánico, la glándula paratiroidea actúa como el sensor de calcio para regular adecuadamente la secreción de PTH, la que a su vez induce la producción renal de calcitriol, para estimular la absorción intestinal de calcio, normalizar la calcemia y prevenir pérdidas de masa ósea.<sup>5</sup> En la enfermedad renal, la pérdida de la capacidad del riñón de producir calcitriol para estimular la absorción de calcio e inhibir la hipersecreción de PTH es un factor determinante de la intensa resorción ósea, con las consiguientes elevaciones de calcio y fósforo circulantes que predisponen a calcificación vascular.<sup>14,27</sup>

El descubrimiento reciente de que la vitamina D induce no solo la síntesis de la fosfatona FGF23 por el hueso, sino también la de la proteína de la longevidad, klotho,<sup>7</sup> en el riñón, ha revelado un importante y complejo sistema endocrino, donde el hueso actúa como sensor de fósforo secretando la potente hormona fosfática FGF23. Las elevaciones de FGF23 no solo impiden aumentos de fósforo que promuevan hiperparatiroidismo y calcificación vascular, sino también inhiben la síntesis renal de calcitriol por la CYP27B1 e inducen su degradación por la CYP24A1 para controlar estrictamente los niveles de calcitriol circulantes.<sup>28</sup>

Los potentes mecanismos recíprocos de regulación tanto de la PTH como de la FGF23 por el calcitriol, sumados a la inducción por el calcitriol de la expresión de klotho, un coreceptor para las acciones de la fosfatona FGF23, no solo mantienen la integridad del hueso y de la homeostasis mineral sino que, al prevenir los aumentos de fósforo estimulando fosfatúria, contribuyen a proteger de hiperparatiroidismo secundario y daño renal<sup>27</sup> y de calcificación vascular<sup>29</sup> y a promover un envejecimiento saludable.<sup>7,28</sup> De hecho, el complejo FGF23/klotho protege del hiperparatiroidismo secundario inhibiendo la secreción de PTH y la proliferación de las células principales, induce la excreción tubular de fosfato por el riñón a través de la inducción del cotransportador NaPi2a y protege de ese modo a las células de músculo liso vascular de la adquisición de un fenotipo osteoblástico inducido por el alto nivel de fósforo y que predispone a la calcificación. La pérdida de klotho en la glándula paratiroidea, el riñón y las arterias en curso de la enfermedad renal genera una resistencia a las acciones fosfáticas del FGF23 ocasionando el envejecimiento acelerado de la enfermedad renal.<sup>27,29</sup> La inducción del klotho renal en respuesta a una adecuada suplementación con vitamina D en el enfermo renal no en diálisis, podría explicar la asociación entre niveles de 25-hidroxivitamina D inferiores a 23 ng/ml y un aumento en el riesgo de desarrollo acelerado

de enfermedad renal terminal.<sup>15</sup> De hecho en modelos animales de ERC, las terapias génicas dirigidas a sobreexpresar klotho atenúan marcadamente el desarrollo de daño renal.<sup>30</sup> Dos factores que disminuyen marcadamente los niveles renales de klotho, además del envejecimiento, obviamente una variable no modificable, son los aumentos de angiotensina y la inflamación sistémica, ambos también controlables por niveles adecuados de vitamina D.<sup>30</sup>

El otro rasgo clave de los procesos de envejecimiento inducidos por la falta o la hipofunción de klotho es la acumulación de ADN dañado,<sup>30</sup> otro proceso que, como se describirá a continuación, es susceptible de regulación por adecuados niveles de vitamina D. Es decir que el envejecimiento acelerado de la enfermedad renal, podría atribuirse a los defectos en el mantenimiento del klotho renal debidos a la severa deficiencia de vitamina D y de calcitriol. También podría inferirse que defectos en el mantenimiento adecuado de los niveles renales de klotho por el sistema endocrino de la vitamina D en individuos deficientes, podría contribuir al desarrollo de las patologías del envejecimiento que disminuyen la supervivencia.

#### *Control de la inflamación sistémica*

Una de las funciones más importantes de la vitamina D en la prevención de patologías del envejecimiento es el mantenimiento de la integridad del sistema inmunitario para prevenir el daño multiorgánico causado por la inflamación excesiva. Tanto el calcitriol circulante como el producido localmente atenúan la severidad de la inflamación por múltiples mecanismos que incluyen: a) reducción de la antigenicidad en las células presentadoras de antígenos; b) reducción de la síntesis de citoquinas profibróticas y proinflamatorias del tipo Th1 e inducción de la producción de citoquinas antiinflamatorias del tipo Th2 que inclinan la diferenciación de los linfocitos T a un fenotipo regula-

torio Th2; c) inducción del número circulante de linfocitos T regulatorios responsables de atenuar las lesiones vasculares que aceleran los procesos de rigidez arterial, aterosclerosis y calcificación vascular; d) inhibición de la diferenciación de plasmocitos, de la producción de IgG e IgM y la generación de linfocitos B.<sup>1,31</sup> De modo que, al favorecer el mantenimiento de un fenotipo protector en lugar de inflamatorio en los procesos de infiltración linfocitaria, se protege a los órganos diana de los efectos adversos de la producción excesiva de citoquinas inflamatorias y radicales libres que acompaña a la inflamación excesiva.

De hecho, en la enfermedad renal experimental inducida por una obstrucción ureteral unilateral, o por la administración de adriamicina, la administración de calcitriol o sus análogos es suficiente para atenuar la infiltración inflamatoria al parénquima renal<sup>32,33</sup> y de reducir la expresión de citoquinas inflamatorias como RANTES, TNF- $\alpha$  y MCP1.<sup>33</sup> Estos hallazgos en la enfermedad renal experimental sugieren que la deficiencia de vitamina D, o la de vitamina D y calcitriol en el caso de individuos con función renal normal pero con deficiencia severa de vitamina D, podrían facilitar la invasión de monocitos no protectores al parénquima renal y los vasos. Es posible entonces que la medición de cambios en la proporción de monocitos tolerogénicos/inmunogénicos en la circulación en respuesta a la suplementación con vitamina D pueda utilizarse para estimar de modo personalizado la eficacia de la suplementación en atenuar el daño renal y vascular.

#### *Inducción de tolerancia*

La eficacia de la vitamina D en mantener un estado tolerogénico en las células presentadoras de antígeno, reducir la inflamación e inducir la generación de linfocitos T regulatorios explican en parte la asociación entre deficiencia de vitamina D y patologías autoinmunes,<sup>1,31</sup> y también la eficacia de la adminis-



tración de análogos del calcitriol en el tratamiento de la psoriasis. De hecho, la inducción de tolerancia exponiendo a monocitos periféricos a la acción de activadores selectivos del VDR se está utilizando en este momento en un estudio europeo multicéntrico para reducir la autodestrucción de los islotes  $\beta$  pancreáticos en diabéticos de tipo 1.

#### *Reducción de la propensión a la ateromatosis*

Los defectos en el control de la inflamación se traducen también en excesos de TNF- $\alpha$  soluble en la circulación, una potente citoquina inflamatoria responsable de la autoagresión vascular, al iniciar no solo el proceso ateromatoso sino también la calcificación vascular a través de la inducción de la infiltración de macrófagos activados a la pared vascular, su transformación en células espumosas y la progresiva transformación de las lesiones vasculares subclínicas en placas de ateroma.<sup>34</sup>

El control del sistema inmunitario por el calcitriol o sus análogos disminuye los niveles de TNF- $\alpha$  en la circulación y por tanto la propensión a la aterosclerosis. La medición de aumentos en TNF- $\alpha$  circulante podría proveer un marcador más temprano que las elevaciones de proteína C reactiva en la severidad del proceso inflamatorio en los tejidos diana y también de la eficacia de la terapia de suplementación con vitamina D para controlar la inflamación y el daño vascular.

Asimismo la producción local adecuada de calcitriol controla en parte el desarrollo de ateromatosis por una inhibición directa de la adquisición de un fenotipo aterogénico en los monocitos-macrófagos circulantes.<sup>35</sup> Sabemos que los macrófagos cargados de lípidos producen especies reactivas de oxígeno y factores procoagulantes que amplifican la inflamación e inducen complicaciones trombóticas. Estudios *ex vivo* utilizando monocitos circulantes de individuos hipertensos, vitamina D deficientes y con diabetes tipo II, han demostrado que la exposición a calcitriol

atenúa significativamente la acumulación de lípidos estimulada por la LDL-oxidada o acetilada.<sup>35</sup> Estas acciones anti-arterogénicas del calcitriol requieren un VDR funcional, ya que el silenciado del VDR resulta en una marcada acumulación lipídica aún en presencia de calcitriol.

La importancia de niveles normales de vitamina D y de las acciones autocrinas/paracrinas en la prevención de la adquisición del fenotipo aterogénico se demostró de modo concluyente en estudios en el ratón *knock out* para el receptor de LDL, que reproduce la enfermedad ateromatosa humana cuando se lo expone a una dieta alta en grasas.<sup>35</sup> El marcado fenotipo aterogénico presente en ratones transgénicos deficientes en vitamina D desaparece en los ratones de idéntico genotipo con niveles normales de vitamina D.

Sabemos también que la neovascularización de la placa de ateroma agrava la ateromatosis debido a que la mayor vulnerabilidad de la placa a posibles rupturas acelera el desarrollo de enfermedad vascular sintomática. La eficacia del calcitriol de inhibir la neovascularización en la retina<sup>36</sup> sugiere que el mantenimiento de la integridad del sistema endocrino de la vitamina D podría atenuar los trastornos cardiovasculares adversos que resultan de una placa inestable. Indudablemente, las medidas del grosor íntima-media utilizando la ecografía carotídea, o una evaluación del grado de neovascularización de la adventicia (densidad de *vasa vasorum*) utilizando la ecografía con contraste<sup>37</sup> podrían constituir marcadores precoces de la eficacia de la suplementación con vitamina D para atenuar el desarrollo de lesiones aterotrombóticas subclínicas y para prevenir la desestabilización de la placa.

#### *Disminución de la incidencia y/o severidad de patologías respiratorias*

El control del sistema inmunitario a través de la producción local del calcitriol por el macrófago activado, que se traduce en un

aumento de las propiedades antibacterianas y antivirales en monocitos-macrófagos circulantes, constituye un mecanismo importante de prevención de patologías respiratorias tan severas como la propia tuberculosis.<sup>1,31</sup> Sabemos hoy que la mayor incidencia de tuberculosis en la población afronorteamericana en los Estados Unidos, o en los inmigrantes de la India en el Reino Unido, se asocia al grado de deficiencia de vitamina D que limita la inducción de la síntesis de catelicidina, un potente antibiótico, por el calcitriol generado localmente en el macrófago activado por el *Mycobacterium tuberculosis*.<sup>38</sup> La simple corrección de la deficiencia de vitamina D es suficiente para revertir los defectos en los monocitos circulantes para ejercer una efectiva actividad antituberculosa, ratificando la importancia de los mecanismos autocrinos/paracrinos de acción de la vitamina D.

#### *Disminución del daño renal y cardiovascular inducido por la proteinuria*

La disminución de proteinuria por el calcitriol y sus análogos,<sup>20,33,39,40</sup> también contribuye a disminuir la inflamación sistémica a través de la reducción de la formación de péptidos antigénicos que derivan de la albúmina urinaria. En nefropatías no inflamatorias, la albuminuria causa un aumento en los fragmentos antigénicos de la albúmina procesada en las células del túbulo proximal que activan a las dendritas asociadas a las células tubulares a montar una respuesta inflamatoria.<sup>41</sup> Debido a que tanto las células del túbulo proximal como las dendritas son capaces de producir calcitriol, la simple corrección de la deficiencia de vitamina D podría disminuir simultáneamente la albuminuria y la antigenicidad de las células dendríticas evitando el desarrollo de una reacción inflamatoria, reconocida causa de daño cardiovascular. De hecho, en pacientes con ERC estadio 4 que recibían dosis estables de inhibidores de ECA y ARA, la reducción de la proteinuria por el paricalcitol, un análogo del calcitriol, se aso-

ció a reducciones paralelas en la inflamación sistémica medida por niveles séricos de proteína C reactiva.<sup>39</sup>

Además del efecto antiproteinúrico del calcitriol a nivel del túbulo proximal atribuible al mantenimiento de niveles adecuados de megalina,<sup>19</sup> la reducción de la proteinuria por el calcitriol o sus análogos también involucra acciones directas en el mantenimiento de la integridad de la funcionalidad de los podocitos. El mantenimiento de los niveles de podocina y nefrina, dos proteínas importantes para mantener la barrera de filtración glomerular, por el calcitriol o sus análogos no solo evita el desarrollo de lesiones sino también puede revertir la proteinuria ya establecida, como se demostrará en modelos de ERC en ratón.

La inhibición de la proteasa catépsina L (CTSL)<sup>42</sup> es un nuevo mecanismo que media una parte de las acciones antiproteinúricas de la vitamina D, ya que la CTSL degrada la GTPasa dinamina y la molécula sinaptopodina causando un desarreglo marcado del esqueleto de actina que afecta la integridad de las barreras de filtración del podocito causando proteinuria.<sup>43</sup>

Los resultados del estudio VITAL confirman el efecto de dosis de 2 µg de paricalcitol en disminuir la proteinuria en enfermos renales con niveles de 25-hidroxivitamina D inferiores a 16 ng/ml.<sup>40</sup>

La contribución de la producción local de calcitriol para disminuir proteinuria<sup>20</sup> y riesgo de enfermedad cardiovascular<sup>16</sup> en individuos normales sugiere que la simple corrección de la deficiencia de vitamina D en los pacientes del estudio VITAL podría haber mejorado los observados efectos antiproteinúricos del paricalcitol.

#### *Inhibición del sistema renina angiotensina*

La activación del sistema RAS es un contribuyente esencial al daño renal, la rigidez vascular y también a la inflamación que inicia el proceso aterotrombótico. La vitamina D inhibe directamente la expresión del gen de la



renina.<sup>44</sup> De hecho, en la ERC, los aumentos en los niveles de renina en suero se asocian directamente con la disminución del calcitriol. Esta inhibición directa del gen de la renina por la vitamina D le confiere a la suplementación con vitamina D una ventaja de protección cardiovascular adicional a individuos hipertensos que reciben tratamiento con inhibidores del receptor de angiotensina, los llamados ARA II, porque bloquearía el conocido efecto compensatorio de elevaciones en la renina inducido por los ARA II. De hecho, en un modelo experimental de diabetes inducida por estreptozotocina en el ratón, la administración de paricalcitol no solo disminuye marcadamente los niveles de renina, sino también atenúa los aumentos en renina inducidos por el losartán, un ARA II, causando una mayor reducción de los niveles de angiotensina.<sup>45</sup>

El paricalcitol también potencia el efecto antiinflamatorio de la inhibición del sistema renina-angiotensina con enalapril, un inhibidor de la ECA (enzima convertidora de angiotensina),<sup>46</sup> en un modelo de enfermedad renal en la rata, y las acciones anti-TACE (*tumor necrosis alpha converting enzyme*) de la vitamina D podrían explicar en parte esta sinergia. Los estudios pioneros de Lautre et al.<sup>47</sup> demostraron que la angiotensina II causa daño renal e inflamación sistémica después de haber activado a su receptor AT1 por mecanismos no relacionados con la hipertensión sino, precisamente con aumentos en la actividad de TACE. Esta enzima es la responsable de liberar a la circulación la forma madura del factor transformador de crecimiento TGF- $\alpha$ , a partir de su precursor en la membrana de la célula renal. La activación por el TGF- $\alpha$  de su receptor, el EGFR, es la causa del desarrollo de proteinuria, glomeruloesclerosis, hiperplasia tubular, infiltración de células mononucleares y fibrosis.<sup>47</sup> Estos aumentos de TACE y TGF- $\alpha$  en respuesta a la exposición prolongada a angiotensina, inicialmente descritos por Lautre et al. en la enfermedad renal en el ratón,<sup>47</sup> han sido confirmados recientemente en la en-

fermedad renal humana.<sup>48</sup> De modo que, una vez iniciados los aumentos renales de TACE y de TGF- $\alpha$ , el daño inflamatorio se hace sistémico, ya que la activación de la TACE renal también libera a la circulación moléculas tales como TNF- $\alpha$ , ICAM-1 y el VCAM, todas potentes citoquinas proinflamatorias y profibróticas. De hecho, mientras que el ICAM y VCAM nos proveen mejores marcadores que la proteinuria para evaluar el avance de lesiones renales en pacientes transplantados,<sup>49</sup> los aumentos de VCAM también marcan de modo muy temprano la disfunción endotelial,<sup>50</sup> ya que preceden tanto a la infiltración de macrófagos en la pared vascular como a la formación de células espumosas.

Como se explicó previamente, la liberación de TNF- $\alpha$ , es suficiente *per se* para causar daño vascular. Un agravante es que también induce la expresión de la TACE, generando un círculo vicioso que aumenta la propensión a lesiones cardiovasculares.<sup>51</sup> De hecho, individuos normales con un polimorfismo en el gen de TACE que deriva en la liberación de cantidades ligeramente mayores de TNF- $\alpha$ , tienen un mayor riesgo de muerte por enfermedad vascular.<sup>52</sup> Diversos estudios acerca de la enfermedad renal en la rata demostraron que la corrección simultánea de la deficiencia de vitamina D nutricional y activa deriva en una eficaz supresión de la expresión de TACE en el riñón y en los monocitos-macrófagos circulantes, disminución que se asocia a prevención en la progresión de la proteinuria y de calcificación aórtica, para dosis que son insuficientes si se administran como terapia exclusiva.<sup>53</sup> Más importante aún, intervenciones con paricalcitol en enfermos en hemodiálisis que reciben terapia anti-RAS y suplementación con vitamina D muestran que la vitamina D hormona, el paricalcitol, puede reducir los niveles de TACE en monocitos y también los niveles circulantes de TNF- $\alpha$ , VCAM e ICAM.

Es de enfatizar que solo estudios prospectivos pueden evaluar la certeza de mediciones en suero de los niveles de estas mo-

léculas proinflamatorias liberadas por TACE como marcadores de la eficacia de la terapia en reducir la actividad de TACE tanto en monocitos periféricos como en los tipos celulares involucrados en el avance del daño renal y cardiovascular en el enfermo renal. La eficacia de la vitamina D para inhibir la actividad de TACE y la de estimular la generación de linfocitos T regulatorios podría potenciar el efecto protector a nivel renal y vascular. De hecho, la simple inyección en el peritoneo de linfocitos T en ratones sometidos a una exposición prolongada a angiotensina II es suficiente para prevenir las lesiones graves en la integridad estructural y funcional de la aorta abdominal.<sup>54</sup>

#### *Control de la obesidad*

Las acciones antiobesidad de la vitamina D incluyen la inhibición de la adipogénesis a través del control de la proliferación de precursores de adipocitos, y también por inducción de la apoptosis de los adipocitos.<sup>55</sup> Ambos efectos ocasionan una disminución de la masa grasa visceral y de la masa grasa global con la suplementación con vitamina D.<sup>56</sup>

Los niveles normales de vitamina D también se asocian a la corrección de los niveles de adiponectina, una hormona producida por el adipocito y cuya síntesis está disminuida en el obeso, que controla no solo la sensibilidad a la insulina sino también la producción de citoquinas y adipoquinas inflamatorias como el TNF- $\alpha$  y el MCP1.<sup>57</sup> De hecho, los aumentos de los niveles de vitamina D se asocian con dosis menores de insulina requeridas para el control metabólico en niños con diabetes de tipo 1<sup>58</sup> y en una disminución de la glucemia en ayunas y de la hemoglobina glicosilada en la diabetes mellitus de tipo 2.<sup>59</sup> Es importante destacar que estos efectos de la suplementación con vitamina D podrían ser secundarios a la inhibición de PTH, ya que los aumentos de PTH se asocian a inhibición de la síntesis de insulina y de su secreción, como así también de disminuir los niveles de adiponectina.<sup>60</sup>

#### *Inhibición de la acumulación de ADN dañado*

La acumulación de ADN dañado es un determinante mayoritario del proceso de envejecimiento celular en general y vascular en particular, que acelera el desarrollo de cáncer y los procesos de calcificación en las células de músculo liso vascular,<sup>61</sup> respectivamente.

La inhibición de CTSL desempeña un papel clave en los efectos vasculoprotectores de la vitamina D.<sup>42</sup> Específicamente, sabemos hoy que la acumulación de prelamina A se ha identificado como un determinante de aumentos en el daño de ADN y de defectos en los mecanismos de reparación de ADN que agravan los mecanismos de calcificación vascular.

En progerias y en laminopatías, la pérdida de lamina A se asocia a elevaciones marcadas en CTSL que degradan la proteína 53BP1, responsable de reparar el ADN dañado por un proceso de recombinación no homóloga. Varios estudios en fibroblastos desprovistos de lamina A han demostrado que el tratamiento con calcitriol es suficiente para impedir la degradación de 53BP1 y mantener la capacidad de reparar ADN dañado. De modo que parte de la protección vascular de niveles normales de vitamina D podría atribuirse a su capacidad de atenuar la acumulación de ADN dañado a través del mantenimiento de los niveles de 53BP1 por inhibición de la actividad de CTSL.<sup>42</sup>

En el cáncer de mama triple negativo, el tipo celular de peor pronóstico que se presenta en mujeres jóvenes, la inhibición de la actividad aumentada de CTSL nuclear en estos tumores por parte de la vitamina D previene la degradación de 53BP1, que es una proteína esencial para evitar tanto la progresión acelerada del crecimiento en tumores BRCA1 positivos, como la resistencia al tratamiento.<sup>62</sup> Como la prevalencia de deficiencia severa de vitamina D es superior al 90% en pacientes con cáncer de mama triple negativo, la simple corrección de la deficiencia de vitamina D desde el momento del diagnóstico podría modificar la biología tumoral para aumentar la capacidad de respuesta al tratamiento.



### *Inhibición de la progresión tumoral*

La sólida evidencia epidemiológica de una asociación directa entre el grado de deficiencia de vitamina D, no solo con una mayor propensión al cáncer de todo tipo sino también a un peor pronóstico, se puede explicar en parte por la activación endocrina, autocrina o paracrina del VDR para ejercer alguna de sus numerosas funciones antitumorales entre ellas: a) acciones antiproliferativas (regulación de más de 200 genes que controlan el ciclo celular); b) proapoptóticas; c) antiangiogénicas; d) inducción de la diferenciación de precursores mieloides inmaduros a células circulantes con función leucocitaria normal, e) disminución del componente inflamatorio y aumento del potencial antitumoral de las células inmunes; f) reducción de las tasas de invasión y metástasis, e) reparación de ADN dañado; f) control de la expresión de micro-RNA involucrados en la regulación de RNA mensajeros para oncogenes y supresores tumorales, o micro-RNA que modulan la replicación de células madre cancerosas (véase el excelente resumen de Feldman).<sup>26</sup>

Todas estas posibles acciones antitumorales de la suplementación con vitamina D están marcadamente disminuidas debido a severas reducciones en VDR, CYP27B1 y a aumentos en CYP24A1 con la progresión del tumor.

La estimulación aún mayor de la CYP24A1 ocurriría tras la administración de altas dosis de vitamina D hormona en el intento de compensar por la disminución del VDR. La reciente demostración en cáncer de endometrio<sup>11</sup> de aumentos marcados en las enzimas CYP27A1 y CYP2R1 sugiere que la conversión local de vitamina D a 25-hidroxivitamina D y su posterior sinergia con el complejo VDR-calcitriol impedirían la progresión tumoral con riesgos mínimos en cambios en la homeostasis cálcica sistémica. Indudablemente, ciertos tumores hacen factible un seguimiento histológico que permitiría evaluar la magnitud de la respuesta local a la estrategia de suple-

mentación con vitamina D, específicamente, mediciones concretas de los cambios en la expresión de genes diana antitumorales críticos, y también los cambios en las principales proteínas del metabolismo intratumoral de la vitamina D y su receptor. Estas mediciones constituirían una valiosa herramienta para delinear la patofisiología causal de la asociación entre deficiencia de vitamina D y crecimiento tumoral.

En síntesis, aunque indiscutiblemente resulta imposible proveer una única recomendación de corrección de la deficiencia de vitamina D que impida eficazmente la progresión de todas las alteraciones funcionales desencadenadas y en todos los tipos celulares adecuados, la utilización de los marcadores más sensibles para cada patología permitirían evaluar de modo personalizado la eficacia de la estrategia de suplementación adoptada. En el caso de individuos sanos existen las siguientes consideraciones para tener en cuenta a fin de optimizar las estrategias de suplementación:

### ***Consideraciones esenciales para el diseño de estrategias seguras y eficaces para la corrección de la deficiencia de vitamina D***

La principal fuente de vitamina D es la exposición a la luz solar, ya que el contenido de vitamina D en la mayor parte de los alimentos es muy pobre, excepto en aquellos expresamente enriquecidos. En la actualidad, el tiempo de exposición a la luz solar se ha reducido marcadamente por los cambios en los hábitos laborales en la población adulta y en los de recreación, tanto en adultos como en niños, así como también por el uso de protectores solares, que impiden la acción de la luz ultravioleta del sol para convertir al precursor de la piel en vitamina D<sub>3</sub>.<sup>17</sup>

Las necesidades de una suplementación adecuada para compensar las menores tasas naturales de conversión del precursor de la piel en vitamina D por acción de la luz



solar aumentan también por razones: a) geográficas, como la inclinación particular de la radiación ultravioleta en países alejados del Ecuador o durante el invierno, independientemente de la localización geográfica; b) culturales, como el uso de vestimenta que cubre totalmente la piel; c) raciales, como la inhibición de la síntesis de vitamina D causada por la hiperpigmentación de los melanocitos en individuos de raza negra, o d) nutricionales, como la creciente prevalencia de obesidad en la población mundial que causa una disminución de los niveles de vitamina D circulantes debido a que el 80% de la vitamina D sintetizada en la piel o ingerida en la dieta se diluye en la mayor masa grasa del obeso.

Es importante señalar que el Instituto de Medicina<sup>63</sup> y la Sociedad Americana de Endocrinología<sup>64</sup> discrepan aún, y con argumentos válidos de ambas partes, con respecto al valor de 25-hidroxivitamina D que define “deficiencia” en la población general en 20 o 30 ng/ml, respectivamente, y por lo tanto estas instituciones disienten también en sus recomendaciones para la suplementación diaria con vitamina D.

Más importante aún: para lograr niveles circulantes superiores a 20 o a 30 ng/ml se debe elegir una frecuencia de suplementación con colecalciferol o ergocalciferol que tenga en cuenta las diferencias significativas en la vida media biológica de estos metabolitos. De hecho, en individuos normales, la eficacia de una dosis bolo de 100.000 UI de ergocalciferol para mantener un aumento sostenido en los niveles séricos de 25-hidroxivitamina D es menor que la del colecalciferol, aun cuando los niveles séricos de ergocalciferol y colecalciferol fluctúan en paralelo durante los tres días posteriores a la administración.<sup>65</sup> Específicamente, mientras que los aumentos séricos de la 25-hidroxivitamina D<sub>3</sub> se mantienen por 1 mes, los niveles séricos de la 25-hidroxivitamina D<sub>2</sub> retornan a los valores basales en menos de 14 días.<sup>65</sup>

La menor vida media biológica de la vita-

mina D<sub>2</sub> podría explicar, en parte, los resultados del metanálisis en el que solo la suplementación con D<sub>3</sub>, pero no con D<sub>2</sub>, redujo la mortalidad en un 11%.<sup>2</sup> Sería importante examinar si una estrategia de suplementación con D<sub>2</sub> que contemple una frecuencia semanal que consiga mantener niveles séricos normales de 25-hidroxivitamina D<sub>2</sub> deriva también en una reducción significativa de la mortalidad. De hecho, no se requiere más que un simple cambio a dosis diarias para eliminar toda diferencia entre la vitamina D<sub>2</sub> y D<sub>3</sub> para una corrección sostenida del nivel sérico de 25-hidroxivitamina D<sub>2/3</sub>.<sup>66</sup> En el caso de individuos obesos, la suplementación tanto con D<sub>2</sub> como con D<sub>3</sub> debe adecuarse también al peso corporal. La recomendación actual es de 70-80 UI/kg de peso/día para alcanzar niveles de 30-40 ng/ml.

La ventaja adicional del uso de dosis diarias de vitamina D<sub>2</sub> o D<sub>3</sub> inferiores a 4.000 UI es una mayor eficacia de conversión a 25-hidroxivitamina D<sub>2/3</sub> que la que se obtiene tras la administración de dosis bolos semanales o mensuales.<sup>67</sup>

Las dificultades señaladas en la enfermedad renal crónica para conseguir que la suplementación con vitamina D sea suficiente para suprimir eficazmente la síntesis de PTH o la proteinuria sugieren que, en la población general, deberían examinarse de manera más personalizada y también de modo patología-dependiente tanto la eficacia de conversión de vitamina D en 25-hidroxivitamina D, como la vida media de la 25-hidroxivitamina D circulante.

Como se enfatizara en la introducción, una consideración importante es el cuidado en las dosis, la frecuencia y la vía de administración de suplementos de vitamina D para evitar excesos que podrían empeorar en lugar de disminuir el riesgo de muerte, ya que en mujeres normales suplementadas con vitamina D, la disminución progresiva en las tasas de mortalidad con los aumentos de los niveles séricos de 25-hidroxivitamina D hasta valores de 30-40 ng/ml, comienza a revertirse



para niveles de 25-hidroxivitamina D superiores a los 50 ng/ml.<sup>3</sup>

La otra consideración de importancia en las estrategias de suplementación poblacionales es la de estimar anticipadamente los casos muy excepcionales, pero posibles, de hipersensibilidad a la vitamina D debidos a mutaciones o polimorfismos en la CYP24A1 que impiden el freno de una respuesta exagerada al complejo calcitriol VDR debido a la incapacidad de degradar tanto la 25-hidroxivitamina D como el calcitriol.

En España, se cuenta con la 25-hidroxivitamina D<sub>3</sub>, o calcidiol, para su administración oral bajo el nombre de hidroferol. Este compuesto, que permite una corrección inmediata de la deficiencia de vitamina D, podría ser muy útil también para compensar los defectos en la hidroxilación hepática de la vitamina D en el carbono 25, en individuos que reciben tratamientos antiepilépticos.<sup>68,69</sup>

Un cuidado importante para evitar efectos tóxicos con el uso del calcidiol es tener en cuenta, al decidir la frecuencia de administración y la dosis, que este metabolito de la vitamina D tiene una vida media de unos 15-18 días, muy superior a la de la vitamina D, y también que puede activar directamente al VDR, mientras que la vitamina D, *per se*, es inactiva. Es decir que tanto la dosis como la frecuencia de administración oral del hidroferol deben ser rigurosamente controladas para evitar una activación excesiva del VDR intestinal para absorber calcio y fósforo, con los conocidos efectos adversos de elevaciones transitorias de la calcemia o la fosfatemia.

En cuanto a la validez de los métodos de medida del estado de vitamina D del indivi-

duo, es importante puntualizar también que es necesario asegurarse de que los radioinmunoensayos y los Elisas utilizados sean capaces de reconocer tanto a la 25-hidroxivitamina D<sub>2</sub> como a la D<sub>3</sub>. Una limitación importante, aun en aquellos ensayos capaces de medir D<sub>2</sub> y D<sub>3</sub>, es una reactividad cruzada del 100% con la 24,25-dihidroxivitamina D, un producto de la degradación de la 25-hidroxivitamina D<sub>3</sub> cuya síntesis se estimula en la ERC y también en carcinomas, en los que es frecuente la sobreexpresión de la CYP24A1 asociada con los peores pronósticos.<sup>70,71</sup> Estos aumentos patológicos de los niveles de 24,25-dihidroxivitamina D sobreestimarían la eficacia de la suplementación dando lugar a una inadecuada corrección de la deficiencia de vitamina D.

La solución a las dificultades para alcanzar un balance entre minimizar los efectos adversos y potenciar los beneficios de supervivencia con la suplementación con vitamina D es el diseño y la ejecución de estudios clínicos prospectivos utilizando los marcadores no invasivos más certeros de la severidad de la patología en estudio y de su respuesta a la estrategia de suplementación. Indudablemente, la implementación de estrategias de corrección de la deficiencia en individuos normales constituiría un vital primer paso en la prevención de patologías del envejecimiento.

#### **Conflicto de intereses**

La autora declara no tener conflictos de intereses.

(Recibido: marzo 2014.  
Aceptado: abril 2014)

## Referencias

1. Adams JS, Hewison M. Update in vitamin D. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95:471-8.
2. Chowdhury R, Kunutsor S, Vitezova A, et al. Vitamin D and risk of cause specific death: systematic review and meta-analysis of observational cohort and randomised intervention studies. *BMJ* 2014; 348:g1903.
3. Melamed ML, Michos ED, Post W, et al. 25-hydroxyvitamin D levels and the risk of mortality in the general population. *Arch Intern Med* 2008; 168:1629-37.
4. Autier P, Boniol M, Pizot C, et al. Vitamin D status and ill health: a systematic review. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2014; 2:76-89.
5. Dusso AS, Brown AJ, Slatopolsky E. Vitamin D. *Am J Physiol Renal Physiol* 2005; 289:F8-28.
6. Cheng JB, Levine MA, Bell NH, et al. Genetic evidence that the human CYP2R1 enzyme is a key vitamin D 25-hydroxylase. *Proc Natl Acad Sci USA* 2004; 101:7711-5.
7. Haussler MR, Whitfield GK, Kaneko I, et al. The role of vitamin D in the FGF23, klotho, and phosphate bone-kidney endocrine axis. *Rev Endocr Metab Disord* 2012; 13:57-69.
8. Krajisnik T, Bjorklund P, Marsell R, et al. Fibroblast growth factor-23 regulates parathyroid hormone and 1 $\alpha$ -hydroxylase expression in cultured bovine parathyroid cells. *J Endocrinol* 2007; 195:125-31.
9. Lou YR, Molnar F, Perakyla M, et al. 25-Hydroxyvitamin D(3) is an agonistic vitamin D receptor ligand. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2010; 118:162-70.
10. Hoenderop JG, van der Kemp AW, Urban CM, et al. Effects of vitamin D compounds on renal and intestinal Ca<sup>2+</sup> transport proteins in 25-hydroxyvitamin D<sub>3</sub>-1 $\alpha$ -hydroxylase knockout mice. *Kidney Int* 2004; 66:1082-9.
11. Bergadà L, Pallares J, Arcidiacono MV, et al. Role of local bioactivation of vitamin D by CYP27A1 and CYP2R1 in the control of cell growth in normal endometrium and endometrial carcinoma. *Lab Invest* 2014; 94:608:22.
12. LaClair RE, Hellman RN, Karp SL, et al. Prevalence of calcidiol deficiency in CKD: a cross-sectional study across latitudes in the United States. *Am J Kidney Dis* 2005; 45:1026-33.
13. Nykjaer A, Dragun D, Walther D, et al. An endocytic pathway essential for renal uptake and activation of the steroid 25-(OH) vitamin D<sub>3</sub>. *Cell* 1999; 96:507-15.
14. Dusso AS, Tokumoto M. Defective renal maintenance of the vitamin D endocrine system impairs vitamin D renoprotection: a downward spiral in kidney disease. *Kidney Int* 2011; 79:715-29.
15. Nakano C, Hamano T, Fujii N, et al. Combined use of vitamin D status and FGF23 for risk stratification of renal outcome. *Clin J Am Soc Nephrol* 2012; 7:810-9.
16. Pilz S, Tomaschitz A, Friedl C, et al. Vitamin D status and mortality in chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant* 2011; 26:3603-9.
17. Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med* 2007; 357:266-81.
18. Takemoto F, Shinki T, Yokoyama K, et al. Gene expression of vitamin D hydroxylase and megalin in the remnant kidney of nephrectomized rats. *Kidney Int* 2003; 64:414-20.
19. Liu W, Yu WR, Carling T, et al. Regulation of gp330/megalyn expression by vitamins A and D. *Eur J Clin Invest* 1998; 28:100-7.
20. de Boer IH, Ioannou GN, Kestenbaum B, et al. 25-Hydroxyvitamin D levels and albuminuria in the Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). *Am J Kidney Dis* 2007; 50:69-77.
21. Courbebaisse M, Thervet E, Souberbielle JC, et al. Effects of vitamin D supplementation on the calcium-phosphate balance in renal transplant patients. *Kidney Int* 2009; 75:646-51.
22. Al-Aly Z, Qazi RA, Gonzalez EA, et al. Changes in serum 25-hydroxyvitamin D and plasma intact PTH levels following treatment with ergocalciferol in patients with CKD. *Am J Kidney Dis* 2007; 50:59-68.
23. Moe SM, Saifullah A, LaClair RE, et al. A randomized trial of cholecalciferol versus



- doxercalciferol for lowering parathyroid hormone in chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010; 5:299-306.
24. Gallieni M, Kamimura S, Ahmed A, et al. Kinetics of monocyte 1 alpha-hydroxylase in renal failure. *Am J Physiol* 1995; 268 (4 Pt 2):F746-53.
25. Ellfolk M, Norlin M, Gyllensten K, et al. Regulation of human vitamin D(3) 25-hydroxylases in dermal fibroblasts and prostate cancer LNCaP cells. *Mol Pharmacol* 2009; 75:1392-9.
26. Feldman D, Krishnan AV, Swami S, et al. The role of vitamin D in reducing cancer risk and progression. *Nat Rev Cancer* 2014; 14:342-57.
27. Silver J, Rodriguez M, Slatopolsky E. FGF23 and PTH--double agents at the heart of CKD. *Nephrol Dial Transplant* 2012; 27:1715-20.
28. Haussler MR, Whitfield GK, Kaneko I, et al. Molecular mechanisms of vitamin D action. *Calcif Tissue Int* 2013; 92:77-98.
29. Lim K, Lu TS, Molostvov G, et al. Vascular Klotho deficiency potentiates the development of human artery calcification and mediates resistance to fibroblast growth factor 23. *Circulation* 2012; 125:2243-55.
30. Hu MC, Kuro-o M, Moe OW. The emerging role of Klotho in clinical nephrology. *Nephrol Dial Transplant* 2012; 27:2650-7.
31. Bouillon R, Carmeliet G, Verlinden L, et al. Vitamin D and human health: lessons from vitamin D receptor null mice. *Endocr Rev* 2008; 29:726-76.
32. Tan X, Wen X, Liu Y. Paricalcitol inhibits renal inflammation by promoting vitamin D receptor-mediated sequestration of NF-kappaB signaling. *J Am Soc Nephrol* 2008; 19:1741-52.
33. He W, Kang YS, Dai C, et al. Blockade of Wnt/beta-catenin signaling by paricalcitol ameliorates proteinuria and kidney injury. *J Am Soc Nephrol* 2011; 22:90-103.
34. Libby P, Ridker PM, Hansson GK. Progress and challenges in translating the biology of atherosclerosis. *Nature* 2011; 473:317-25.
35. Oh J, Weng S, Felton SK, et al. 1,25(OH)<sub>2</sub> vitamin D inhibits foam cell formation and suppresses macrophage cholesterol uptake in patients with type 2 diabetes mellitus. *Circulation* 2009; 120:687-98.
36. Albert DM, Scheef EA, Wang S, et al. Calcitriol is a potent inhibitor of retinal neovascularization. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2007; 48:2327-34.
37. Arcidiacono MV, Traveset A, Rubinat E, et al. Microangiopathy of large artery wall: a neglected complication of diabetes mellitus. *Atherosclerosis* 2013; 228:142-7.
38. Liu PT, Stenger S, Li H, et al. Toll-like receptor triggering of a vitamin D-mediated human antimicrobial response. *Science* 2006; 311:1770-3.
39. Alborzi P, Patel NA, Peterson C, et al. Paricalcitol reduces albuminuria and inflammation in chronic kidney disease: a randomized double-blind pilot trial. *Hypertension* 2008; 52:249-55.
40. de Zeeuw D, Agarwal R, Amdahl M, et al. Selective vitamin D receptor activation with paricalcitol for reduction of albuminuria in patients with type 2 diabetes (VITAL study): a randomised controlled trial. *Lancet* 2010; 376:1543-51.
41. Macconi D, Chiabrando C, Schiarea S, et al. Proteasomal processing of albumin by renal dendritic cells generates antigenic peptides. *J Am Soc Nephrol* 2009; 20:123-30.
42. Gonzalez-Suarez I, Redwood AB, Grotsky DA, et al. A new pathway that regulates 53BP1 stability implicates cathepsin L and vitamin D in DNA repair. *Embo J* 2011; 30:3383-96.
43. Yaddanapudi S, Altintas MM, Kistler AD, et al. CD2AP in mouse and human podocytes controls a proteolytic program that regulates cytoskeletal structure and cellular survival. *J Clin Invest* 2011; 121:3965-80.
44. Li YC. Renoprotective effects of vitamin D analogs. *Kidney Int* 2010; 78:134-9.
45. Zhang Z, Zhang Y, Ning G, et al. Combination therapy with AT1 blocker and vitamin D analog markedly ameliorates diabetic nephropathy: blockade of compensatory renin increase. *Proc Natl Acad Sci USA* 2008; 105:15896-901.
46. Mizobuchi M, Morrissey J, Finch JL, et al. Combination therapy with an angiotensin-

- converting enzyme inhibitor and a vitamin D analog suppresses the progression of renal insufficiency in uremic rats. *J Am Soc Nephrol* 2007; 18:1796-806.
47. Lautrette A, Li S, Alili R, et al. Angiotensin II and EGF receptor cross-talk in chronic kidney diseases: a new therapeutic approach. *Nat Med* 2005; 11:867-74.
48. Melenhorst WB, Visser L, Timmer A, et al. ADAM17 upregulation in human renal disease: a role in modulating TGF- $\alpha$  availability? *Am J Physiol Renal Physiol* 2009; 297:F781-90.
49. van Ree RM, Oterdoom LH, de Vries AP, et al. Circulating markers of endothelial dysfunction interact with proteinuria in predicting mortality in renal transplant recipients. *Transplantation* 2008; 86:1713-9.
50. Sanz J, Fayad ZA. Imaging of atherosclerotic cardiovascular disease. *Nature* 2008; 451:953-7.
51. Gooz M. ADAM-17: the enzyme that does it all. *Crit Rev Biochem Mol Biol* 2010; 45:146-69.
52. Morange PE, Tregouet DA, Godefroy T, et al. Polymorphisms of the tumor necrosis factor- $\alpha$  (TNF) and the TNF- $\alpha$  converting enzyme (TACE/ADAM17) genes in relation to cardiovascular mortality: the AtheroGene study. *J Mol Med (Berl)* 2008; 86:1153-61.
53. Dusso A, Arcidiacono MV, Yang J, et al. Vitamin D inhibition of TACE and prevention of renal osteodystrophy and cardiovascular mortality. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2010; 121:193-8.
54. Barhoumi T, Kasal DA, Li MW, et al. T regulatory lymphocytes prevent angiotensin II-induced hypertension and vascular injury. *Hypertension* 2011; 57:469-76.
55. Sergeev IN. 1,25-Dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> induces Ca<sup>2+</sup>-mediated apoptosis in adipocytes via activation of calpain and caspase-12. *Biochem Biophys Res Commun* 2009; 384:18-21.
56. Mezza T, Muscogiuri G, Sorice GP, et al. Vitamin D deficiency: a new risk factor for type 2 diabetes? *Ann Nutr Metab* 2012; 61:337-48.
57. Bae YJ, Kim SH, Chung JH, et al. Evaluation of adiposity-related biomarkers as metabolic syndrome indicators. *Clin Nutr Res* 2013; 2:91-9.
58. Gikas A, Sotiropoulos A, Pastromas V, et al. Seasonal variation in fasting glucose and HbA<sub>1c</sub> in patients with type 2 diabetes. *Prim Care Diabetes* 2009; 3:111-4.
59. Karvonen M, Jantti V, Muntoni S, et al. Comparison of the seasonal pattern in the clinical onset of IDDM in Finland and Sardinia. *Diabetes Care* 1998; 21:1101-9.
60. Ulutas O, Taskapan H, Taskapan MC, et al. Vitamin D deficiency, insulin resistance, serum adipokine, and leptin levels in peritoneal dialysis patients. *Int Urol Nephrol* 2013; 45:879-84.
61. Warren DT, Shanahan CM. Defective DNA-damage repair induced by nuclear lamina dysfunction is a key mediator of smooth muscle cell aging. *Biochem Soc Trans* 2011; 39:1780-5.
62. Grotsky DA, Gonzalez-Suarez I, Novell A, et al. BRCA1 loss activates cathepsin L-mediated degradation of 53BP1 in breast cancer cells. *J Cell Biol* 2013; 200:187-202.
63. Ross AC, Manson JE, Abrams SA, et al. The 2011 report on dietary reference intakes for calcium and vitamin D from the Institute of Medicine: what clinicians need to know. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96:53-8.
64. Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, et al. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96:1911-30.
65. Armas LA, Hollis BW, Heaney RP. Vitamin D<sub>2</sub> is much less effective than vitamin D<sub>3</sub> in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89:5387-91.
66. Holick MF, Biancuzzo RM, Chen TC, et al. Vitamin D<sub>2</sub> is as effective as vitamin D<sub>3</sub> in maintaining circulating concentrations of 25-hydroxyvitamin D. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93:677-81.
67. Heaney RP, Armas LA, Shary JR, et al. 25-Hydroxylation of vitamin D<sub>3</sub>: relation to circulating vitamin D<sub>3</sub> under various input conditions. *Am J Clin Nutr* 2008; 87:1738-42.
68. Ashworth B, Horn DB. Evidence of osteomalacia in an outpatient group of adult epileptics. *Epilepsia* 1977; 18:37-43.



69. Hahn TJ, Halstead LR. Anticonvulsant drug-induced osteomalacia: alterations in mineral metabolism and response to vitamin D3 administration. *Calcif Tissue Int* 1979; 27:13-8.
70. Cross HS, Bises G, Lechner D, et al. The Vitamin D endocrine system of the gut: a possible role in colorectal cancer prevention. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2005; 97:121-8.
71. Albertson DG, Ylstra B, Segraves R, et al. Quantitative mapping of amplicon structure by array CGH identifies CYP24 as a candidate oncogene. *Nat Genet* 2000; 25:144-6.