

VITAMINA D Y DIABETES MELLITUS. PARTE 1

VITAMIN D AND DIABETES MELLITUS. PART 1

Liliana Zago^{1,2}, Begoña Zugasti^{1,3}, Jorgelina Fernández^{1,4}, Ángela Zuleta^{1,5}, Marcela De la Plaza^{1,6}

¹ Grupo de Trabajo Terapéutica Nutricional en Diabetes Mellitus, Sociedad Argentina de Nutrición, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

² Bioquímica, Dra. de la Universidad de Buenos Aires (UBA), Facultad de Farmacia y Bioquímica, Cátedra de Nutrición, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

³ Lic. en Nutrición, Sociedad Argentina de Nutrición, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

⁴ Lic. en Nutrición, Hospital Churrucá Visca, Servicio de Nutrición y Diabetes, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

⁵ MSc. en Bromatología, Universidad de Buenos Aires (UBA), Facultad de Farmacia y Bioquímica, Cátedra de Bromatología, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

⁶ Médica, especialista en Nutrición, Sociedad Argentina de Nutrición, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

Correspondencia: Liliana Zago

E-mail: lzago@ffyb.uba.ar

Presentado: 22/12/20. Aceptado: 28/04/21

RESUMEN

Introducción: la diabetes mellitus (DM) se ha convertido en un importante problema global de salud pública. Por su parte, el déficit de vitamina D (VD) tiene características de pandemia y sus consecuencias van más allá de su conocido efecto sobre el metabolismo óseo. El descubrimiento de receptores de la vitamina en diversos tejidos despertó un creciente interés en funciones no esqueléticas, varias de las cuales se relacionan con la prevención y evolución de la DM.

La 25(OH)D es la principal forma circulante y constituye el marcador más adecuado y el más utilizado para evaluar el estado nutricional de VD, ya que refleja tanto la producción endógena cuanto la ingesta de la vitamina.

Objetivos: como Grupo de Trabajo nos propusimos hacer una revisión del tema VD y DM. En esta primera parte analizamos la VD: los aspectos metabólicos, el aporte alimentario y las controversias sobre la definición de los niveles séricos adecuados.

Materiales y métodos: se realizó una búsqueda bibliográfica utilizando los buscadores PubMed, MEDLINE, Cochrane, Research Gate. Los criterios de búsqueda fueron "vitamin D", "vitamin D and diabetes", "vitamin D functions, metabolism, sources" "vitamin D toxicity". Se seleccionaron artículos completos relacionados con el tema. El contenido de vitamina D de los alimentos se obtuvo de las bases de datos de composición de alimentos Souci Fachmann Kraut y USDA.

Conclusiones: teniendo en cuenta la escasa distribución de la VD en los alimentos naturales, el bajo consumo de los alimentos fuente en la población argentina y las recomendaciones actuales de limitar la exposición al sol por el cáncer de piel, emerge como necesario contar con alimentos fortificados de consumo masivo, además de la leche. Los suplementos nutricionales ofrecen una opción segura para complementar la dieta siempre que se supervisen los niveles séricos. No hay consenso sobre los niveles de referencia para considerar a un individuo deficiente, aunque la mayor parte de los autores coincide en la necesidad de mantener niveles séricos por encima de 30 ng/ml.

Palabras clave: vitamina D; diabetes mellitus; deficiencia de vitamina D; alimentos fuente de vitamina D.

ABSTRACT

Introduction: diabetes mellitus (DM) has become a major global public health problem. Vitamin D (VD) deficiency, on the other hand, has pandemic characteristics and its consequences go beyond its known effect on bone metabolism. The discovery of vitamin receptors in various tissues has led to increased interest in non-skeletal functions, many of which are related to the prevention and progression of DM. 25(OH)D is the main circulating form and is the most appropriate and most widely used marker for assessing the nutritional status of VD, since it reflects both endogenous production and intake of the vitamin.

Objectives: as a Working Group we proposed to make a review of the topic VD and Diabetes. In this first part we analyzed the VD: metabolic aspects, food intake and controversies about the definition of adequate serum levels.

Materials and methods: a bibliographic search was carried out using the PubMed, MEDLINE, Cochrane, Research Gate search engines. The search criteria were "vitamin D", "vitamin D and diabetes", "vitamin D functions, metabolism, sources" "vitamin D toxicity". Complete articles related to the topic were selected. The vitamin D content of foods was obtained from the Souci Fachmann Kraut and USDA food composition data bases.

Conclusions: considering the scarce distribution of VD in natural foods, the low consumption of source foods in the Argentine population and the current recommendations to limit sun exposure due to skin cancer, it is necessary to have fortified foods for massive consumption, in addition to milk. Nutritional supplements offer a safe option to supplement the diet as long as serum levels are monitored. There is no consensus on reference levels for considering an individual deficient, although most authors agree on the need to maintain serum levels above 30 ng/ml.

Key words: vitamin D; diabetes mellitus; vitamin D deficiency; vitamin D source foods.

INTRODUCCIÓN

La diabetes mellitus (DM) se ha convertido en un importante problema global de salud pública. El último informe de la *International Diabetes Federation* (IDF) declara que 500 millones de personas viven con diabetes en el mundo, y que se proyecta un aumento del 25% para 2030 y de un 51% para 2045; a esto se agrega la aparición de DM2 en niños y adolescentes, que sumado a la longevidad influirá en el desarrollo de complicaciones con su impacto económico en los gastos en salud¹.

Argentina no escapa a este aumento mundial de la prevalencia de DM, lo que representa un problema sanitario y socioeconómico de gran magnitud. La Cuarta Encuesta Nacional de Factores de Riesgo por primera vez midió el riesgo a 10 años de presentar DM en la población adulta, y estimó que el 19,8% de la población que no tenía DM, presentó alto o muy alto riesgo de desarrollarla a 10 años².

Paralelamente, el déficit de vitamina D (VD) tiene características de pandemia³ y las consecuencias van más allá de su conocido efecto sobre el metabolismo óseo. El interés por los efectos no esqueléticos viene en aumento desde el descubrimiento de los receptores de la vitamina en diversos tejidos.

En la actualidad la VD es reconocida como una prohormona⁴, con múltiples efectos en diferentes procesos fisiológicos de importancia para la salud: secreción de insulina, función endotelial, regulación del sistema renina-angiotensina-aldosterona, control de la apoptosis, tolerancia inmunológica, entre otros. Por lo tanto, la deficiencia de VD, relacionada tradicionalmente con la patología ósea, hoy está implicada en el mayor riesgo de DM, de enfermedades oncológicas, infecciosas y autoinmunes^{5,6}.

Una mejor comprensión del papel fisiológico de la VD, en particular sus efectos antiinflamatorios y autoinmunes⁷, así como su relación con la secreción de insulina y la insulinoresistencia⁸, aumentan el interés sobre su papel potencial en la prevención y control de la condición diabética.

En los últimos años, estudios en animales y en humanos respaldan la noción de que una suplementación adecuada con VD podría disminuir la incidencia de DM, así como mejorar el control metabólico una vez instalada. De ser así, sería una estrategia de bajo costo complementaria al tratamiento.

El Grupo de Trabajo "Terapéutica Nutricional en Diabetes Mellitus" de la Sociedad Argentina de Nutrición se propuso hacer una revisión del tema VD y DM. Las múltiples facetas de este nutriente, una vitamina/hormona con características particulares y cuyo estado nutricional está sujeto a gran controversia, llevó a presentar el tema en dos partes.

- Vitamina D Y DM. Parte I: se presentarán los aspectos metabólicos, las funciones reconocidas, los mecanismos de acción, la discusión sobre los niveles séricos y el aporte alimentario de VD.
- Vitamina D Y DM. Parte II: se abordará el rol de la VD en la insulinoresistencia y la DM2 y, así como en la autoinmunidad y la DM1. También el estado actual sobre los efectos de la suplementación en la prevención y tratamiento.

Vitamina D

La VD tiene características tanto de vitamina como de hormona. En un sentido estricto, la VD se sintetiza en el organismo y metabólicamente es una prohormona dado que sus efectos biológicos se deben a su carácter de precursor de la 1,25-(OH)₂D. Sin embargo, como la síntesis está limitada por la exposición solar, en muchas circunstancias el aporte de la dieta puede ser decisivo, por lo cual también tiene características de vitamina^{4,9}.

La VD existe en la naturaleza en dos formas: colecalciferol o VD3 y ergocalciferol o VD2. La primera es la forma de síntesis endógena, también presente en alimentos de origen animal, mientras que la segunda es el producto de la irradiación del ergosterol presente en plantas, hongos y levaduras. Estructuralmente deriva del colesterol, que forma la estructura básica de los esteroides^{4,9}.

La VD3 se sintetiza en la piel cuando se expone a los rayos UVB de 290 a 315 nm, principalmente 295 nm. Durante la exposición solar, el 7-dehidrocolesterol, un metabolito del colesterol sintetizado en el hígado y exportado a la piel, sufre fotodegradación y se convierte primero en previtamina D3 y luego, mediante una reacción dependiente del calor de la piel, en VD3. Este último proceso puede durar varios días. Se calcula que a la temperatura normal del cuerpo la conversión del 50% de la previtamina D3 tarda aproximadamente 28 horas (h) y se necesitan 36 h para convertir al 96% de la previtamina D3⁵.

Metabolismo de la VD

La VD endógenamente sintetizada, así como sus metabolitos, circula mayormente unida a la DBP (*VD binding protein*), la proteína que la transporta en la circulación; se han identificado aproximadamente 37 metabolitos que se unen a DBP con diferente afinidad. La VD de la dieta se absorbe con las grasas en el intestino delgado, por lo que requiere de la presencia de sales biliares para la formación de micelas. Una vez absorbida, se incorpora a los quilomicrones y es exportada por vía linfática al hígado donde se libera^{6,10}.

En el hígado, la VD se convierte en 25-hidroxivitamina D (25(OH)D, o calcidiol) mediante una reacción enzimática prácticamente no regulada realizada principalmente por la 25-hidroxilasa (CYP2R1). La 25(OH)D es la principal forma circulante, tiene una vida media de tres semanas y es el metabolito de elección para la evaluación del estado nutricional de la vitamina que refleja el *pool* total de VD, ya sea obtenida por síntesis endógena o a partir de la dieta. Posteriormente, debe ser convertida en 1,25-dihidroxivitamina D (1,25(OH)2D, o calcitriol), la forma biológicamente activa. Este paso, realizado por la enzima 1- α -hidroxilasa (CYP27B1), ocurre principalmente en el riñón dando lugar al metabolito activo con función endocrina de la vitamina, pero también sucede en una gran cantidad de tejidos en los que se ha identificado la presencia de 1- α -hidroxilasa; en este caso el metabolito activo ejerce una función autocrina o paracrina. Como otras hormonas, la 1,25(OH)2D circula en concentraciones del orden de picogramos, que son 1.000 veces menores a las de su precursor 25(OH)D^{6,10,11}.

En cuanto a la excreción de la vitamina, la bilis es la principal vía. En la mayoría de los tejidos la inactivación del 25(OH)D y del 1,25(OH)2D se realiza mediante la hidroxilación en posición 24 por la enzima 24 hidroxilasa (CYP24A1), que seguida de oxidación da lugar al ácido calcitroico, que se elimina por bilis. La misma enzima también hidroxila en posición 23, formando 1,25(OH)2D-26,23 lactona, que se elimina por la misma vía⁵.

Mecanismos de acción

La 1,25(OH)2D actúa sobre las células blanco mediante la unión a receptores específicos. Esto ocurre a través de dos mecanismos diferentes que involucran, en un caso, la unión a receptores nucleares donde activa mecanismos genómicos y en el otro, la unión a receptores de membrana donde

activa mecanismos de señalización intracelular. La flexibilidad conformacional de la VD permite que en su forma 6-trans se una a receptores nucleares y medie acciones lentas, de horas o días, mientras que en su forma 6-cis se una a receptores de membrana y medie acciones rápidas, de segundos o minutos^{12,13}.

Se considera que el mecanismo principal es el genómico, actuando en forma similar a las hormonas esteroideas. Las acciones genómicas de la 1,25(OH)2D son mediadas a través de un factor de transcripción conocido como receptor de VD (VDR). Al entrar al núcleo de una célula la 1,25(OH)2D se une al VDR y recluta otro receptor nuclear: el RXR (receptor del ácido 9-cis-retinoico derivado de la vitamina A). Estos receptores actúan como factores de transcripción en las células blanco de forma concertada con moléculas colaboradoras. El complejo VDR/RXR -con sus ligandos- se une a pequeñas secuencias de ADN conocidas como elementos de respuesta a VD e inicia una cascada de interacciones que modulan la transcripción de genes específicos, que conducen a la síntesis o a la inhibición de las proteínas que participan en las múltiples funciones de la VD^{4,6,10,12,13}.

Por su parte, la unión a receptores de membrana activa mecanismos de transducción de señales implicados en la activación de canales de calcio o la señalización por segundos mensajeros intracelulares, como proteína quinasa C o AMP cíclico. Estas respuestas rápidas requieren de un buen estado nutricional de VD, por lo cual las respuestas disminuyen en caso de hipovitaminosis D¹²⁻¹⁵.

La vitamina D tiene características tanto de vitamina como de hormona. Se sintetiza en la piel cuando se expone a los rayos UVB. En el hígado se convierte en 25(OH)D, que constituye su principal forma circulante y el marcador bioquímico para evaluarla, y luego en 1,25(OH)2D, la forma biológicamente activa. Esta activación ocurre en el riñón y da lugar al metabolito activo con función endocrina de la vitamina, pero también en otros tejidos donde ejerce una función autocrina o paracrina. La 1,25(OH)2D actúa sobre las células blanco a través de la unión a receptores nucleares activando mecanismos genómicos, o la unión a receptores de membrana activando mecanismos de señalización intracelular.

Funciones y efectos de la VD

Funciones calcémicas

Las funciones más conocidas y mejor estudiadas de la VD son las involucradas en la regulación de la calcemia y la fosfatemia. La 1,25(OH)₂D producida en riñón actúa como una hormona, que viaja por el torrente circulatorio para ejercer su función en los tejidos relacionados con dicha regulación: en intestino activa mecanismos de absorción de calcio, principalmente en duodeno y yeyuno, y de fósforo, en yeyuno e íleon; en hueso activa la resorción ósea a fin de movilizar calcio y fósforo, y en riñón activa la reabsorción del calcio del filtrado glomerular en el túbulo distal. Estas funciones tienen como propósito restaurar los niveles circulantes de calcio y fósforo cuando sus concentraciones bajan.

- **Absorción intestinal del calcio.** El aumento de la absorción de calcio es considerado probablemente su función principal, participando en las tres fases de su absorción transcelular: en la entrada de calcio, en el ribete en cepillo, promueve la síntesis de los canales de calcio TRPV6; en el transporte intracelular interviene estimulando la síntesis de calbindinas, proteínas que unen el calcio recién ingresado y lo transportan hacia la membrana basolateral; y en el pasaje de calcio a través de ésta, interviene aumentando la síntesis de la bomba de calcio de la membrana plasmática (PMCA1b), una ATPasa que lo expulsa hacia el torrente sanguíneo⁵. Asimismo, la VD interviene en la absorción paracelular del calcio mediante la regulación de moléculas de adhesión intercelular y componentes transmembrana, tales como claudinas y acuaporinas que participan en ella⁵.

- **Metabolismo óseo.** En cuanto a la resorción ósea, la VD promueve la diferenciación de monocitos/macrófagos en osteoclastos al estimular la producción de RANK-L, que facilita la diferenciación de precursores de osteoclastos en osteoclastos maduros para movilizar el calcio óseo¹⁶. Además, inhibe la síntesis de colágeno de tipo I, y regula la proliferación y apoptosis de los condrocitos hipertróficos, acciones que contribuyen a las características del hueso en la hipovitaminosis D. Hay que tener en cuenta que la VD tiene efectos opuestos sobre el hueso al promover la formación de masa ósea mediante el aumento de los niveles plasmáticos de calcio y, por otra parte, al favorecer la pérdida de masa ósea para mantener dichos niveles. En la homeostasis del calcio, la VD actúa conjuntamente con la hormona paratiroidea, ya que la disminución de los niveles de calcio estimula la secreción de parathormona que actúa estimulando

a la 1- α -hidroxilasa renal para producir 1,25(OH)₂D; la disminución de los niveles de fósforo produce un efecto directo de estimulación de la 1- α -hidroxilasa renal, no mediado por parathormona^{5,16}.

Funciones no calcémicas

Más allá de sus acciones en los tejidos anteriormente mencionados, el receptor de VD (VDR) se expresa en muchos otros tejidos, que por ello son susceptibles a las funciones o efectos de la VD. Por otra parte, muchas células o tejidos tienen la enzima 1- α -hidroxilasa para sintetizar su propio 1,25(OH)₂D; se considera que la producción local de 1,25(OH)₂D es responsable de la regulación de más de 200 genes que pueden explicar gran parte de los numerosos efectos de la vitamina.

En la Tabla 1 se detallan las células o tejidos que poseen receptores para 1,25(OH)₂D y por ende responden a la vitamina, y aquellos que poseen 1- α -hidroxilasa y por lo tanto pueden utilizar su producción autocrina/paracrina^{11,17,18}. Queda implícito que la 1,25(OH)₂D posee un amplio espectro de acciones biológicas^{5,12,19,20}.

- **Ciclo celular.** La VD modula la transcripción de proteínas que controlan el ciclo celular, lo que generalmente se traduce en inhibición de la proliferación y estimulación de la diferenciación celular. Inhibe la proliferación y estimula la diferenciación de queratinocitos, lo que tiene gran importancia en la psoriasis. También induce la apoptosis en varias líneas celulares. Tiene una acción inhibitoria de la angiogénesis (probablemente por inhibición del factor de crecimiento endotelial vascular), que puede ser uno de los mecanismos responsables de su capacidad de supresión tumoral, ya que la angiogénesis es fundamental para el crecimiento del tumor^{5,17,21}.

- **Sistema inmune.** Posee propiedades inmunomoduladoras que pueden alterar la respuesta a infecciones *in vivo*. En términos generales, estimula la inmunidad innata y regula la inmunidad adaptativa. Los macrófagos, linfocitos T, linfocitos B y las células dendríticas expresan el VDR. Se ha descrito que 1,25(OH)₂D puede influir en la expresión del perfil de citoquinas, inhibiendo la síntesis de IL-1, IL-2, IL-6, IL-8, IL-12, IFN- γ , TNF- α , estimulando la producción de IL-4 e IL-10 y produciendo un perfil menos inflamatorio. En consecuencia, disminuye el desarrollo de células Th1 y Th17, e induce el de Th2 y células T reguladoras que reducen procesos autoinmunes⁵. Inhibe la maduración de las células dendríticas presentadoras de antígenos que, como resultado, tienen una expre-

sión reducida del complejo mayor de histocompatibilidad MHC II, lo que tiene el efecto de disminuir la respuesta inmune en enfermedades autoinmunes como la DM1, artritis reumatoidea, esclerosis múltiple, enfermedad inflamatoria intestinal o lupus eritematoso sistémico. Además, estimula la capacidad defensiva de los macrófagos, induciendo su diferenciación, su capacidad fagocítica y su actividad antimicrobiana, estimulando la producción de péptidos como la catelicidina. Este péptido es particularmente efectivo contra el *Mycobacterium tuberculosis*, y puede ser la razón por la cual el sol y el buen clima han sido exitosos en el tratamiento de la tuberculosis^{5,20}. También se ha asociado a la VD con la prevención de infecciones virales del tracto respiratorio, como influenza y rinovirus^{22,23}, y recientemente con la prevalencia y severidad de la infección por COVID-19, cuyos resultados por el momento no son concluyentes²⁴⁻²⁷.

- **Presión arterial.** Participa en el control de la presión arterial por medio de la regulación del crecimiento de células musculares lisas, la contractibilidad miocárdica y disminuyendo la biosíntesis de renina por el aparato yuxtglomerular, interfiriendo en la dinámica del sistema renina-angiotensina-aldosterona y teniendo por ende el efecto de disminuir la presión arterial. Estudios en humanos encontraron aumento de los niveles de renina y de angiotensina II en individuos con déficit de VD²³.

- **Control glucémico.** Participa en el control glucémico a través de varios mecanismos: aumentando la secreción de insulina en las células β del páncreas, incrementando el número de receptores de insulina y la sensibilización de los mismos en los tejidos dependientes de la hormona, y disminuyendo la respuesta inflamatoria por la regulación a la baja del factor nuclear- κ B, un modulador de genes que codifica para citoquinas proinflamatorias implicadas en la resistencia a la insulina^{11,28-30}. Estos aspectos serán discutidos en la segunda parte de este trabajo.

- **Tejido adiposo.** La VD tiene efectos sobre el tejido adiposo, un tejido dependiente de VD, ya que sus células expresan VDR. La VD actuaría al regular la ubicación y expansión de la deposición de grasa en el tejido adiposo y promover la apoptosis de adipocitos. Asimismo, la deficiencia de VD, al generar hiperparatiroidismo secundario, produce aumento de parathormona que promueve el flujo de calcio hacia el interior del adipocito, lo que puede aumentar la lipogénesis y por ende el incremento de peso. Además, puede jugar un importante rol en la modulación de citoquinas involucradas en el metabolismo energético^{23,31}.

En la Tabla 2 se sintetizan las funciones de la VD. Las mismas han sido implicadas en procesos patológicos de los más diversos^{11,19}, por lo que es necesario mantener niveles adecuados de esta vitamina que ejerce funciones tan diferentes y que involucra una cantidad tan importante de células y tejidos corporales.

Las funciones de la vitamina D engloban acciones endocrinas tradicionales de regulación de la calcemia y la fosfatemia, y acciones endocrinas y autocrinas menos conocidas, lo que implica un amplio espectro de efectos biológicos. Regula la transcripción de proteínas que controlan diversos procesos como el ciclo celular, la proliferación, la diferenciación, la apoptosis y la angiogénesis. Participa en el control glucémico y la regulación de la presión arterial. Actúa sobre macrófagos, linfocitos y células dendríticas exhibiendo propiedades inmunomoduladoras, estimulando la producción de péptidos con acción antimicrobiana y modificando la expresión de citoquinas hacia un perfil menos inflamatorio.

Tabla 1: Células y tejidos dependientes de VD.

Células y tejidos que poseen receptores para vitamina D (VDR)	Células que producen 1,25(OH)2D por poseer 1- α -hidroxilasa
Sistema endocrino: células β pancreáticas, paratiroides, tiroides, adrenales, parótidas, hipófisis	Sistema endocrino: células β pancreáticas, paratiroides, tiroides, adrenales
Sistema músculo esquelético: osteoblastos, osteoclastos, osteocitos, condrocitos, músculo estriado	Sistema músculo esquelético: osteoblastos, osteoclastos, osteocitos, condrocitos
Sistema cardiovascular: endotelio, cardiomiocitos, músculo liso vascular	Sistema cardiovascular: endotelio
Sistema gastrointestinal y hepático: colon, esófago, estómago, intestino, hígado	Sistema gastrointestinal y hepático: colon, hígado
Sistema reproductivo: ovario, útero, mama, placenta, testículo, próstata	Sistema reproductivo: ovario, útero, mama, placenta, testículo, próstata
Piel: epidermis, folículos pilosos, queratinocitos	Piel: epidermis, folículos pilosos, queratinocitos
Sistema inmune: macrófagos, monocitos, células dendríticas, linfocitos T y B, timo	Sistema inmune: macrófagos, monocitos, células dendríticas, linfocitos T y B
Riñón	Riñón
Cerebro	Cerebro
Retina	Retina
Córnea	Córnea
Médula ósea	
Tejido adiposo	
Células alveolares pulmonares	

Fuente: adaptado de referencias 11, 17 y 18.

Tabla 2: Funciones y efectos de la VD.

Óseas	Aumenta la absorción intestinal de calcio y fósforo Aumenta la reabsorción renal de calcio Estimula la producción de RANK-L Estimula la resorción ósea Inhibe la síntesis de colágeno tipo I Regula la proliferación y apoptosis de los condrocitos hipertróficos Induce la síntesis de osteocalcina
Control celular	Regula el ciclo celular Inhibe la proliferación celular Estimula la diferenciación celular Modula la apoptosis, generalmente estimulándola Inhibe la angiogénesis Modula la adipogénesis
Inmunológicas	Estimula la inmunidad innata y regula a la baja la inmunidad adaptativa Inhibe el desarrollo de células Th1 y Th17, y estimula el de Th2 y de células T reguladoras Regula a la baja el factor nuclear kB Inhibe la síntesis de IL-1, IL-2, IL-6, IL-8, IL-12, IFN- γ y TNF- α , y estimula la producción de IL-4 e IL-10 Inhibe la diferenciación y maduración de células dendríticas hacia un perfil más tolerogénico Promueve la síntesis de péptidos con actividad antimicrobiana, como la catelicidina Inhibe la producción de anticuerpos y la diferenciación de linfocitos B
Metabólicas	Inhibe la expresión de renina Estimula la secreción de insulina Aumenta el número y sensibilidad de los receptores de insulina Induce un mayor flujo de calcio hacia el interior de las células

Fuente: elaboración propia.

Evaluación del estado de VD

La 25(OH)D es la principal forma circulante, y constituye el marcador más adecuado y el más utilizado para evaluar el estado nutricional de VD, ya que refleja tanto la producción endógena cuanto la ingesta de la vitamina; tiene una vida media larga, de dos/tres semanas y no está sometida a regulación homeostática. Sin embargo, no hay consenso sobre los niveles de referencia para considerar a un individuo deficiente.

En la Figura 1 se muestran los diferentes criterios utilizados por organismos reconocidos para la interpretación de los niveles séricos de 25(OH)D³².

Las principales directrices del *Institute of Medicine* (IOM) de la Academia Nacional de Ciencias de Estados Unidos y de la *Endocrine Society* de Estados Unidos difieren en la clasificación del estado de VD. Las diferencias se explican porque pusieron énfasis en poblaciones diferentes y se concentraron en distintos tipos de estudios. Las directrices del IOM se basaron en la salud de la población general y se centraron en los estudios de intervención, en los que no se encontró evidencia convincente que vinculara a

la VD con beneficios para funciones no esqueléticas, como la DM. El IOM concluyó que la concentración sanguínea de 25(OH)D >20 ng/ml (50 nmoles/L) es consistente con resultados esqueléticos favorables, mientras que hay pocos datos para respaldar un nivel más alto. Considera que utilizar un punto de corte mayor al adecuado lleva a sobreestimar la prevalencia de deficiencia. También concluyó que un nivel superior a 50 ng/ml (125 nmoles/L) debería ser motivo de preocupación sobre posibles eventos adversos^{9,33,34}.

La *European Food Safety Authority* (EFSA), en su último documento, también se sumó a la recomendación de 20 ng/ml (50 nmoles/L) como criterio de adecuación³⁵.

En contraste, las directrices para la práctica clínica de la *Endocrine Society* se basaron en personas con alto riesgo de deficiencia de VD y pusieron más énfasis en estudios observacionales, por lo que concluyeron que una concentración de 25(OH)D >30 ng/ml (75 nmoles/L) es deseable para obtener resultados esqueléticos óptimos sin problemas de seguridad^{33,36}. Otras sociedades científicas comparten este criterio³⁷.

Por su parte, el *Scientific Advisory Committee on Nutrition* (SCAN) del Reino Unido clasifica como deficientes a los individuos con valores <10 ng/ml (25 nmoles/L) debido al aumento de la probabilidad de raquitismo u osteoporosis por debajo de esos niveles, y considera que no hay evidencia suficiente para establecer un punto de corte más alto³⁴.

Muchos autores coinciden en que se necesita un nivel sérico de 30 ng/ml o más de 25(OH)D para que la VD alcance para producir el 1,25(OH)2D necesario para las funciones no calcémicas. En este sentido, Bischoff-Ferrari et al. evaluaron cuál sería la concentración sérica óptima de 25(OH)D para resultados no esqueléticos de importancia para la salud pública, incluyendo la función de las extremidades inferiores, las caídas, la salud dental y la prevención del cáncer colorrectal durante la vida adulta. Los autores concluyeron que la concentración sérica que traería mayores beneficios se ubicaría en torno a los 30 ng/ml (75 nmol/L), aunque sería aún mejor entre 36-40 ng/ml (90-100 nmol/L)³⁸. Varsavsky et al. sugieren mantener concentraciones séricas de 25(OH)D entre 30-50 ng/ml (75-125 nmol/L) considerando las funciones extraesqueléticas^{39,40}. En este sentido, también otros autores categorizan los niveles de 25(OH)D necesarios para alcanzar determinadas funciones o efectos beneficiosos^{11,19,41}.

Holick considera que habría una jerarquización en la utilización de la VD, ya que primero habría que

mantener el nivel de Ca iónico extracelular dentro del rango fisiológico para mantener la transducción de señales y las funciones metabólicas. Ahí actuaría la producción renal de 1,25(OH)2D sobre el aumento de la absorción de Ca, y si con ello no alcanza, sobre el hueso aumentando la resorción. Una vez que este requerimiento está cubierto, el 25(OH)D puede utilizarse por otros tejidos en forma autocrina para la producción de su propio 1,25(OH)2D, que luego es destruido por la 24-hidroxilasa para que no circule y no influya sobre la calcemia⁴².

La interpretación más aceptada por diferentes autores actualmente es la siguiente:

	ng/ml	nmoles/L
Deficiencia severa	<12	<30
Deficiencia leve/ moderada	12-20	30-50
Insuficiencia	20-30	50-75
Suficiencia	30-50	75-125

Con respecto a los límites superiores, éstos no deberían superar los 50 ng/ml (125 nmoles/L) para evitar el riesgo de toxicidad crónica, y los valores mayores a 150 ng/ml (375 nmoles/L) se consideran compatibles con toxicidad aguda^{9,43}.

Un problema que también influye en las discrepancias acerca de los valores séricos es la metodología empleada, ya que se hallaron diferencias sustanciales de acuerdo con el método empleado en la determinación del 25(OH)D. Actualmente, la cromatografía líquida acoplada a espectrometría de masa se ha convertido en el estándar de oro^{44,45}.

La 25(OH)D es la principal forma circulante, y constituye el marcador más adecuado y el más utilizado para evaluar el estado nutricional de VD porque refleja tanto la producción endógena cuanto la ingesta de la vitamina. Sin embargo, no hay consenso sobre los niveles de referencia para considerar a un individuo deficiente. Muchos investigadores coinciden en que se necesita un nivel sérico de 30 ng/ml o más de 25(OH)D para que la VD alcance para producir el 1,25(OH)2D necesario para las funciones no calcémicas.

Fuentes de VD

Desde un punto de vista teórico pueden considerarse varias fuentes de VD: la síntesis endógena, el aporte de alimentos naturales, el aporte de alimentos fortificados y los suplementos farmacológicos.

Se estima que naturalmente el 80-90% es adquirida a través de la síntesis cutánea⁶.

Síntesis endógena

La *Food and Agriculture Organization* (FAO) considera que en regiones ubicadas entre los 42° de latitud norte y 42° de latitud sur la forma más relevante y eficiente de adquirir VD es la síntesis cutánea⁴. El SCAN considera que por debajo de los 37° de latitud norte la radiación es suficiente para la síntesis y que por encima de ella la síntesis no es posible en invierno³⁵. Generalmente en regiones de buen clima, la exposición de los brazos y la cara durante 30 minutos sin protector solar debería alcanzar para proveer la VD diaria necesaria. Además, la síntesis es autolimitada, ya que la exposición excesiva a los rayos solares provoca la fotodegradación de la previtamina D3 y de la VD3, dando lugar a compuestos inactivos, evitando de esta forma la toxicidad de la VD ante un exceso de exposición solar⁴.

En las regiones próximas al Ecuador llegan más rayos UVB para la fotoconversión del 7-dehidro colesterol, y por ende la producción endógena de VD será mayor; a medida que nos alejamos del Ecuador, el ángulo de incidencia de la radiación es mayor y los rayos UVB tienen que recorrer un camino más largo a través de la atmósfera, llegando menos UVB a la superficie de la tierra, por lo cual la producción de VD será menor.

La síntesis en la piel está afectada negativamente por una cantidad de factores que pueden reducirla, entre ellos, la latitud, la estación del año, la hora del día, a los que se suman la pigmentación de la piel, el tipo de vestimenta, el uso de protectores solares y la cantidad del precursor en la piel^{46,47}.

Aporte alimentario

La presencia de VD en los alimentos es sumamente limitada. Los únicos alimentos verdaderamente aportadores son los pescados grasos, como arenque, salmón, sardina o atún, que contienen VD3. También se encuentra en aceites de hígado de pescados, como el de bacalao. Otros alimentos como leche, huevos, manteca, hígado y otras vísceras también la contienen, pero en cantidades muchísimo más bajas, lo que hace muy improbable cubrir las necesidades de VD con las cantidades presentes naturalmente en los alimentos. En la Tabla 3 se muestra el contenido de VD de alimentos naturales^{48,49} y en la Tabla 4 de aquellos fortificados en Argentina. En la Tabla 5 se sugiere cómo cubrir

el requerimiento incluyendo alimentos fuente en las diferentes comidas a lo largo del día.

En cuanto al contenido en la leche materna, está presente en bajas concentraciones que dependen de varios factores: exposición solar de la madre, ingesta, suplementación y momento de la mamada, siendo mayor el contenido al final que al principio de la mamada. Existe una correlación positiva significativa entre los niveles séricos maternos y las concentraciones de colecalciferol en la leche materna. Algunos estudios demostraron que bebés con lactancia materna exclusiva, que no fueron suplementados pero sus madres recibieron una dosis alta de VD3, tuvieron igual nivel sanguíneo de 25(OH)D que lactantes suplementados de madres sin suplementar⁵⁰⁻⁵². Estudios realizados sobre el contenido de vitamina D en leche materna a término y pretérmino arrojaron valores superiores (0,36 y 0,21 µg/100 ml, respectivamente)⁵³ a los que figuran en las tablas a las que se hace referencia en la Tabla 3.

Existen hongos que contienen naturalmente ergosterol y al ser irradiados pueden generar una gran cantidad de VD2⁵⁴. Aunque se ha considerado que ambas formas de la vitamina -D2 y D3- son equivalentes en cuanto a su potencia y biodisponibilidad^{4,9}, hoy se reconoce que la VD3 tiene mayor actividad que la VD2, aunque aún no existe un factor de equivalencia aceptado. Al tratar individuos sanos con D2 o D3, Heaney et al. encontraron que D3 fue más eficaz en aumentar y mantener los niveles de 25(OH)D y produjo mayores depósitos corporales que D2. Ello se debe a que D3 tiene mayor afinidad por la proteína de transporte y mayor vida media^{11,55}.

Dado su escaso contenido en los alimentos, en el mundo hay cada vez un mayor número de alimentos fortificados como leche, manteca, diferentes tipos de yogures, cereales, panes, pastas, jugos, etc. En Argentina se fortifica la leche a razón de 1 µg/100 ml (cuando naturalmente tiene sólo alrededor de 0,1 µg/100 ml), algunos cereales para desayuno, y un alimento a base de azúcar y cacao (Tabla 4). La VD presente en los alimentos es estable y no es destruida por el calor o por procesos tecnológicos.

En este contexto, la fortificación de alimentos básicos es una estrategia segura y de bajo costo para consumir la cantidad diaria recomendada de VD. En general, los alimentos pueden fortificarse con VD a través de dos maneras: la fortificación tradicional, que consiste en la adición directa del nutriente a los alimentos, y la biofortificación que se refiere a varias estrategias para aumentar indirectamente el conte-

nido de vitaminas en los alimentos mediante prácticas agrícola-ganaderas, por ejemplo, agregando VD a las dietas de los animales o a los cultivos⁵⁶.

En cuanto a la fortificación, el Código Alimentario Argentino (CAA) establece que el nivel de adición, por porción de alimento, no deberá ser inferior al 20% ni superior al 50% de la IDR, considerando ésta 5 µg que es la ingesta recomendada por FAO/OMS⁵⁷.

Se requiere una mayor investigación para evaluar si fortificar alimentos de consumo masivo en todo el mundo podría representar una herramienta efectiva para aumentar la ingesta diaria de VD y evitar la deficiencia.

En Estados Unidos, la FDA dispuso la declaración obligatoria del contenido de VD en el rotulado nutricional de los alimentos envasados desde julio de 2019, lo que pone de manifiesto la importancia que se le da a la ingesta de esta vitamina en la actualidad⁵⁸.

Los alimentos que proveen vitamina D en cantidades más importantes son los pescados grasos, la yema de huevo y algunos hongos, de muy bajo consumo en nuestro país. A esto se suma que la variedad de alimentos fortificados es escasa, razón por la cual el aporte alimentario es bajo.

Suplementos farmacológicos

En nuestro país se comercializan productos farmacéuticos que contienen VD2 o VD3 como monodroga. Se dispone de una variedad de suplementos individuales de VD, incluyendo cápsulas, tabletas masticables, líquidos y gotas. Se presentan en frasco gotero de 10 ml con una concentración de 1.000 UI por gota (25 µg), o viales de 2 ml de solución oleosa con un aporte de 100.000 UI/dosis (2.500 µg), así como en cápsulas con 100.000 UI/unidad (2.500 µg). La variedad de presentaciones en gotas con diferentes concentraciones facilita su aplicación en Pediatría⁴⁰. Los multivitamínicos tradicionales contienen aproximadamente 400 UI de VD (10 µg); las formulaciones más actuales contienen de 800 a 1.000 UI (20 a 25 µg).

Ingestas recomendadas

El requerimiento de VD es difícil de definir por la dificultad de medir la cantidad que se genera en la piel a través de la exposición solar. Los criterios para establecer las ingestas recomendadas (IR) han tenido en cuenta la salud ósea y su relación con los niveles séricos de 25(OH)D bajo condiciones mínimas de exposición solar, según las recomendaciones de salud pública, para evitar el riesgo de cáncer de piel⁵⁹.

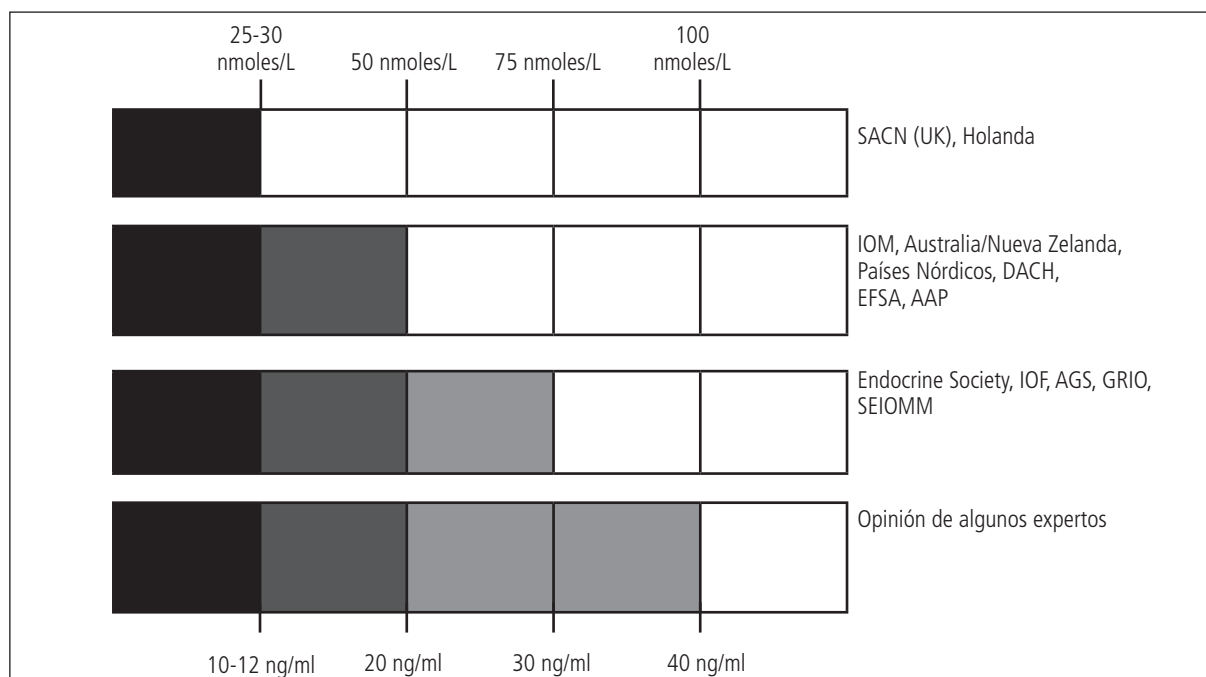
El comité del IOM recomienda una cantidad diaria de 10 µg (400 UI) para niños de 0 a 12 meses y de 15 µg (600 UI) de VD para satisfacer las necesidades de casi toda la población general. Para mayores de 70 años, esta cantidad aumenta a 20 µg/día (800 UI). Estas cifras son las más aceptadas por la mayor parte de los organismos y las que utilizaremos en este trabajo para el cálculo de cobertura de ingestas⁹.

Por su parte, el Comité de FAO/OMS establece cifras muy inferiores: de 5 µg/día para todos los

individuos hasta los 50 años, 10 µg para 51 a 65 años y 15 µg para mayores de 65 años. Si bien estas cifras son menos utilizadas, son las empleadas por el CAA para establecer los niveles exigidos para la fortificación de los alimentos y el valor diario para el rotulado nutricional⁴.

Bouillon realiza un extenso análisis que informa acerca de las ingestas recomendadas de más de 40 países u organismos para los diferentes grupos etarios y situaciones fisiológicas³².

Figura 1: Recomendaciones para la interpretación de los niveles séricos de 25(OH)D por diferentes organismos.



Fuente: adaptado de referencia 32.

Negro: deficiencia severa que debe corregirse sin excepción; gris oscuro: deficiencia leve/moderada en la cual la intervención es deseable; gris claro: insuficiencia para algunos autores u organismos; blanco: suficiencia.

AAP: American Academy of Pediatrics; AGS: American Geriatrics Society; DACH: Deutschland, Austria y Confederation Helvetica; EFSA: European Food Safety Authority; GRIO: French Research and Information Group on Osteoporosis; IOF: International Osteoporosis Foundation; IOM: Institute of Medicine; SEIOMM: Sociedad Española de Investigación Ósea del Metabolismo; SACN: Scientific Advisory Committee on Nutrition (UK).

Tabla 3: Contenido de VD en alimentos naturales.

Alimento	µg de VD/100 g de porción comestible	
	Tabla alemana	Tabla U.S. Department of Agriculture (USDA)
Leche entera	0,06	--
Leche semidescremada 1,5% grasa	0,03	--
Leche materna	0,07	0,15
Leche de cabra	0,25	1,30
Leche condensada	0,10	0,15
Yogures	0,06	0,10
Manteca	1,24	1,05
Queso cheddar	0,34	0,60
Queso suizo o Emmental	1,10	1,30
Queso parmesano	0,65	1,30
Aceite de hígado de bacalao	--	250
Bacalao	1,30	4,00
Sardina en aceite enlatado	10,75	4,80
Hígado de vacuno	1,70	1,23
Atún	4,54	6,70
Salmón	16,30	13,00
Jurel	4,00	7,30
Arenque (18% grasa)	26,71	--
Arenque (9% de grasa)	8,00	4,20
Caballa enlatada	4,00	7,30
Huevo	2,93	2,00
Yema de huevo	5,58	5,40
Hongo shiitake fresco	--	0,45
Hongo shiitake seco	--	3,90
Champignones	2,00	0,45

Fuente: tomado de referencias 48 y 49.

Tabla 4: Contenido de VD en alimentos fortificados.

Alimento	µg de vitamina D/ 100 g de porción comestible
Leche entera o descremada	1,00 0,65-1,25
Fórmulas para prematuros: Nutrilon PmT Pre NAN Sancor Bebé Prematuro	3,00 3,33 3,40
Fórmulas de inicio: Nutrilon Profutura 1 Vital 1 NAN Pro 1 Sancor Bebé 1	1,50 1,40 1,00 1,40
Fórmulas de seguimiento: Nutrilon Profutura 2 Vital 2 Nan Opti Pro 2 Sancor Bebé 2	1,80 1,50 1,70 1,00
Yogur entero y descremado	0,57-2,50
Postres lácteos	1,00-1,20
Alimento a base de cacao Nesquik	10,70
Queso Port Salut light	3,30
Queso untable Port Salut light Sancor	4,16
Manteca multidefensas	7,50
Cereales para desayuno de Kellogg's: All bran Muesli Corn Flakes	4,30 5,00 6,60

Fuente: rótulos en Argentina.

Tabla 5: Ejemplos de consumo que incluyen alimentos fuente en las diferentes comidas del día.

Comida (porción)	µg de VD por porción (tabla alemana)	Tabla U.S. Department of Agriculture (USDA)
Desayuno		
1 vaso de leche (200 ml)*	2,00	2,00
Nesquik (10 g 2 cucharaditas de té)*	1,10	1,10
Almuerzo		
Ensalada con pescado (100 g)		
- Atún	4,54	6,70
- Sardinas	10,75	4,80
- Salmón	16,30	13,00
Merienda		
1 pote de yogur (prom 200 g)*	3,06	3,06
Cena		
Omlette con vegetales (dos huevos)	2,93	2,00
Queso Port Salut light (30 g)*	1,00	1,00
Aporte diario según tipo de pescado en ensalada:		
- Atún	14,63	15,86
- Sardina	20,84	13,96
- Salmón	26,39	22,16

* Datos de rótulos de Argentina.

Deficiencia de VD

La deficiencia de VD es altamente prevalente en el mundo, llegando incluso algunos autores a considerarla una pandemia^{3,42}. Una publicación realizada sobre 55.844 datos provenientes de 14 estudios poblacionales de Europa a los que se aplicó un protocolo de estandarización de la medición del 25(OH)D, arrojó que un 40,4% de los individuos presentó valores <20 ng/ml y un 13% en promedio tenía valores <12 ng/dl (17,7% obtenidos en invierno y 8,3 en verano)⁴⁵. Una gran encuesta realizada en varios países europeos reveló que la ingesta media de VD es <5 µg por día en la mayoría de los países, e incluso menor en niños y ancianos, con la excepción de los países escandinavos que tienen una mejor política de fortificación^{32,60}.

La deficiencia crónica severa de VD origina el raquitismo en el niño y la osteomalacia en el adulto. El pico de edad de aparición del raquitismo está entre los 6 y los 18 meses, y es el período de mayor riesgo. El raquitismo es la afección ósea resultante de la deficiente mineralización del hueso o del tejido osteoide en crecimiento. En esta situación, existe un retardo del crecimiento y de la calcificación normal del cartílago epifisiario. Los osteoblastos secretan colágeno para formar la matriz que luego no se mineraliza. Los huesos son blandos y no sostienen el peso del cuerpo, por lo que el síntoma más característico son las piernas arqueadas. En los bebés se puede retrasar el cierre de la fontanela del cráneo, y las costillas pueden deformarse debido a un crecimiento mayor de las epífisis que aparecen abultadas, lo

que origina el denominado "rosario raquítrico"^{4,34}. El raquitismo es aún endémico en ciertas áreas del mundo como Mongolia, norte de China, norte de India, y algunas regiones de Medio Oriente³².

En el adulto ya no hay crecimiento, pero el hueso está en permanente remodelación. En este caso, la deficiencia provoca un defecto en la mineralización del hueso, el colágeno de la matriz ósea se preserva, pero el calcio se pierde progresivamente provocando dolores óseos y osteomalacia (hueso blando). Histológicamente la osteomalacia se ha definido como una acumulación del volumen de osteoide por volumen de hueso de más del 2%⁶¹. Además, el hiperparatiroidismo secundario aumenta la movilización de calcio y provoca hueso porótico. Estudios desarrollados en Alemania sobre autopsias de adultos muertos accidentalmente, encontraron signos histológicos de osteomalacia severa en el 5% y leve en el 25% de los individuos; en esta población había alta prevalencia de deficiencia de VD, dado que la media de la 25(OH)D sérica estaba por debajo de 10 ng/ml; además se encontró que en aquellos con niveles superiores a 30 ng/ml no había acumulación de osteoide⁶¹. La osteomalacia se ha relacionado con una mayor probabilidad de caídas, lo que en parte también puede deberse a los efectos de la VD sobre la fuerza muscular, la función muscular y el equilibrio⁶².

Más allá de sus reconocidos efectos sobre el hueso, la deficiencia de vitamina D se asocia con un mayor riesgo de otras enfermedades, como DM2, hipertensión, enfermedades oncológicas, infecciosas y autoinmunes debido a su participación en el amplio

espectro de funciones biológicas que se mencionaron anteriormente¹⁹.

Se ha demostrado que la deficiencia de VD se asocia al aumento de la mortalidad por cualquier causa. Un metaanálisis reciente analizó datos de 26.916 personas provenientes de ocho estudios prospectivos con una mediana de seguimiento de 10,5 años, en ese lapso 6.802 personas murieron; en comparación con los participantes con 25(OH)D de 30 a 40 ng/dl, el riesgo de mortalidad en los grupos con 25(OH)D de 16 a 20, de 12 a 16 y <12 ng/dl fueron 1,15, 1,33 y 1,67 respectivamente⁶³. Otros estudios encontraron resultados similares⁶⁴. Tampoco hubo un aumento significativo del riesgo de mortalidad por niveles altos de 25(OH)D hasta niveles séricos de 50 ng/ml (125 nmol/L)⁶³.

Datos de Argentina

En nuestro país, como en el resto del mundo, la hipovitaminosis D es un problema de relevancia. En la Encuesta Nacional de Nutrición y Salud (ENNyS 1), la VD sólo se determinó en niños de 6 a 23 meses de edad de la región patagónica, y se halló que el 23,6% presentó valores menores a 20 ng/ml, de los cuales el 2,8% era menor a 11 ng/ml, compatibles con deficiencia severa. El 40,2% presentó valores entre 20 y 30 ng/ml, y sólo el 36,2% valores mayores a 30 ng/ml⁶⁵.

En un estudio realizado en siete ciudades argentinas en personas de la tercera edad de diferentes zonas geográficas, se encontraron porcentajes de déficit (valores <20 ng/ml) del 52% en la zona norte, 64% en la zona central y 87% en el sur del país⁶⁶. Información sobre otras edades se presenta en un estudio que reúne resultados de 10 trabajos publicados en el país desde 1987, que incluyeron personas de ambos sexos, neonatos, niños, adultos jóvenes, adultos mayores sanos y adultos institucionalizados, residentes en el sur, centro y norte del país. En este estudio encontraron globalmente una prevalencia de déficit del 43,3% (436/1.007 personas)⁶⁷.

Grupos vulnerables

Se ha mencionado que la exposición de los brazos y la cara durante 30 minutos sin protector solar debería bastar para proveer la VD necesaria diariamente⁴. Sin embargo, existen grupos poblacionales en los que ello no se cumple y, por ende, son vulnerables:

- Menores de 2 años. Constituyen el grupo más vulnerable debido a que en el recién nacido el *pool* de vitamina D es bajo a juzgar por el contenido de 25(OH)D en suero de cordón umbilical, que es de

alrededor del 50-60% del nivel materno, por lo que la reserva al nacimiento es baja³². A ello se suma la alta velocidad de crecimiento y la escasa cantidad presente en la leche materna⁴. Por otra parte, como existe un sólido consenso de que en los lactantes la exposición solar es peligrosa debido a que la piel tan fina hace que los rayos UV puedan tener mayor penetración con consecuencias a largo plazo, los niños reciben generalmente 10 µg (400 UI) de vitamina D suplementaria³².

- Falta de exposición solar. Se considera que en latitudes por encima de los 37° al norte o al sur del Ecuador la producción de VD es casi inexistente en los meses de invierno³⁴. Además, en regiones donde la producción endógena podría ser alta, el calor excesivo o los hábitos hacen que la gente no se exponga al sol y la prevalencia de déficit también suele ser alta^{26,68-70}. También el uso generalizado de protectores solares por las recomendaciones médicas relacionadas con el riesgo de cáncer de piel, disminuye drásticamente la síntesis cutánea⁴⁷. La aplicación de un protector solar factor 30 disminuye aproximadamente un 97,5% la producción endógena^{3,46,71}.

- Individuos de piel oscura. La melanina de la piel actúa como un filtro de los rayos UVB, por ello los individuos de piel oscura tienen una mayor protección cuando viven en zonas cercanas al Ecuador, pero son mucho más vulnerables cuando migran a zonas frías en las que no pueden captar los rayos solares de igual forma que los individuos de piel más clara. Una persona de piel oscura puede necesitar 5-10 veces más exposición que otra de piel clara^{3,19,32,46,47}.

- Ancianos. Aunque a mediados del siglo XX el raquitismo fue casi erradicado en la mayoría de las sociedades occidentales, a fines del siglo la deficiencia de vitamina D era endémica en la mayoría de los ancianos, tanto en países con climas fríos como en países muy soleados. Es poco probable que la absorción intestinal contribuya a la deficiencia, ya que no está marcadamente alterada en la vejez. La deficiencia probablemente se deba a una baja ingesta nutricional de VD y especialmente a los hábitos de la tercera edad de evitar la exposición solar, que se agrava por la disminución de la capacidad para producir VD, al reducirse la concentración de su precursor por el afinamiento de la piel. Se calcula que la producción de VD en una persona de 65 años es entre tres y cuatro veces menor a la de un adulto joven saludable. Además, la edad disminuye la hidroxilación renal de 25(OH)D^{11,32,66}.

- Individuos con exceso de peso. Actualmente se considera que la obesidad es una de las principales causas de deficiencia de VD debido a que es secues-

trada por el tejido adiposo, con disminución de la disponibilidad de la vitamina, por lo que las personas con obesidad son sumamente vulnerables^{72,73}. Existen evidencias de que un aumento del índice de masa corporal (IMC) de una unidad se asocia a una caída del 1,15% en la concentración de VD⁷⁴.

Se considera que entre el 30-50% de la población adulta está en riesgo de deficiencia de VD, siendo los adultos mayores el grupo más vulnerable por la baja ingesta y la disminución de la capacidad de síntesis endógena, en parte debido al afinamiento de la piel y a la disminución en la misma del precursor 7-dehidro-colesterol. También son grupos vulnerables las personas con obesidad y todas aquellas que no se exponen al sol o lo hacen con protectores solares.

Toxicidad

Los casos de intoxicación aguda por VD son raros. Pueden deberse a dosificaciones muy altas, ocurridas por error en la formulación de medicamentos, suplementos y alimentos fortificados, o por el abuso de ingesta de suplementos. Una larga exposición al sol o la excesiva ingesta de alimentos naturalmente ricos en VD no causan intoxicación^{6,75}.

La principal consecuencia de la toxicidad de la vitamina D es la hipercalcemia, que puede causar náuseas, vómitos, debilidad, poliuria, polidipsia y desorientación. Puede progresar a dolor óseo y problemas renales, como la formación de cálculos de calcio^{43,76,77}, así como conducir a calcificación ectópica de tejidos blandos y vasculares³².

También se ha asociado a mayor incidencia de caídas y fracturas, algunos tipos de cáncer, y de mortalidad por cualquier causa, pero estas asociaciones son menos robustas que la hipercalcemia³⁴.

La ingesta máxima tolerable, o *upper level*, es un concepto definido por el IOM como la ingesta diaria más alta permitida que probablemente no implica riesgos o efectos adversos sobre la salud en casi todos los individuos de una población sana. Una ingesta superior a ella incrementa el riesgo de efectos adversos. El informe del IOM de 2011 destacó los límites superiores para la ingesta de VD sobre la base de los efectos de la administración aguda a corto plazo de preparaciones de altas dosis de VD y los que pueden ocurrir secundarios a la administración crónica durante años de suplementación. La toxicidad aguda de la VD generalmente es causada por dosis superiores a

250 µg/día (10.000 UI) que resultan en concentraciones séricas de 25(OH)D >150 ng/ml. La toxicidad crónica de la vitamina D puede ocurrir potencialmente con la administración de dosis superiores a 100 µg/día (4.000 UI/día) durante períodos prolongados, resultando en concentraciones de 25(OH)D en el rango de 50-150 ng/ml. Los niveles de ingesta máxima tolerable del IOM se han establecido según el grupo etario: 25 µg (1.000 UI) de 0 a 6 meses, 37,5 µg (1.500 UI) entre 6 y 12 meses, 62,5 µg (2.500 UI) de 1 a 3 años, 75 µg (3.000 UI) de 4 a 8 años y 100 µg (4.000 UI) de 9 años en adelante, por lo que para el adulto se toma la cifra de 100 µg (4.000 UI) como el nivel máximo de seguridad de ingesta diaria de VD⁹.

Sin embargo, cuando se utiliza VD para corregir deficiencias, las dosis terapéuticas suelen ser más altas. Según la Guía de la Federación Argentina de Sociedades de Endocrinología en mayores de 19 años pertenecientes a grupos de riesgo la dosis nunca debería superar las 10.000 UI diarias (250 µg)⁴⁰.

Los casos de intoxicación pediátrica responden en general a megadosis donde convergen varias fuentes: bebés que reciben suplementos farmacológicos, amamantados por madres suplementadas y fórmulas infantiles fortificadas⁷⁸.

Existen individuos con mayor susceptibilidad a sufrir toxicidad ante ingestas elevadas de vitamina D. Polimorfismos de la CYP24A1 influyen en las concentraciones séricas de 25OHD, y algunas mutaciones pueden tener efectos sobre la toxicidad de dosis no tan altas de vitamina D. En retrospectiva, estos polimorfismos son probablemente una de las principales razones de la pequeña epidemia de hipercalcemia infantil ocurrida en Inglaterra en la década de 1950, cuando se introdujeron los suplementos para combatir el raquitismo³².

En definitiva, se debe evitar la administración de dosis altas de vitamina D hasta evaluar las concentraciones séricas de 25(OH)D y calcio. Lo más aconsejable es manejarse con los niveles séricos y administrar la vitamina hasta lograr niveles entre 30 y 50 ng/ml necesarios para que la vitamina ejerza sus funciones adecuadamente.

Los casos de intoxicación aguda por vitamina D son raros. Pueden deberse a dosificaciones muy altas, ocurridas por error en la formulación de medicamentos, suplementos y alimentos fortificados, o por el abuso de ingesta de suplementos. Debe evitarse la administración de dosis altas de vitamina D hasta que se hayan evaluado las concentraciones séricas de 25(OH)D y calcio, y realizar el control periódicamente cuando se suplementa.

CONCLUSIONES

Analizando todas las funciones celulares de la VD, seguramente su déficit prepara el terreno para muchas enfermedades, entre ellas, la DM. Por tal motivo se enfatiza la importancia de incluir la medición de 25(OH)D en el control clínico de rutina.

Pareciera que los niveles sanguíneos de 25(OH)D, que serían suficientes a partir de los 20 ng/ml para los efectos óseos tradicionales, deberían llevarse a niveles entre 30 y 50 ng/ml para influir en las funciones metabólicas.

Teniendo en cuenta la escasa distribución de la VD en los alimentos naturales, el bajo consumo de los alimentos fuente en la población argentina y las recomendaciones actuales de limitar la exposición al sol por el cáncer de piel, emerge como necesario contar con alimentos fortificados de consumo masivo, además de la leche.

Conflictos de interés: las autoras declaran no tener conflictos de interés.

REFERENCIAS

1. International Diabetes Federation 2019. Disponible en: <https://www.diabetesatlas.org>.
2. Cuarta Encuesta Nacional de Factores de Riesgo 2013-2018. Instituto Nacional de Estadística y Censos (INDEC). Secretaría de Gobierno de Salud. Disponible en: https://bancos.salud.gov.ar/sites/default/files/2020-01/4ta-encuesta-nacional-factores-riesgo_2019_principales-resultados.pdf.
3. Holick MF. The vitamin D deficiency pandemic: Approaches for diagnosis, treatment and prevention. *Rev Endocr Metab Disord* 2017; 18(2):153-165.
4. FAO/OMS. Report of a Joint FAO/WHO Expert Consultation. Human vitamin and mineral requirements. FAO/WHO non-series publication. Rome: Food and Agriculture Organization, 2002.
5. Christakos S, Dhawan P, Verstuyf A, Verlinden L, Carmeliet G. Vitamin D: metabolism, molecular mechanism of action, and pleiotropic effects. *Physiol Rev* 2016; 96:365-408.
6. International Life Sciences Institute do Brasil (ILSI Brasil). Funciones plenamente reconocidas de nutrientes. Vitamina D. Serie de Publicaciones ILSI Brasil 2015; (2).
7. Rak K, Bronkowska M. Immunomodulatory effect of vitamin D and its potential role in the prevention and treatment of type 1 diabetes mellitus. A narrative review. *Molecules* 2018; 24(1):53-77.
8. Ramírez-Stieben L A, Brance ML, Dobry R, et al. Niveles de 25(OH)-vitamina D en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 con y sin síndrome metabólico. *Actual Osteol* 2017; 13 (3):214-222.
9. Institute of Medicine (IOM). Dietary reference intakes for calcium and vitamin D. Washington, DC: The National Academies Press, 2011. Disponible en: <https://doi.org/10.17226/13050>.
10. Christakos S, Li S, De la Cruz J, Bikle D. New developments in our understanding of vitamin D metabolism, action and treatment. *Metabolism Clinical and Experimental* 2019; 98:112-120.
11. Zuluaga-Espinosa NE, Alfaro-Velásquez JM, González VB, Jiménez-Blanco KE, Campuzano-Maya G. Vitamina D: nuevos paradigmas. *Medicina & Laboratorio* 2011; 17:211-246.
12. Mizwicki MT, Norman AW. Vitamin D sterol/vitamin D receptor conformational dynamics and nongenomic actions. Chapter 16. En: *Vitamin D, Vol 1: Biochemistry, Physiology and Diagnostics*, 2018, Fourth Edition. <http://dx.doi.org/10.1016/B978-0-12-809965-0.00016-1>.
13. Haussler MR, Jurutka PW, Mizwicki M, Norman AW. Vitamin D receptor (VDR)-mediated actions of 1 α ,25(OH) $_2$ vitamin D $_3$: genomic and non-genomic mechanisms. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2011; 25 (4):543-559.
14. Sergeev IN. 1,25-Dihydroxyvitamin D $_3$ and type 2 diabetes: Ca $^{2+}$ dependent molecular mechanisms and the role of vitamin D status. *Horm Mol Biol Clin Investig* 2016; 26(1):61-65.
15. Szymczak-Pajor I, Drzewoski J, Sliwinska A. The molecular mechanisms by which vitamin D prevents insulin resistance and associated disorders. *Int J Mol Sci* 2020; 21:6644.
16. Bikle D. Vitamin D and bone. *Curr Osteoporos Rep* 2012; 10 (2):151-159.
17. Bikle D, Patzek S, Wang Y. Physiologic and pathophysiologic roles of extra renal CYP27b1: Case report and review. *Bone Reports* 2018; 8:255-267.
18. Jódar-Gimeno E, Muñoz-Torres M. Sistema hormonal D y diabetes mellitus: lecciones de los activadores selectivos del receptor de vitamina D. *Endocrinol Nutr* 2013; 60 (2):87-95.
19. Wimalawansa SJ. Non-musculoskeletal benefits of vitamin D. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2018; 175:60-81.
20. Bikle D. Extra renal synthesis of 1,25-dihydroxyvitamin D and its health implications. *Clinic Rev Bone Miner Metab* 2009; 7(2):114-125.
21. Grant WB. A Review of the evidence supporting the vitamin D. Cancer prevention hypothesis in 2017. *Anticancer Res* 2018; 38(2):1121-1136.
22. Martineau AR, Jolliffe DA, Hooper RL. Vitamin D supplementation to prevent acute respiratory tract infections: systematic review and meta-analysis of individual participant data. *BMJ* 2017; 356: i6583. DOI: 10.1136/bmj.i6583.
23. Rejnmark L, Bislev LS, Cashman KD, et al. Non-skeletal health effects of vitamin D supplementation: A systematic review on findings from meta-analyses summarizing trial data. *PLoS ONE* 2017; 12(7):e0180512.
24. Rhodes JM, Subramanian S, Laird E. Perspective: vitamin D deficiency and COVID-19 severity plausibly linked by latitude, ethnicity, impacts on cytokines, ACE2 and thrombosis. *Journal of Internal Medicine* 2020. DOI: 10.1111/joim.13149.
25. Meltzer DO, Best TJ, Zhang H, et al. Association of vitamin D status and other clinical characteristics with COVID-19 test results. *JAMA Netw Open* 2020; 3(9): e2019722. DOI:10.1001/jamanetworkopen.2020.19722.
26. Merzon E, Tworowski D, Gorohovski A, et al. Low plasma 25(OH) vitamin D level is associated with increased risk of COVID-19 infection: an Israeli population-based study. *The FEBS Journal* 287 2020; 3693-3702.
27. Radujkovic A, Hippchen T, Tiwari-Heckler S. Vitamin D deficiency and outcome of COVID-19 patients. *Nutrients* 2020; 12:2757. DOI:10.3390/nu12092757.
28. Berridge MJ. Vitamin D deficiency and diabetes. *Biochem J* 2017; 474 (8):1321-1332.
29. Yarbeygi H, Farrokhi FR, Butler AE. Insulin resistance: review of the underlying molecular mechanisms. *J Cell Physiol* 2019; 234:8152-8161.
30. Greco E, Lenzi A, Migliaccio S. Role of hypovitaminosis D in the pathogenesis of obesity-induced insulin resistance. *Nutrients* 2019; 11:1506.

31. Zemel MB, Sun X. Calcitriol and energy metabolism. *Nutr Rev* 2008; 66(Suppl): S139-S146.
32. Bouillon R. Comparative analysis of nutritional guidelines for vitamin D. *Nat Rev Endocrinol* 2017; 13(8):466-479. DOI: 10.1038/nrendo.
33. Mitri M, Pittas A. Vitamin D and diabetes. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2014; 43(1):205-232.
34. Scientific Advisory Committee on Nutrition (SACN) 2016. Vitamin D and health. Disponible en: <https://www.gov.uk/government/groups/scientific-advisory-committee-on-nutrition>.
35. EFSA Technical Report 2016. Outcome of a public consultation on the Draft Scientific Opinion of the EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies (NDA) on Dietary Reference Values for vitamin D. Disponible en: <https://www.efsa.europa.eu/en/supporting/pub/en-1078>.
36. Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, Gordon CM, Hanley DA, Heaney RP, et al. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *JCEM* 2011; 96:1911-1930.
37. Dawson-Hughes B, Mithal A, Bonjour JP, Boonen S, Burckhardt P, Fuleihan GEH, et al. IOF position statement: Vitamin D recommendations for older adults. *Osteoporos Int* 2010; 21(7):1151-1154.
38. Bischoff-Ferrari HA, Giovannucci E, Willett WC, Dietrich T, Dawson-Hughes B. Estimation of optimal serum concentrations of 25-hydroxyvitamin D for multiple health outcomes. *Am J Clin Nutr* 2006; 84(1):18-28.
39. Varsavsky M, Rozas-Moreno P, Becerra-Fernández A, et al. Recommended vitamin D levels in the general population. Consensus Document. *Endocrinol Diabetes Nutr* 2017; 64(S1):7-14.
40. Sánchez A, Oliveri B, Mansur JL, Fradinger F. Guía de la Federación Argentina de Sociedades de Endocrinología sobre diagnóstico, prevención y tratamiento de la hipovitaminosis D. *Actual Osteol* 2015; 11(2):151-171.
41. Spedding S, Vanlint S, Morris H, Scragg R. Does vitamin D sufficiency equate to a single serum 25-Hydroxyvitamin d level or are different levels required for non-skeletal diseases? *Nutrients* 2013; 5:5127-5139.
42. Holick MF. The vitamin D deficiency pandemic and consequences for nonskeletal health: mechanisms of action. *Mol Aspects Med* 2008; 29:361-8.
43. Marciniowska-Suchowierska E, Kupisz-Urbanska M, Łukaszkiwicz J, Płudowski P, Jones G. Vitamin D toxicity. A clinical perspective. *Front Endocrinol* 2018; 9:550. DOI: 10.3389/fendo.2018.00550.
44. Galior K, Ketha H, Grebe S, Singh RJ. 10 years of 25-hydroxyvitamin-D testing by LC-MS/MS-trends in vitamin-D deficiency and sufficiency. *Bone Reports* 2018; 8:268-273.
45. Cashman KD, Dowling KG, Skrabáková Z. Vitamin D deficiency in Europe: pandemic? *Am J Clin Nutr* 2016; 103:1033-1044.
46. Engelsen O. The relationship between ultraviolet radiation exposure and vitamin D status. *Nutrients* 2010; 2:482-495.
47. Passeron T, Bouillon R, Callender V, et al. Sunscreen photoprotection and vitamin D status. *British Journal of Dermatology* 2019; 181:916-931.
48. USDA National Nutrient Database for Standard Reference, 2020.
49. Souci Fachmann Kraut. Food composition and nutrition Tables. 5th revised and complete edition. Medpharm Scientific Publishers. CRC Press, 1994.
50. Wagner CL, Hulsey TC, Fanning D, Ebeling M, Hollis BW. High-dose vitamin D3 supplementation in a cohort of breastfeeding mothers and their infants: a 6-month follow-up pilot study. *Breastfeeding Medicine* 2006; 1(2):59-70.
51. Dror DK, Allen LH. Overview of nutrients in human milk. *Adv Nutr* 2018; 9 (suppl 1): 278S-294S.
52. Mansur JL. Vitamina D en pediatría, embarazo y lactancia. *Arch Argent Pediatr* 2018; 116 (4):286-290.
53. Handbook of Milk Composition. A volume in food science and technology. Book 1995. Edited by: Robert G. Jensen.
54. Taofiq O, Fernandes A, Barrosa L, Barreiro MF, Ferreira I. UV-irradiated mushrooms as a source of vitamin D2: A review. *Trends in Food Science & Technology* 2017; 70:82-94.
55. Heaney RP, Recker RR, Grote J, Horst RL, Armas L. Vitamin D3 is more potent than vitamin D2 in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96:E447-E452.
56. Falcón-García G. Incremento del contenido de componentes bio-activos (ergosterol) en hongos comestibles mediante suplementación dirigida del medio de cultivo y compost. Tesis doctoral. Departamento de Microbiología y Parasitología, Facultad de Farmacia, Universidad de Sevilla, 2019.
57. Código Alimentario Argentino. Disponible en: http://www.anmat.gov.ar/alimentos/normativas_alimentos_caa.asp.
58. Food and Drug Administration (FDA). Disponible en <https://www.fda.gov>.
59. Pita Martín de Portela ML. Aspectos nutricionales de vitaminas y minerales en el siglo XXI. 1º Ed. revisada. Buenos Aires: Asociación Argentina de Tecnólogos Alimentarios, 2015.
60. Spiro A, Buttriss JL. Vitamin D: an overview of vitamin D status and intake in Europe. *Nutr Bull* 2014; 39:322-350.
61. Priemel M, et al. Bone mineralization defects and vitamin D deficiency: histomorphometric analysis of iliac crest bone biopsies and circulating 25-hydroxyvitamin D in 675 patients. *J Bone Miner Res* 2010; 25:305-312.
62. Roth DE, Abrams SA, Aloia J, Bergeron G, Bourassa MW, et al. Global prevalence and disease burden of vitamin D deficiency: a roadmap for action in low- and middle-income countries. *Ann N Y Acad Sci* 2018; 1430(1):44-79.
63. Gaksch M, Jorde R, Grimnes G, et al. Vitamin D and mortality: individual participant data meta-analysis of standardized 25-hydroxyvitamin D in 26,916 individuals from a European consortium. *PLoS ONE* 2017; 12(2): e0170791. DOI: 10.1371/journal.pone.0170791.
64. Schöttker B, Jorde R, Peasey A, et al; Consortium on Health and Ageing: Network of Cohorts in Europe and the United States. Vitamin D and mortality: meta-analysis of individual participant data from a large consortium of cohort studies from Europe and the United States. *BMJ* 2014; 348:g3656.
65. Encuesta Nacional de Nutrición y Salud (ENNyS) Documento de resultados, 2007. Ministerio de Salud, Presidencia de la Nación. Disponible en: <http://www.extensioncbc.com.ar/wp-content/uploads/ENNyS-2007.pdf>.
66. Oliveri B, Plantalech L, Bagur A, Wittich AC, Rovai G, Pusiol E, López-Giovanelli J, Ponce G, Nieva A, Chaperón A, Ladizesky M, Somoza J, Casco C, Zeni S, Parisi MS, Mautalen CA. High prevalence of vitamin D insufficiency in healthy elderly people living at home in Argentina. *Eur J Clin Nutr* 2004; 58(2):337-342.
67. Puche RC. Sobre la prevalencia de hipovitaminosis D en Argentina. *Medicina* 2015; 75(3):183-186.
68. Steinvil A, Leshem-Rubinow E, Berliner S, et al. Vitamin D deficiency prevalence and cardiovascular risk in Israel. *European journal of clinical investigation* 2011; 41(3): 263-268.
69. Al-Daghri NM. Vitamin D in Saudi Arabia: prevalence, distribution and disease associations. *Journal of Steroid Biochemistry & Molecular Biology* 2018; 175:102-107.

70. Wimalawansa SJ. Associations of vitamin D with insulin resistance, obesity, type 2 diabetes, and metabolic syndrome. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2018; 175:177-189.
71. Razzaque MS. Sunlight exposure: Do health benefits outweigh harm? *Journal of Steroid Biochemistry & Molecular Biology* 2018; 175:44-48.
72. Vanlint S. Vitamin D and obesity. *Nutrients* 2013; 5:949-956.
73. Pourshahidi LK. Vitamin D and obesity: current perspectives and future directions. *Proceedings of the Nutrition Society* 2015; 74:115-124.
74. Vimalaswaran KS, Berry DJ, Lu C, Tikkanen E, Pilz S, et al. Causal relationship between obesity and vitamin D status: bi-directional mendelian randomization Analysis of multiple cohorts. *PLoS Med* 2013; 10(2):e1001383.
75. Vogiatzi MG, Jacobson-Dickman E, DeBoer MD. Drugs, and therapeutics Committee of The Pediatric Endocrine Society. Vitamin D supplementation and risk of toxicity in pediatrics: a review of current literature. *J Clin Endocrinol Metab* 2014; 99(4):1132-1141.
76. Lim K, Thadhani R. Vitamin D toxicity. *Braz J Nephrol* 2020; 42(2).
77. Araki T, Holick MF, Alfonso BD, Charlap E, Romero CM, Rizk D, et al. Vitamin D intoxication with severe hypercalcemia due to manufacturing and labeling errors of two dietary supplements made in the United States. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96(12): 3603-3608.
78. Waheed N, Cheema HA, Saeed A, Alvi MA, Fayyaz Z, Anjum N, Batool S. Vitamin D intoxication in 7-month-old infant with recommended daily intake of vitamin D. *Case Reports J Ayub Med Coll Abbottabad* 2018; 30:S673-S675.