

EL ROL DE LA VITAMINA D

THE ROLE OF VITAMIN D

Existen temas en el conocimiento médico que cambian con el tiempo. Un ejemplo es la función de la vitamina D.

La historia comenzó en la Revolución Industrial, primero en Londres, y luego en otras ciudades de Inglaterra y Estados Unidos, cuando se instalaron fábricas, y la población rural se instaló en las ciudades. Al vivir bajo *smog* y sin sol, los chicos experimentaban dolor y deformidad de piernas. Había surgido una nueva enfermedad: el raquitismo. Se trató exponiéndolos al sol o con aceite de hígado de bacalao, sin saber que la sustancia que la mejoraba (y prevenía) era la vitamina D.

Cuando quedó claro que la causa era su déficit, se estableció que con una dosis (que ahora decimos que es muy baja) de 200-400 UI/día, o un nivel sérico de 25VitD de 10 ng/ml, alcanzaba para prevenir o mejorar esta patología.

Durante la primera mitad del siglo XX se comenzó a tratar a los pacientes con tuberculosis con buena nutrición, vida sana y exposición al sol. En algunos lugares funcionaban sanatorios especializados en el tema, como el Hospital Santa María de la Punilla, cerca de Cosquín, en Córdoba. Hemos visto sus ruinas y viejas fotos donde los pacientes estaban recostados en las camas ubicadas en amplios pasillos, expuestos al sol. De igual modo, en el libro: "La montaña mágica", el escritor Tomás Mann (premio Nobel de Literatura) describió la vida diaria de pacientes con esta afección que estaban en un hospital en lo alto de las montañas de los Alpes. El descubrimiento de las drogas isoniácida y estreptomina, aproximadamente en 1950, marcó el comienzo del fin de esos institutos médicos.

Pasaron casi 200 años hasta que surgió el interés por la osteoporosis. Entonces se estableció que 200-400 UI/día no optimizaban la absorción de calcio intestinal. Posteriormente se confirmó que 800-1.000 UI/día eran necesarios (o sus equivalentes semanal o mensual), y un nivel de 20 ng/ml para el Instituto de Medicina de Estados Unidos (IOM) o de

30 ng/ml para la *Endocrine Society* y la mayoría de los investigadores en el tema. El parámetro que se buscó para establecer ese dato fue el nivel de parathormona (PTH), por lo que queda muy en claro que ese valor de corte es para la salud ósea y, además, muscular.

El descubrimiento de que existen receptores para vitamina D en todo el cuerpo, y las enzimas necesarias para la síntesis de la hormona activa 1-25(OH₂) VitD (o calcitriol), resultó un hito inesperado. La síntesis de esta hormona dejó de ser exclusivamente renal y con el fin de mantener la homeostasis fosfocálcica. Muchos mecanismos (secreción de PTH, reabsorción renal y vitamina D) sirven para asegurar una prioridad del cuerpo humano, que es "mantener calcemia normal". Esto era lo sabido, lo conocido. Pero la síntesis de calcitriol en otros órganos, que permite alcanzar niveles intracelulares mucho mayores que los sanguíneos (y que no podemos medir), es lo que permite plantearnos esta nueva paradoja y el cambio de función de la vitamina D.

Se descubrió entonces una asociación sorprendente entre la deficiencia de vitamina D y numerosas enfermedades¹, desde el cáncer a todas las afecciones autoinmunes. Esto se encuentra en estudios con dosajes de 25VitD y también en observaciones ecológicas que demuestran que estas enfermedades son más frecuentes a mayor latitud, norte o sur, es decir a mayor lejanía del Ecuador, donde la irradiación solar es menor. Tanto la diabetes mellitus tipo 1 (DM1), enfermedad de Crohn, esclerosis múltiple (EM) y artritis reumatoidea, entre otras, son más comunes a mayor latitud o presentan más recaídas en invierno como la EM²⁻⁴.

Obviamente "asociación" no confirma que algo sea la causa. Los estudios de suplementación contra placebo para prevenir o mejorar afecciones no óseas ("no clásicas") son escasos y originalmente se realizaron con dosis bajas o por poco tiempo. Finalmente, dos grandes investigaciones demostraron falta de efecto benéfico: el "Estudio vital sobre enfermedad cardiovascular y cáncer"⁵ y el "D2D

en el paso de prediabetes a diabetes⁶. ¿Cuál fue el error? Extraer conclusiones cuando se realizaron en la población general, sin déficit. El promedio de 25VitD basal fue 30 ng/ml en el primero y 28 ng/ml en el segundo. Suplementaron con vitamina D a gente que tenía suficiente. Pero la gran noticia es el reanálisis del D2D con otra nueva metodología, promediando el 25VitD de cada año del estudio. Y así demostraron que los sujetos que mantuvieron una media mayor de 40 ng/ml tuvieron una incidencia de paso a diabetes del 50% en comparación con los que la presentaron entre 20 y 30 ng/ml⁷.

Es más que interesante, además, encontrar que las afecciones relacionadas con el déficit de vitamina D son las mismas que con la alteración de la microbiota⁸, ya que se van conociendo los mecanismos por los cuales la vitamina, a través de sus acciones sobre la inmunidad, puede mejorar el microbioma porque es responsable de la función de barrera del epitelio y de la modulación del sistema inmune intestinal⁹.

Pensamos entonces que quizás existan tres funciones distintas de la vitamina D a lo largo de la historia, cada una con distinta dosis sugerida para prevenir o tratar esas patologías, y un diferente nivel

sérico deseable: 1) el raquitismo se trataba con muy poca dosis; 2) para la osteoporosis es sencillo alcanzar un nivel de 30 ng/ml con diferentes posologías: diaria, semanal, mensual y en algunos casos más espaciadamente; nunca es redundante recordar que si existe deficiencia se debe primero tratar con una dosis “de carga” mayor y luego pasar a la dosis “de mantenimiento”¹⁰; 3) en caso de confirmarse la utilidad de suplementar para prevenir y/o disminuir la gravedad de las enfermedades autoinmunes, cáncer, esclerosis múltiple y otras, esto no se logrará con las dosis usadas para osteoporosis ni con un nivel de 30 ng/ml, sino mucho mayores¹¹.

No se sabe cómo terminará esta historia, esta hipótesis, que en caso de confirmarse, abriría expectativas más que atractivas para la salud de la población.

Dr. José Luis Mansur

Presidente de la Sociedad Argentina de Osteoporosis

REFERENCIAS

1. Charoenngam N, Holick MF. Immunologic effects of vitamin D on human health and disease. *Nutrients* 2020 Jul 15;12(7):2097.
2. Antico A, Tampoia M, Tozzoli R, Bizzaro N. Can supplementation with vitamin D reduce the risk or modify the course of autoimmune diseases? A systematic review of the literature. *Autoimmun Rev* 2012 Dec; 12(2):127-36.
3. Cutolo M, Soldano S, Sulli A, Smith V, Gotelli E. Influence of seasonal vitamin D changes on clinical manifestations of rheumatoid arthritis and systemic sclerosis. *Front Immunol* 2021 Jun 29; 12:683665.
4. Mohr SB, Garland CF, Gorham ED, Garland FC. The association between ultraviolet B irradiance, vitamin D status and incidence rates of type 1 diabetes in 51 regions worldwide. *Diabetologia* 2008 Aug; 51(8):1391-8.
5. Manson JE, Cook NR, Lee IM, Christen W, Bassuk SS, Mora S, Gibson H, Gordon D, Copeland T, D'Agostino D, Friedenberg G, Ridge C, Bubes V, Giovannucci EL, Willett WC, Buring JE; VITAL Research Group. Vitamin D supplements and prevention of cancer and cardiovascular disease. *N Engl J Med* 2019 Jan 3; 380(1):33-44.
6. Pittas AG, Dawson-Hughes B, Sheehan P, Ware JH, Knowler WC, Aroda VR, Brodsky J, Ceglia L, Chadha C, Chatterjee R, Desouza C, Dolor R, Foreyt J, Fuss P, Ghazi A, Hsia DS, Johnson KC, Kashyap SR, Kim S, LeBlanc ES, Lewis MR, Liao E, Neff LM, Nelson J, O'Neil P, Park J, Peters A, Phillips LS, Pratley R, Raskin P, Rasouli N, Robbins D, Rosen C, Vickery EM, Staten M; D2d Research Group. Vitamin D supplementation and prevention of type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2019 Aug 8; 381(6):520-530.
7. Dawson-Hughes B, Staten MA, Knowler WC, Nelson J, Vickery EM, LeBlanc ES, Neff LM, Park J, Pittas AG; D2d Research Group. Intratrial exposure to vitamin D and new-onset diabetes among adults with prediabetes: a secondary analysis from the vitamin D and type 2 diabetes (D2d) study. *Diabetes Care* 2020 Dec; 43(12):2916-2922.
8. Malaguarnera L. Vitamin D and microbiota: Two sides of the same coin in the immunomodulatory aspects. *Int Immunopharmacol* 2020 Feb; 79:106112.
9. Sassi F, Tamone C, D'Amelio P. Vitamin D: nutrient, hormone, and immunomodulator. *Nutrients* 2018 Nov 3; 10(11):1656.
10. Sánchez A, Oliveri B, Mansur JL, Fradinger E, Mastaglia S. Diagnóstico, prevención y tratamiento de la hipovitaminosis D. *Rev Argent Endocrinol Metab* 2013; 50(2):140-55.
11. Mansur JL. Vitamina D, sus acciones “no clásicas” y su utilidad en la pandemia de COVID-19. *Rev Nefrol Dial Traspl* 2020; 40(4):330-40.