

EDITORIAL

Controversia vitamina D y enfermedad: un problema de factores, mediadores, moduladores, marcadores, confusores y covariables

Controversy on vitamin D and disease: a problem of factors, mediators, modulators, markers, confounders and covariates

Isidoro Cano Rodríguez* y María Dolores Ballesteros-Pomar

S. Endocrinología y Nutrición. Complejo Asistencial Universitario de León

Recibido el 25 de marzo de 2022; aceptado el 4 de abril de 2022

La vitamina D está de moda en clínica, en investigación y para el público en general. Se recomienda su consumo por medicinas alternativas, por clínicos y hasta por el entorno social. Hoy en día, hacer una analítica general, por cualquier motivo, sin valorar el nivel de 25-hidroxicoalciferol o 25-hidroxivitamina D o calcifediol (25-OHD) para conocer el estatus de vitamina D parece un estudio incompleto. El consumo de vitamina D como producto nutricional o prescripción farmacéutica y el uso de reactivos para la determinación del valor en sangre de 25-OHD experimentan un volumen de negocio de gran progresión desde hace años^{1,2}. Su recomendación va más allá de la patología ósea. Sin embargo, la controversia a nivel científico es grande y afecta desde los valores en suero hasta su utilidad clínica extraósea, pasando por el cribado, monitorización, dosis y vía de administración.

La vitamina D, clásicamente, se considera un nutriente. Este concepto no transmite todo su potencial. También es un secosteroide lipofílico producido en la piel mediante la exposición solar; no más del 20% es de origen dietético. La

primera hidroxilación es hepática, por la 25-hidroxilasa, produciendo 25-OHD; asumido por consenso como marcador del estado de vitamina D. La regulación de la actividad enzimática de la 25-hidroxilasa no está bien caracterizada. El metabolito activo de la vitamina D se produce por nueva 1 α -hidroxilación renal principalmente, pero también en otros tejidos, formando 1-25 dihidroxicoalciferol o calcitriol (1,25-OHD) con actividad paracrina y autocrina y configurando el concepto de hormona D. A diferencia de la 25-hidroxilasa, la 1 α -hidroxilasa está regulada muy estrechamente. Tanto 25-OHD como 1,25-OHD son nuevamente hidroxilados por la 24-hidroxilasa-D presente en varios tejidos formando el metabolito inactivo 1,24,25-OHD.³

Se han encontrado receptores para la vitamina D en el citoplasma y en el núcleo celulares de hueso, riñón, paratiroides, adipocito, músculo, intestino, páncreas, retina, cerebro, hipófisis, pulmón, mama, músculo cardiaco, vascular y colon. Se relaciona de forma directa o indirecta con el 3% del genoma⁴. El 1,25-OHD actúa en los tejidos mediante 3 mecanismos: actividad rápida (unión a receptores en citoplasma celular, incrementando el nivel de calcio con efectos en la secreción hormonal), unión al receptor nuclear X retinoide (modulando la expresión génica) y,

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: isicano@picos.com (I.C. Rodríguez).

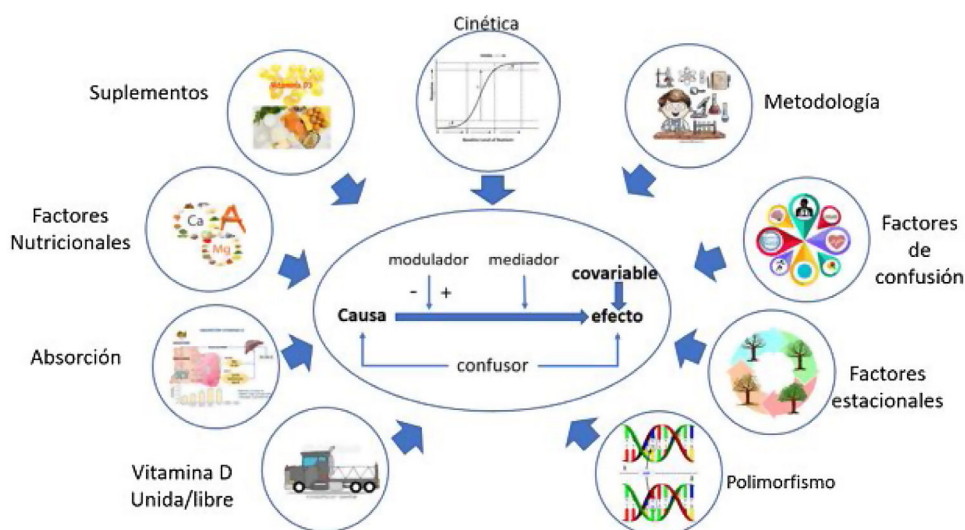


Figura 1 Determinantes del "estatus" y de la respuesta a la vitamina D.

finalmente regulando cambios epigenéticos en diferentes estadios del desarrollo ⁵.

Numerosos estudios genéticos, moleculares, celulares e "in vivo" sugieren que la vitamina D es pleiotrópica, con efectos en la proliferación celular, función inmune, muscular, reproducción, vasculares y metabólicos ^{6,7}. Los estudios observacionales en humanos muestran una asociación inversa entre el valor de 25-OHD y patologías extraóseas diversas, todas con el denominador común de inflamación de mayor o menor grado ^{8,9}. Por lo tanto, aunque es altamente plausible un vínculo entre el sistema endocrino de la vitamina D y la fisiopatología de algunas entidades clínicas, debe confirmarse con ensayos de intervención aleatorizados y controlados (RCT). Sin embargo, hasta la fecha, los RCT y los de randomización mendeliana son inconcluyentes, inconsistentes y, a veces, contrarios a la asociación causal ^{5,10}.

En epidemiología, la correlación no es prueba de causalidad y se plantea la duda de si la relación de vitamina D y enfermedad extraósea es causal o la deficiencia es consecuencia del estado inflamatorio que en mayor o menor grado existe ¹¹.

Aunque también pueden darse otras situaciones intermedias. Siguiendo a Autier y cols. ⁸, podríamos establecer varias hipótesis entre los extremos anteriores. Por un lado, el envejecimiento se asocia con inflamación, enfermedad y valores más bajos de 25-OHD. Por otro, la edad, la inflamación y la enfermedad disminuyen la síntesis de 25-OHD. Por último, la inflamación local, la sistémica, o ambas, incrementan el riesgo de enfermedad crónica y disminuyen la síntesis de 25-OHD, independientemente de la edad. En todas las situaciones anteriores, los cambios del estilo de vida ocasionados por la enfermedad potencian la disminución de 25-OHD. En definitiva, un comportamiento de factor, confusor, mediador, modulador y covariable; bien de forma aislada o combinada en un mismo proceso. Un comportamiento nada extraño para un nutriente.

Además de los escenarios anteriores, también hay otros factores a considerar en las controversias entre los RCT y los estudios epidemiológicos de asociación. Por una parte,

el valor de 25-OHD es un confusor potencial. Desde las recomendaciones del Institute of Medicine (IOM) y de la Endocrine Society (ES) en 2011, hay una pugna por definir el valor de corte. Ambas instituciones científicas se basan en métricas exclusivas de salud ósea para determinar el valor. El IOM estableció un valor de >20 ng/ml como valor objetivo en función de los "Dietary Reference Intakes" (DRI) en lugar de "Recommended Dietary Allowance" (RDA), siendo ambos criterios nutricionales de ingesta en la población sana. Por su parte, la ES estableció un valor >30 ng/ml para asegurar la salud ósea al 100%. Los criterios no son excluyentes. El primero sirve para estudios epidemiológicos poblacionales y el segundo es un criterio clínico; ambos referidos a salud ósea, no a una enfermedad extraósea ^{12,13}.

Por otra parte, en los metaanálisis y en estudios de intervención no se considera en ocasiones la estandarización de los métodos de medida de la vitamina D que presentan variabilidades en el inmunoensayo entre el 7-19% y de la cromatografía líquida de alta resolución acoplada a la espectrometría de masas (HPLC-TMS) con valores hasta un 33% superiores al método anterior. Tampoco contemplan las variaciones estacionales de 25-OHD y no aportan datos previos que permitan establecer una línea de base del estatus real de un sujeto.

La vitamina D puede considerarse una hormona, pero su comportamiento cinético es el de un nutriente y, como tal, su administración dosis-respuesta sigue una cinética en sangre de una curva en S: repleción, incremento y saturación. El polimorfismo genético modifica la absorción, la unión a proteínas y la activación de la vitamina D, produciendo cambios de la curva dosis-respuesta esperada para el valor de 25-OHD con la administración de vitamina D por vía oral, incluso con variabilidades superiores a las inherentes a las metodologías de medición ⁵.

Tampoco en los RCT se informa con claridad la ingesta de otros nutrientes, como calcio y magnesio, necesarios para una correcta actividad enzimática, o de la vitamina A que es necesaria para la actividad de la vía de la vitamina D, pero un excesivo consumo antagoniza su efecto. Por otra parte, la absorción de los suplementos de vitamina D varía

en función de la cantidad de grasa concomitante ingerida y también disminuye con la edad.

Finalmente, hay datos que muestran que en obesidad y diabetes la hidroxilación hepática está disminuida y la catabolización del 1,25-OHD por la 24-OH hidroxilasa está aumentada⁵.

En conjunto, todos los aspectos descritos suponen que, para una misma dosis administrada, el nivel de 25-OHD que se alcance será diferente en función del valor basal y de las características del sujeto y su estilo de vida. Por lo tanto, conseguir un nivel final de 25-OHD similar en los RCT es complejo con la metodología clásica farmacológica de los ensayos clínicos. Para soslayar en parte este problema, se preconiza el uso de calcifediol y calcitriol con resultados también controvertidos en la actualidad⁵.

¿Es lo mismo para la salud extraósea dar una dosis diaria que la misma cantidad de vitamina D en bolos mensuales o trimestrales? Al menos en lo relacionado con la salud ósea, tenemos datos que sustentan las diferencias³.

Tomados en conjunto, los datos de los estudios de intervención no sugieren que el aporte de vitamina D mejore la salud extraósea de los sujetos con niveles vitamina D suficientes según la métrica ósea y los datos en deficientes son escasos¹⁴.

En conclusión, aunque haya plausibilidad biológica, no hay datos que justifiquen el beneficio extraóseo de suplementar la vitamina D en la actualidad¹⁴. En este momento, las lagunas de conocimiento son más grandes y numerosas que las evidencias. La vitamina D es un nutriente complejo, con actividad parecida a la de una hormona, que interacciona con numerosos factores. La complejidad del metabolismo de la vitamina D, el polimorfismo, la relación con el estilo de vida y las alteraciones con la enfermedad aguda y crónica explican en parte la inconsistencia de los resultados de los RCT (fig. 1). El valor absoluto de un elemento es importante en nutrición, pero también su proporción relativa cuando hablamos de homeostasis global. En este contexto, distinguir causalidad, causalidad inversa, modulador o mediador no es nada fácil.

No podemos pasar de la hipótesis a la conclusión y acción sin la evidencia que aporta el método científico, aunque sólo sea por la idea de que la suplementación no es dañina y el beneficio extraóseo pueda ser grande. Si ponderamos la evidencia sobre la experiencia, más aún debemos hacerlo sobre la creencia.

Bibliografía

1. Technavio. USD 2.34 Bn growth expected in Vitamin D Market | Driven by increasing awareness about vitamin D importance. Yahoo finance. 1 febrero de 2022. Disponible en <https://yhoo.it/3onIE1V>.
2. Miyazu H. Vitamin D Testing Market: Revenue Growth, Key Players, Qualitative Analysis, Quantitative Analysis. Forecast 2020-2030 – MarketWatch 1 diciembre. 2021. Disponible en <https://on.mktw.net/3J6OD3a>.
3. Bilezikian JP, Formenti AM, Adler RA, Binkley N, Bouillon R, Lazaretti-Castro M, Marcocci C, Napoli N, Rizzoli R, Giustina A. Vitamin D: Dosing, levels, form, and route of administration: Does one approach fit all? *Rev Endocr Metab Disord*. 2021 Dec;22(4):1201–18, <http://dx.doi.org/10.1007/s11154-021-09693-7>. Epub 2021 Dec 23: PMID:;1; 34940947; PMCID: PMC8696970.
4. Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med*. 2007;357:266–81.
5. Boucher BJ. Why do so many trials of vitamin D supplementation fail? *Endocr Connect*. 2020 Oct;9(9):R195–206, <http://dx.doi.org/10.1530/EC-20-0274>. PMID: 33052876; PMCID: PMC7487184.
6. Bouillon R, Marcocci C, Carmeliet G, Bikle D, White JH, Dawson-Hughes B, Lips P, Munns CF, Lazaretti-Castro M, Giustina A, Bilezikian J. Skeletal and Extraskeletal Actions of Vitamin D: Current Evidence and Outstanding Questions. *Endocrine Reviews*. August 2019;Volume40(Issue 4):1109–51, <http://dx.doi.org/10.1210/er.2018-00126>.
7. Rejnmark L, Bislev LS, Cashman KD, et al. Non-skeletal health effects of vitamin D supplementation: a systematic review on findings from metaanalyses summarizing trial data. *PLoS One*. 2017;12, e0180512.
8. Autier P, Boniol M, Pizot C, Mullie P. Vitamin D status and ill health: a systematic review. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2014 Jan;2(1):76–89, [http://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587\(13\)70165-7](http://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587(13)70165-7). Epub 2013 Dec 6: PMID: 24622671.
9. Autier P, Mullie P, Macacu A, Dragomir M, Boniol M, Coppens K, Pizot C, Boniol M. Effect of vitamin D supplementation on non-skeletal disorders: a systematic review of meta-analyses and randomised trials. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2017 Dec;5(12):986–1004, [http://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587\(17\)30357-1](http://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587(17)30357-1). Epub 2017 Nov 5: PMID: 29102433.
10. Manson JE, Bassuk SS, Buring JE. Principal results of the Vitamin D and Omega-3 Trial (VITAL) and updated meta-analyses of relevant vitamin D trials. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2020;198:105522.
11. Albert PJ, Proal AD, Marshall TG. Vitamin D: the alternative hypothesis. *Autoimmun Rev*. 2009 Jul;8(8):639–44, <http://dx.doi.org/10.1016/j.autrev.2009.02.011>. Epub 2009 Feb 12: PMID:;1; 19393200.
12. Institute of Medicine (US) Committee to Review Dietary Reference Intakes for Vitamin D and Calcium. Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D. Ross AC, Taylor CL, Yaktine AL, Del Valle HB, editors. Washington (DC): National Academies Press (US); 2011. PMID:;1; 21796828.
13. Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, Gordon CM, Hanley DA, Heaney RP, Murad MH, Weaver CM. Endocrine Society. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011 Jul;96(7):1911–30, <http://dx.doi.org/10.1210/jc.2011-0385>. Epub 2011 Jun 6 Erratum in: *J Clin Endocrinol Metab* 2011 Dec;96(12):3908. PMID:;1; 21646368.
14. Bouillon R, Manousaki D, Rosen C, et al. The health effects of vitamin D supplementation: evidence from human studies. *Nat Rev Endocrinol*. 2022;18:96–110, <http://dx.doi.org/10.1038/s41574-021-00593>.