

# El dilema de la deficiencia en vitamina D en regiones soleadas, en jóvenes, o en pacientes osteoporóticas tratadas con vitamina D, podría explicarse por variantes genéticas comunes. ¿Hemos encontrado la piedra Rosetta de esta aparente contradicción?

**Quesada Gómez JM**

Unidad de Metabolismo Mineral - Servicio de Endocrinología y Nutrición - Hospital Universitario Reina Sofía Córdoba - Instituto Maimónides de Investigación Biomédica de Córdoba (IMIBIC) - RETICEF Sanyres - Córdoba

Correo electrónico: jmquesada@uco.es

**L**as “epidemias” de raquitismo que asolaron a la humanidad parecían haber terminado con el descubrimiento de la vitamina D a comienzos del siglo pasado. Pero, la deficiencia severa y prolongada de vitamina D, con manifestaciones clínicas de raquitismo y osteomalacia vuelve a resurgir, sobre todo en minorías étnicas, en países occidentales<sup>1</sup>.

En este momento, la deficiencia en vitamina D constituye una pandemia que afecta a más de la mitad de la población de todo el mundo<sup>2</sup>, y es un importante factor asociado a la pérdida de masa ósea y músculo relacionadas con la edad, las caídas y las fracturas<sup>2,3</sup>.

Además, en las sociedades desarrolladas, la deficiencia en vitamina D se asocia con un riesgo mayor de enfermedades degenerativas y crónicas, como enfermedades autoinmunes: la diabetes mellitus, la esclerosis múltiple; cáncer: colon y mama; enfermedades infecciosas, como la tuberculosis y la gripe estacional; de enfermedades cardiovasculares, insuficiencia cardíaca, hipertensión, e infarto agudo de miocardio, e incluso de un mayor riesgo de muerte cardiovascular o de cualquier otra causa<sup>2,3</sup>.

Aunque, en su gran mayoría se trata de estudios de asociación, y no de intervención, la plausibilidad biológica generada por el conocimiento de las acciones no hormonales, intracrinas y para-

crinas del sistema endocrino de la vitamina D, dan consistencia al potencial problema que para la Salud Pública puede constituir la deficiencia o insuficiencia en vitamina D<sup>3</sup>.

La “vitamina D” circulante está constituida por las vitamina D<sub>3</sub> y D<sub>2</sub>, la primera adquirida en su mayoría por formación cutánea por irradiación ultravioleta B, y en menor cuantía por la ingesta de las pocas fuentes dietéticas naturales que la contienen y de alimentos fortificados o suplementados, la segunda solo a partir de estos últimos<sup>4</sup>.

Una vez adquirida la vitamina D, y después sus metabolitos, se transportan mediante una proteína transportadora de la vitamina D, también conocida por “gc-globulin, (*group-specific component*)”, que participa también en el transporte al interior de las células<sup>2,3</sup>.

En el hígado, por acción, sobre todo de la enzima microsomal CYP2R1, la “vitamina D” es convertida en 25 hidroxivitamina D (calcifediol), el metabolito más estable y abundante, biomarcador del estatus del organismo en vitamina D<sup>2,3</sup>.

Un estatus sérico adecuado de calcifediol es crítico para la salud humana porque es sustrato para formar 1,25-dihidroxivitamina D<sub>3</sub> (1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> o calcitriol), mediante la acción de la enzima CYP27B1-hydroxilasa en el riñón. Dicha enzima está estimulada por la hormona paratiroidea e inhibida por el fósforo y por el factor de crecimiento fibroblástico 23 (FGF23), producido por osteoblastos y osteocitos.

El calcitriol es una hormona clave en la homeostasis del hueso y el calcio que controla regulando la transcripción de los genes implicados uniéndose a un receptor de alta afinidad (VDR) en los órganos diana clásicos: intestino, riñones, hueso (osteoblastos-osteocitos)<sup>2,3</sup>.

El calcitriol se sintetiza también en otros órganos y tejidos, como músculo, corazón, cerebro, mama, colon, páncreas, próstata, piel, sistema inmune. Los cuales poseen la enzima CYP27B1-hidroxilasa activadora para la síntesis de calcitriol y la enzima inactivadora (24-hidroxilasa, CYP24A1), que propicia su catabolismo, y el receptor VDR.

El calcitriol regula aproximadamente el 3% del genoma humano, con tres efectos genéricos: regulación de la secreción hormonal, inhibiendo la renina, estimulando la secreción de insulina y su acción; regula el crecimiento y proliferación celular y modula la inmunidad adquirida e innata<sup>2</sup>.

En el momento actual, existe una importante controversia en tres aspectos relacionados con el calcifediol. Su cuantificación; el establecimiento de niveles mínimos adecuados y óptimos; y la aparente paradoja de la deficiencia en vitamina D en regiones soleadas, en jóvenes de las mismas y en pacientes osteoporóticas, o no, tratadas con vitamina D.

Pese a su importancia, la medición del 25OHD siempre ha sido problemática y aún ahora genera preocupación<sup>5</sup>. De hecho, hasta hace relativamente poco tiempo estaba restringida a centros de investigación, que empleaban métodos basados en la competición proteica o cromatografía líquida de alta resolución (CLAR). A finales del siglo pasado se validaron para su uso asistencial otros métodos, como RIA, ELISA o quimioluminiscencia. La difusión de la disponibilidad de tecnologías de CLAR acopladas en tándem con espectrometría de masas (LC-MS/MS) ha mejorado el rendimiento de las mediciones de 25(OH)D, y está permitiendo la estandarización de los resultados con técnicas convencionales<sup>6</sup>.

Aún hoy en día, no existe un consenso unánime sobre los niveles séricos de 25(OH)D mínimos a recomendar para asegurar la salud ósea, y de otros objetivos de salud mediados por vitamina D. El pasado mes de octubre, se celebró en Brujas, Bélgica, durante el 14º "Workshop" sobre vitamina D una mesa redonda para establecer un consenso en ese aspecto<sup>7</sup>.

El debate se estableció sobre dos opciones, la europea liderada por Roger Bouillon y Paul Lips que defendían niveles séricos mínimos de calcifediol de 20 ng/ml y la americana defendida por las presentaciones de Robert Heaney y Reinhold Vieth, ambos defendían niveles de 25(OH)D mayores de 40 ng/ml, sin llegar a un acuerdo. En cualquier caso, dichos niveles deberían ser siempre superiores a 20 ng/mL, lo que supondría unos niveles séricos poblacionales medios superiores a 30 ng/mL. Sorprendentemente se proponía un objetivo de niveles mínimos recomendados, pero no de niveles séricos máximos.

El límite sérico superior de vitamina D tampoco está claramente establecido. Pero en poblaciones muy expuestas al sol, no suelen encontrarse

niveles séricos de 25(OH)D mayores de 60 ng/mL, y no presentan complicaciones de hipercalcemia o hipercalcemia<sup>8</sup>. Por lo tanto, alcanzar niveles séricos de calcidiol entre 20 o 30 (mayores de 20 en cualquier caso) y 60 ng/mL, parece fisiológicamente recomendable. Sorprendentemente, incluso en una nación tan soleada como España, e independientemente de la región que consideremos, la insuficiencia e incluso franca deficiencia en vitamina D es lo descrito en publicaciones científicas<sup>9,10,11</sup> y lo que se encuentra en la práctica médica habitual. Por otra parte, en pacientes tratadas con calcio y vitamina D en osteoporosis postmenopáusia se evidencian niveles insuficientes de calcio y vitamina D en más del 60% de la población tanto en España<sup>11</sup> como de otros países<sup>12,13</sup>.

En este número de la Revista de Osteoporosis y Metabolismo Mineral<sup>14</sup> se describe una prevalencia elevada de insuficiencia o deficiencia de vitamina D, en un grupo de estudiantes de Medicina de las Palmas de Gran Canaria, que confirman los datos encontrados en jóvenes Residentes que comenzaban su especialidad en el Hospital 12 de Octubre de Madrid<sup>15</sup>. Estos datos coinciden con las descripciones de jóvenes en países o regiones geográficas muy soleadas y con buen clima, como Hawai<sup>16</sup>, o de regiones más frías y menos soleadas<sup>17</sup>.

Estas descripciones y observaciones de niveles bajos de vitamina D aún en situaciones favorables para encontrar niveles adecuados producen una gran perplejidad a los investigadores y médicos prácticos, porque al menos teóricamente, una exposición a la luz del sol o ingesta suficiente de vitamina D debería bastar para mantener un estatus sérico de vitamina D adecuado.

Sabemos que los hábitos personales y los factores socio-culturales, que pueden modificar la dieta y la exposición al sol, son los mayores determinantes de la disponibilidad sérica de vitamina D. La concentración de 25(OH)D es más alta en verano y otoño y más baja en primavera e invierno<sup>18</sup>. Sin embargo, solo la cuarta parte de la variabilidad en los niveles séricos de 25(OH)D se puede atribuir a estación, latitud e ingesta de vitamina D<sup>19,20</sup>. Estudios de asociación de familiares y gemelos sugerían que factores genéticos contribuían mayoritariamente a la variabilidad individual observada, heredándose más del 50% de la misma<sup>21</sup>. De hecho, algunas alteraciones mendelianas raras, como el síndrome de Smith-Lemli-Opitz cursan con insuficiencia en vitamina D<sup>22</sup>.

Casi al tiempo de que en este número de Revista de Osteoporosis y Metabolismo Mineral<sup>14</sup> se publica la aparente contradicción que supone ser joven, conocer la importancia de la toma del sol y vivir en una región soleada de España, y tener niveles bajos de vitamina D, Wang *et al.* en The Lancet, dan una posible explicación<sup>23</sup>, mediante un gran consorcio de expertos ("SUNLIGHT consortium"), en un estudio de unas 30.000 personas de cinco cohortes epidemiológicas destacadas, que luego se ampliaron a 15, publican que al menos 3 o 4 genes contribuyen a la variabilidad encontrada en las concentraciones séricas de 25(OH)D<sup>23</sup>.

Los genes involucrados codifican tres enzimas claves en el metabolismo de la vitamina D: la 7-dehidrocolesterol (7-DHC) reductasa (responsable de la disponibilidad de 7-DHC en la piel); la 25-hidroxilasa CYP2R1 hepática (involucrada en la conversión de la vitamina D en 25-hidroxivitamina D), y la CYP24A1 (enzima clave en el catabolismo de la vitamina D). Además, el gen GC que codifica la proteína transportadora de la vitamina D. Los polimorfismos en GC tenían el mayor efecto sobre la concentración sérica de 25(OH)D<sup>24</sup>.

Los autores proponen que los pacientes encontrados en el cuartil superior de un "score" construido con los genotipos estudiados multiplican por dos su riesgo de tener insuficiencia de vitamina D.

Este hallazgo, podría constituir la piedra de Rosetta para comenzar a descifrar el jeroglífico de la variabilidad encontrada en las concentraciones séricas de 25(OH)D en pacientes que por factores ambientales deberían tener niveles elevados y "sorprendentemente" los tienen bajos. De confirmarse, nos ayudaría a comprender las "inexplicables" variaciones en el estatus corporal de vitamina D antes citadas y demostraría que algunos polimorfismos podrían proteger o acelerar el paso a la deficiencia o insuficiencia en vitamina D. Planteando la pregunta siguiente: ¿esos genes modifican la respuesta a la suplementación con vitamina D?, la respuesta tiene importantes implicaciones fármaco o nutrigenómicas.

En cualquier caso, la batalla contra la insuficiencia en vitamina D continúa y mientras conocemos en profundidad los mecanismos involucrados, debemos plantearnos como objetivo irrenunciable de la Salud Pública corregir las deficiencias de vitamina D desde la infancia y a lo largo de la vida, para prevenir las consecuencias sobre hueso y otros objetivos de salud, y en mujeres osteoporóticas tratadas con fármacos anticatabólicos para optimizar la respuesta terapéutica a los mismos<sup>25</sup>.

## Bibliografía

- Prentice A, Vitamin D deficiency: a global perspective, *Nutr Rev* 2008;66:153-64.
- Holick MF. Vitamin D deficiency, *N Engl J Med* 2007; 357:266-81.
- Bouillon R, Bischoff-Ferrari H, Willett W. Vitamin D and health: perspectives from mice and man. *J Bone Min Res* 2008;23:974-9.
- Holick MF, Biancuzzo RM, Chen TC, Klein EK, Young A, Bibuld D, et al. Vitamin D<sub>2</sub> is as effective as vitamin D<sub>3</sub> in maintaining circulating concentrations of 25-hydroxyvitamin D. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93: 677-81.
- Carter GD, Carter R, Jones JJB. How accurate are assays for 25-hydroxyvitamin D? Data from the international vitamin D External Quality Assessment Scheme. *Clin Chem* 2004;50:2195-7.
- Binkley N, Krueger D, Gemar D, Drezner MK. Correlation among 25-Hydroxy-Vitamin D Assays *J Clin Endocrinol Metab* 2008;89:3152-7.
- Henry HL, Bouillon R, Norman AW, Gallagher JC, Lips P, Heaney RP, et al. 14th Vitamin D Workshop consensus on vitamin D nutritional guidelines. *J Steroid Biochem Mol Biol* In Press, Corrected Proof, Available online 24 May 2010.
- Barger-Lux MJ, Heaney RP. Effects of above average summer sun exposure on serum 25-hydroxyvitamin D and calcium absorption. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87:4952-6.
- Quesada Gómez JM. Insuficiencia de calcifediol. Implicaciones para la salud. *Drugs today*. 2009;45:1-31.
- Quesada Gómez JM, Díaz Curiel JM. Vitamin D deficiency consequences for the health of people in Mediterranean countries in vitamin D. *Physiology, Molecular Biology, and Clinical Applications*. Holick, Michael F. (Ed.) 2a ed. 2010, pp 453-68.
- Quesada Gómez JM, Mata Granados JM, Delgadillo J, Ramírez R. Low calcium intake and insufficient serum vitamin D status in treated and non-treated postmenopausal osteoporotic women in Spain. *J Bone Miner Metab* 2007;22:S309.
- Holick MF, Siris ES, Binkley N, Beard MK, Khan A, Katzner JT, et al. Prevalence of vitamin D inadequacy among postmenopausal North American women receiving osteoporosis therapy. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005;90:3215-24.
- Lips P. Vitamin D status and nutrition in Europe and Asia. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2007;103:620-5.
- Groba Marco MV, Mirallave Pescador A, González Rodríguez E, García Santana S, González Padilla E, Saavedra Santana P, et al. Factores relacionados con insuficiencia de Vitamina D en estudiantes de Medicina de Gran Canaria. *Rev Osteoporos Metab Miner* 2010;2;2:11-8.
- Calatayud M, Jodar E, Sánchez R, Guadalix S, Hawkins F. Prevalencia de concentraciones deficientes e insuficientes de vitamina D en una población joven y sana. *Endocrinol Nutr* 2009;56:164-9.
- Binkley N, Novotny R, Krueger D, Kawahara T, Daida YG, Lensmeyer G, et al. Low vitamin D status despite abundant sun exposure. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92:2130-5.
- Haney EM, Stadler D, Bliziotis MM. Vitamin D insufficiency in Internal Medicine Residents. *Calcif Tissue Int* 2005;76:11-6.
- Livshits G, Karasik D, Seibel MJ. Statistical genetic analysis of plasma levels of vitamin D: familial study. *Ann Hum Genet* 1999;63:429-39.
- Shea MK, Benjamin EJ, Dupuis J, Massaro JM, Jacques PF, D'Agostino RB, et al. Genetic and non-genetic correlates of vitamins K and D. *Eur J Clin Nutr* 2009; 63:458-64.
- Hunter D, De Lange M, Snieder H, MacGregor AJ, Swaminathan R, Thakker RV, et al. Genetic contribution to bone metabolism, calcium excretion, and vitamin D and parathyroid hormone regulation. *J Bone Miner Res* 2001;16:371-8.
- Lauridsen AL, Vestergaard P, Hermann AP, Brot C, Heickendorff L, Mosekilde L, et al. Plasma concentrations of 25-hydroxy-vitamin D and 1,25-dihydroxy-vitamin D are related to the phenotype of Gc (vitamin D-binding protein): a cross-sectional study on 595 early postmenopausal women. *Calcif Tissue Int* 2005; 77:15-22.
- Rossi M, Federico G, Corso G, Parenti G, Battagliese A, Frascogna AR, et al. Vitamin D status in patients affected by Smith-Lemli-Opitz syndrome. *J Inherit Metab Dis* 2005;28:69-80.
- Wang TJ, Zhang F, Richards JB, Kestenbaum B, van Meurs JB, Berry D, et al. Common genetic determinants of vitamin D insufficiency: a genome-wide association study. *Lancet* 2010; published online June 10. DOI:10.1016/S0140-6736(10)60588-0.
- Fu L, Yun F, Oczak M, Wong BY, Vieth R, Cole DE. Common genetic variants of the vitamin D binding protein (DBP) predict differences in response of serum 25-hydroxyvitamin D [25(OH)D] to vitamin D supplementation. *Clin Biochem* 2009;42:1174-7.
- Adami S, Giannini S, Bianchi G, Sinigaglia L, Di Munno O, Fiore CE, et al. Vitamin D status and response to treatment in postmenopausal osteoporosis. *Osteoporos Int*. 2009;20:239-44.