

2. FISIOLÓGÍA DE LA VITAMINA D

Sonia Pérez San Martín

Fuentes de vitamina D

La vitamina D es una vitamina liposoluble que puede ser adquirida a partir de dos fuentes:

De forma exógena, a través de la dieta, tanto de origen vegetal en forma de ergocalciferol (vitamina D₂) como de origen animal en forma de colecalciferol (vitamina D₃).

De forma endógena, a través de la síntesis cutánea por efecto de los rayos ultravioleta, siendo esta última la fuente principal de *vitamina D*.

La *vitamina D* es el término general que abarca tanto a la vitamina D2 como a la D3. Las isoformas de la *vitamina D* sólo difieren en la estructura de su cadena lateral (Figura 1.1).

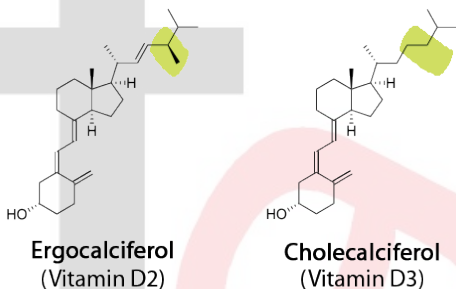


Figura 1.1.: Estructura química de la vitamina D2 y D3

La mayoría de los alimentos, exceptuando los alimentos fortificados, contienen pequeñas cantidades de vitamina D. Los mayores contenidos de vitamina D, en forma de vitamina D3, se encuentran en los pescados grasos (atún, caballa, sardina y salmón) y en los aceites de hígado de pescado, mientras que otros alimentos de origen animal, como el hígado de buey, el queso

y la yema de huevo contienen pequeñas cantidades.

La vitamina D2 se encuentra presente en cantidades variables en algunas setas y levaduras, por lo que en las dietas occidentales la ingesta de vitamina D2 es prácticamente inexistente.

En los países industrializados es frecuente enriquecer los alimentos con vitamina D. La Unión Europea autoriza el uso de distintas formas de vitamina D tanto para fortificación como complemento.

Tabla 1.1.: Principales fuentes alimentarias de vitamina D. Modificado de: Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med.* 2007; 357: 266-81.

| FUENTES | CONTENIDO DE VITAMINA D |
|------------------------|-------------------------|
| Naturales (100 gramos) | - |
| Salmón | - |
| Salvaje | 600-1000 IU |
| Piscifactoría | 100-250 IU |
| Sardinas en lata | 300 IU |

| | |
|-----------------------------|------------------------|
| Atún | 230 IU |
| Aceite de hígado de bacalao | 400-1000 IU |
| Yema de huevo | 20 IU |
| Setas Shiitake | 1600 IU de vitamina D2 |
| Fortificadas | |
| Leche fortificada | 100 IU/ 250 g |
| Leche infantil | 100 IU/250 g |
| Yogur fortificado | 100 IU/250 g |
| Cereales fortificados | 100 IU/200 g |

1 IU equivalen a 25 ng

Metabolismo de la vitamina D

La vitamina D actúa como una vitamina, ya que su deficiencia puede ser subsanada por suplementación, y como una hormona, ya que sus precursores son transformados a metabolitos activos.

La primera etapa de la síntesis endógena de la vitamina D se inicia en la dermis cuando

la luz ultravioleta solar (longitud de onda entre 290-315 nm) cataliza la fotoconversión del 7-hidrocolesterol (precursor del colesterol de síntesis hepática que es transportado a la piel), en previtamina D3 o precalciferol.

Este proceso fotoquímico ocurre en la membrana plasmática de las células de la piel. La previtamina D3 es termodinámicamente inestable, por lo que sufre en una segunda etapa, una isomerización química termodependiente, convirtiéndose lenta y progresivamente en vitamina D3. Aproximadamente el 50% de la previtamina D3 se convierte en vitamina D3 dentro de las primeras horas (1).

La exposición prolongada a la radiación solar no produce niveles tóxicos de vitamina D, ya que el exceso de luz solar convierte al precalciferol en dos metabolitos inactivos, el lumisterol y el taquisterol (Figura 1.2).

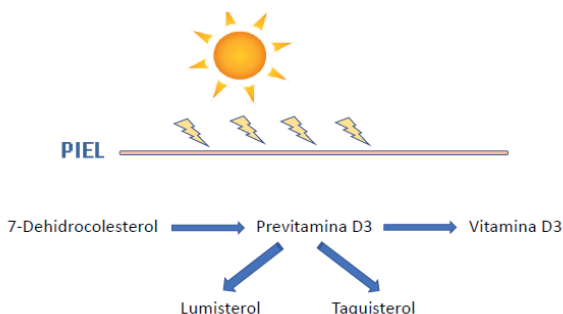


Figura 1.2.: Fotobiogénesis de la vitamina D

El estatus de la vitamina D, sin suplementación dietética, depende estrechamente de la producción endógena de vitamina D, la cual está influenciada por la edad, determinantes genéticos, latitud, estacionalidad, pigmentación de la piel, el uso de protectores solares y la manera de vestir (Tabla 1.2) (1, 2).

Con la edad, la reserva cutánea de 7-hidrocolesterol en la dermis disminuye y además se produce un engrosamiento de las capas externas de la piel, que produce una disminución de la síntesis endógena de vitamina D. La conta-

minación atmosférica y la nubosidad reducen la disponibilidad de los rayos ultravioleta B (UVB). La radiación ultravioleta también varía con la estación del año y la latitud.

La síntesis de vitamina D, a igualdad en el tiempo de exposición a los rayos UVB varía enormemente de un individuo a otro, de tal manera, que los individuos de piel oscura necesitan tiempos de exposición más largos que los de piel clara, ya que la melanina de la piel absorbe la radiación UV, actuando como un protector natural.

El uso de protectores solares con índices de protección superiores a 10-15, para evitar el envejecimiento cutáneo y el riesgo de cáncer de piel, inhiben la síntesis de vitamina D.

La manera de vestir, bien por razones culturales o religiosas, también provoca una disminución en la síntesis endógena de vitamina D, incluso en países soleados.

Tabla 1.2.: Factores que reducen síntesis cutánea de vitamina D

| |
|-----------------------------|
| Edad |
| Pigmentación de la piel |
| Uso de protectores solares |
| Contaminación atmosférica |
| Manera de vestir |
| Latitud y la estacionalidad |
| Factores genéticos |

Una vez sintetizada la vitamina D3 en la piel, alcanza la red capilar y se transporta en la sangre hasta el hígado mayoritariamente unida a la proteína transportadora de vitamina D (DBP, del acrónimo en inglés *Vitamin D binding protein*), por la que posee una alta afinidad, para iniciar su transformación metabólica. La DBP presenta una baja afinidad por la previtamina D3, por lo que ésta permanece en la piel.

La vitamina D dietética es absorbida en el intestino delgado, que requiere la presencia de sales biliares y ácidos grasos libres, para la

formación de las correspondientes micelas. En consecuencia, cualquier trastorno de malabsorción de grasas, como la celiacía, la enfermedad inflamatoria intestinal, la insuficiencia pancreática, la fibrosis quística o la colestasis hepática, dietas y/o medicación que limiten la absorción de grasas, provocan una disminución de la absorción de vitamina D.

La vitamina D (tanto en su forma D₂ como en la D₃) es biológicamente inactiva. Una vez absorbida o sintetizada en la piel se transporta al hígado, donde sufre una primera hidroxilación, en la posición 25, por la acción de la enzima 25-hidroxilasa, que forma parte de un sistema enzimático dependiente del citocromo P450, convirtiéndose en la 25(OH) vitamina D (25(OH) D) o calcidiol, que es la forma circulante más abundante de la vitamina D y puede considerarse como un índice fidedigno del estado de las reservas de vitamina en el organismo (3, 4).

Existen múltiples 25-hidroxilasas, pero las más estudiadas son el CYP27A1 y el CYP2R1. El primero es de origen mitocondrial y el segundo es de origen microsomal. Se considera que el CYP2R1 es la 25-hidroxilasa más importante a la hora de mantener los niveles séricos de 25(OH) D (5).

En el riñón, la 25(OH) D sufre una segunda hidroxilación, en la posición 1, transformándose en el metabolito activo, la 1,25-dihidroxitamina D (1,25(OH)₂ D) o calcitriol, por la acción de la enzima 1- α -hidroxilasa.

El CYP27B1 es la única 1- α -hidroxilasa conocida hasta el momento, se expresa en varios tejidos pero principalmente en el riñón.

La síntesis renal de 1,25(OH)₂ D está regulada por diversas hormonas. Se estimula principalmente por la hormona paratiroidea o paratirina (PTH) e inhibida por el factor de crecimiento fibroblástico 23 (FGF23/Klotho) producido en los osteocitos (6).

La PTH es producida en las glándulas paratiroides y ejerce sus *acciones* en:

- *Riñón*: aumenta la síntesis de $1,25(\text{OH})_2\text{D}$, aumenta la reabsorción renal de calcio y disminuye la reabsorción de fósforo, disminuye la excreción renal de calcio y aumenta la de fósforo, o lo que es lo mismo, disminuye la excreción renal de calcio y aumenta la de fósforo.
- *Hueso*: favorece la resorción ósea en los osteoclastos.

La síntesis extrarrenal de $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ se produce en muchos tejidos, como la glándula paratiroides, queratinocitos y células inmunes (7, 8, 9). Por ejemplo, el CYP27B1 se expresa en las células T, activado por macrófagos y células dendríticas (DC), permitiendo la formación de $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ en las células inmunes (10).

A diferencia del riñón, la regulación extrarrenal del CYP27B1 está bajo el control de

estímulos inmunes y no del circuito de retroalimentación clásica que implica a la PTH y el FGF23 (11). También han sido descritos sitios de actividad 25-hidroxilasa extrahepática, por detección del CYP27 ARNm en el hueso (12) y en leucocitos (13).

Transporte

La mayoría de la vitamina D circulante se encuentra unida principalmente a la DBP (también conocida como globulina Gc) y en menor proporción a la albúmina (1-5%). Menos del 1% de la vitamina D circulante se encuentra en forma libre (14).

La DBP presenta una mayor afinidad por la 25(OH) D que por la 1,25(OH)₂ D.

La DBP constituye además el principal lugar de almacenamiento y de depósito de la 25(OH) D.

Formación Alcalá

Catabolismo

Finalmente, tanto el calcidiol como el calcitriol mediante otro proceso de hidroxilación catalizada por la 24-hidroxilasa (CYP24A1) son metabólicamente inactivados y secretados por la bilis, limitando así su disponibilidad.

El CYP24A1 es la única 24-hidroxilasa conocida hasta el momento. Posee también actividad 23-hidroxilasa, así el producto de degradación de la ruta 24-hidroxilasa es el ácido calcitroico y el producto de degradación de la ruta 23-hidroxilasa es el 1,25(OH)₂D-26,23 lactona (5).

Al contrario que el CYPB27B1, la actividad del CYP24A1 es inhibida por la PTH y estimulada por FGF23 en el riñón (5).

El metabolismo de la vitamina D se encuentra resumido en la Figura 1.4.

Formación Alcalá

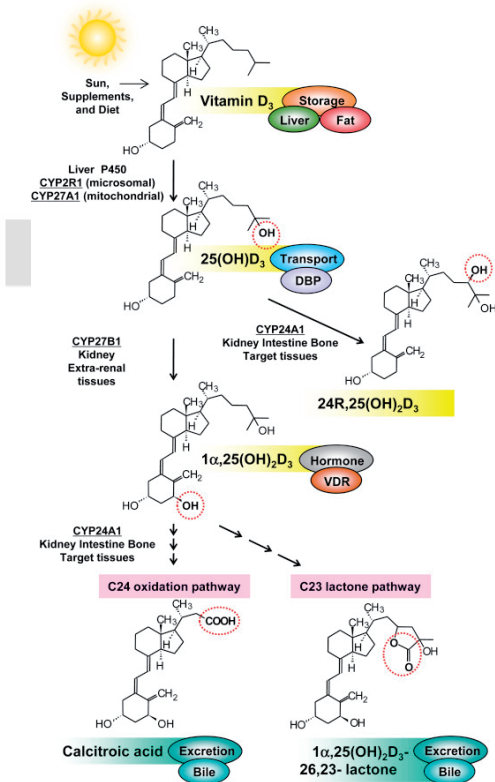


Figura 1.4.: Metabolismo de la vitamina D. Tomado de: Jones G, Prosser DE, Kaufmann D. En: Feldman D. *The activating enzymes of Vitamin D metabolism. Vitamin D, Volume I: Biochemistry, Physiology and Diagnostics. 4.^a Edición.* London: Elsevier 2018 p. 57-79

Mecanismo de acción de la vitamina D

Una vez que el calcitriol llega a la célula diana, se disocia de la DBP y se transloca al núcleo, donde se une al receptor de vitamina D (VDR, del acrónimo en inglés *Vitamin D receptor*), el cual se ha encontrado en más de 30 tejidos (15) y por el que presenta una alta afinidad y selectividad.

La unión del calcitriol con VDR induce la heterodimerización con el receptor del ácido retinoico (RXR, del acrónimo en inglés *Retinoid X receptor*). Este dímero es reconocido por secuencias específicas en las regiones promotoras, denominadas VDRE (del acrónimo en inglés, *Vitamin D responsive element*), de los genes diana de la vitamina D, siendo el resultado final una disminución o una activación de la transcripción de dichos genes. Se ha postulado que el calcitriol participa en la regulación de aproximadamente el 3% del genoma humano (Figura 1.5) (16).

El receptor VDR es de localización intracelular y forma parte de la superfamilia de los receptores nucleares que actúa como un factor de transcripción ligando-dependiente de numerosos genes relacionados con la síntesis y secreción de PTH y otras proteínas relacionadas con el metabolismo mineral, el crecimiento celular y la diferenciación celular. El gen de la VDR se encuentra localizado en el cromosoma 12q13-14 y presenta múltiples polimorfismos, que van a influir en las acciones de la vitamina D en las células diana (17).

A nivel sistémico, la vitamina D actúa como una hormona y sus acciones corren a cargo de la $1,25(\text{OH})_2\text{D}$, con una afinidad para VDR aproximadamente 1.000 veces mayor que por la $25(\text{OH})\text{D}$. En la regulación a nivel paracrino y autocrino, intervienen las enzimas $1\text{-}\alpha$ -hidroxilasa y 24 -hidroxilasa, la primera genera el metabolito activo y la segunda lo inactiva (15, 17).

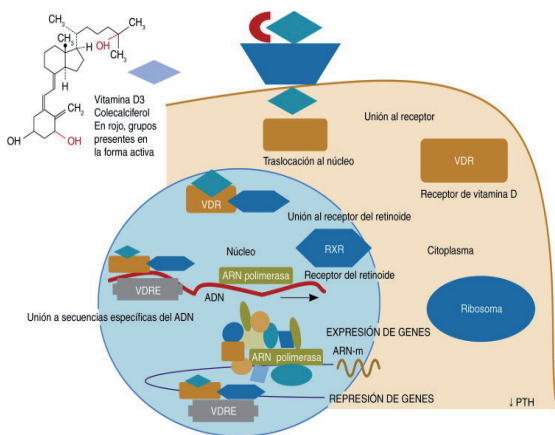


Figura 1.5.: Mecanismo de acción de la vitamina D. Tomado de Martínez Fernández I, Sánchez González C. En: Montenegro J; Correa-Rotter R, Riella MC. Alteraciones del metabolismo óseo y mineral. Tratado de diálisis peritoneal. 2ª Edición. Barcelona: Elsevier; 2016. p. 371-96



Formación Alcalá