

Posicionamiento Fundado sobre el Déficit de Vitamina D y su impacto en la Salud: Apropósito de un Panel de Expertos de la Academia de Medicina del Paraguay

Académicos Dres. Margarita Duarte M,
Mafalda Palacios, Francisco Santa Cruz,
Fernando Hamuy, Jorge T. Jiménez.

Asunción, Noviembre 2022



Antecedentes y Objetivos

En fecha Jueves 3 de Noviembre de 2022 se lleva a cabo la actividad científica mensual de la Academia de Medicina del Paraguay (AcadMedPY) en el Auditorio del Instituto Cudas Thompson. Programada como una Disertación sobre “Actualización sobre la Vitamina D”, de la Ac Dra. Margarita Duarte M, al finalizar la misma, se suman en Panel de Análisis y Comentarios: Ac Dra. Mafalda Palacios; Ac Dr. Francisco Santa Cruz; Ac Dr. Fernando Hamuy; Ac Dr. Jorge Tadeo Jiménez, Coordinador.

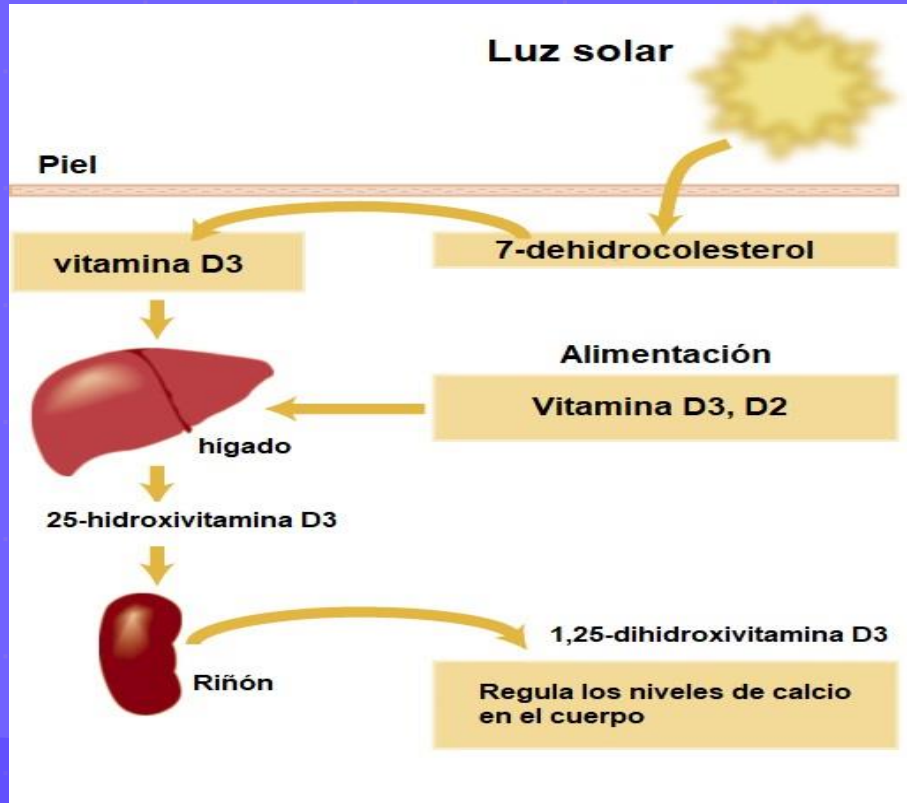
El objetivo del presente material es poner a consideración de la comunidad médica un análisis y visión sobre el Déficit de la Vitamina D y sus implicancias para la Salud, desde la perspectiva de Expertos y Especialistas en sus áreas de desempeño, fundado en la evidencia actual.

Se lo estructura como un Cuestionario de Preguntas y Respuestas (Q&A)

Cuestionario Eje sobre el Tema (Q&A)

- ¿Cómo se considera actualmente a la Vitamina D (VitD) – Bases Fisiológicas? (Dra. Margarita Duarte M - MDM)
- ¿Qué significa el Déficit de Vitamina D (Deficiencia – Insuficiencia VitD)? (MDM)
- ¿En quién y cuándo determinar laboratorialmente nivel de VitD – es necesario hacerlo Anualmente o como *Screening*? (MDM)
- ¿Cuál es el nivel o valor de VitD en sangre; de “beneficio” u óptimo? (MDM)
- ¿Cuál es la dosis suficiente y de “seguridad”, y por cuanto tiempo administrar VitD? (MDM)
- ¿Qué situaciones clínico-patológicas se derivan o tienen relación con Déficit de VitD – Áreas de Certidumbre e Incertidumbre ...?: MDM (Reumato-Inmunopatologías, Oncológica); Dra. Mafalda Palacios - MP (EndocrinoMetabólicas); Dr. Francisco SantaCruz - FSC (Nefrológicas); Dr. Fernando Hamuy - FH (Neuropatológicas).

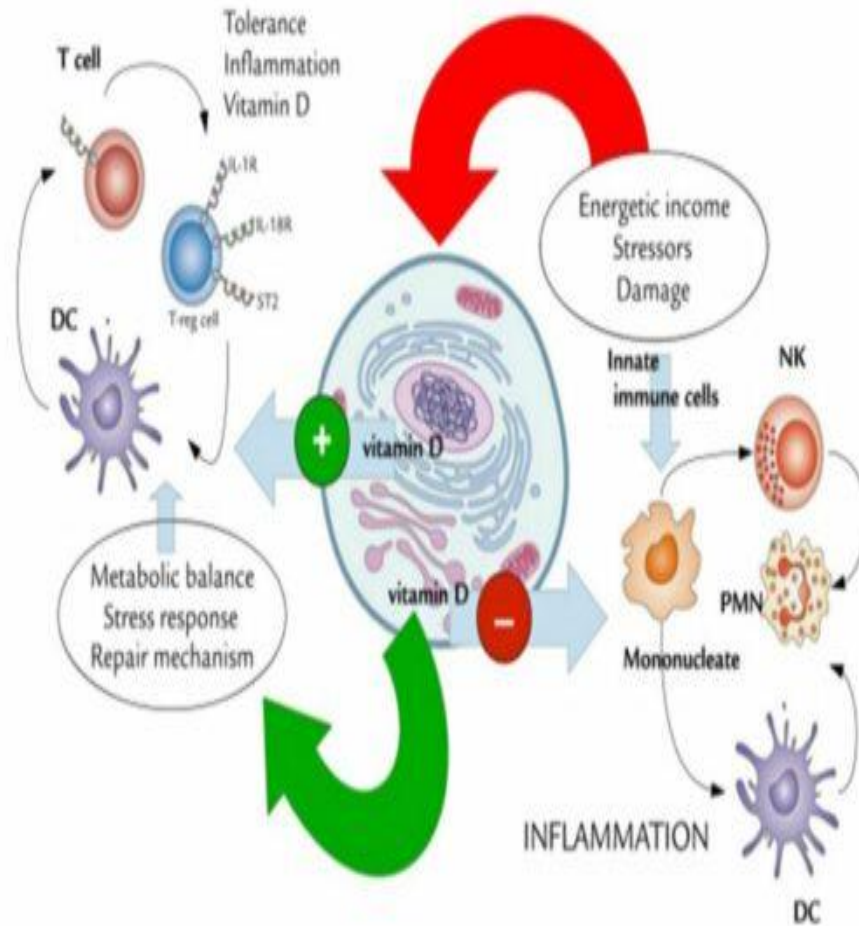
Vitamina u Hormona D?:



- El Colecalciferol (Vitamina D3) se produce en nuestra piel bajo la acción de la luz solar, y luego de ser activado en el hígado y en riñón, actúa en el núcleo de la mayoría de las células de nuestro organismo regulando la expresión de numerosos genes.

Es una hormona de origen esteroide que comparte sus propiedades biológicas con el cortisol y las hormonas sexuales

Acciones extraóseas del calcitriol: Regulación de la maduración celular

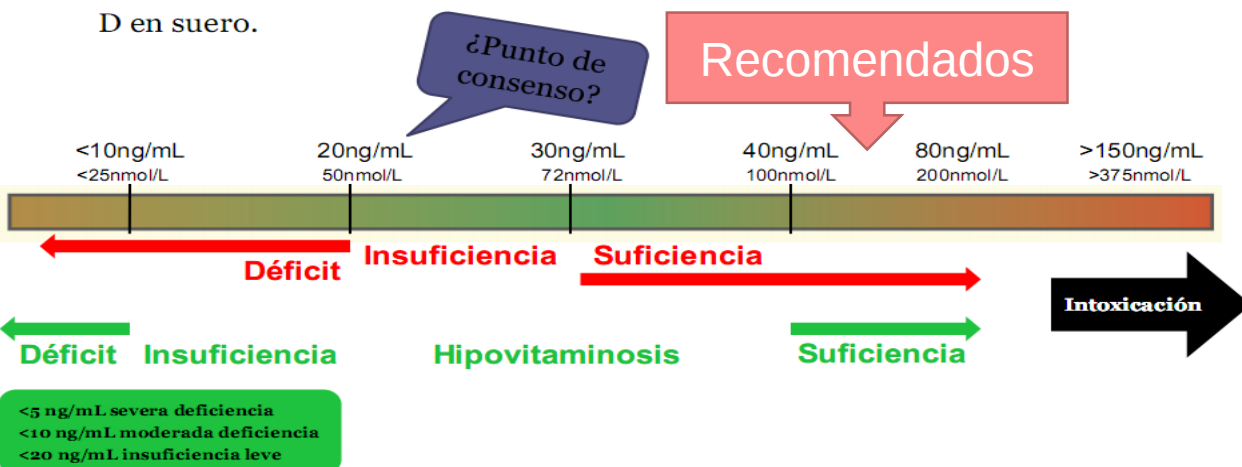


1. Además de las acciones clásicas sobre el metabolismo mineral, el calcitriol regula la expresión de genes involucrados en la diferenciación de las células y en la respuesta inmune, aumentando la acción bactericida de los macrófagos, favoreciendo la tolerancia y disminuyendo la respuesta celular exagerada (Th1)

Cuándo hablar de deficiencia de vitamina D?

- Ante el conocimiento de las nuevas funciones de la vitamina D, cabe preguntarnos si los valores ideales para la regulación del metabolismo fosfocálcico son también adecuados para sus funciones en el ciclo celular y en el sistema inmune

- Todavía no existe un consenso sobre los niveles óptimos de 25-OH vitamina D en suero.



Si bien 20 ng/dl son suficientes para evitar el raquitismo, hay consenso de expertos que niveles entre 40 y 60 ng/dl son suficientes para regular la PTH y permitir una respuesta antifecciosa adecuada

Cuándo es necesario medir la concentración de vitamina D

En patologías claramente relacionadas a la vitamina D:

Osteoporosis

Hiperparatiroidismo

Hipocalcemia

Hipofosforemia

• *En pacientes con factores de riesgo de deficiencia de vitamina D:*

- Falta de exposición solar
- Obesidad
- Hepatopatías crónicas
- Insuficiencia Renal
- Síndromes de malabsorción
- Uso de corticoides
- Uso de anticonvulsivantes

Cómo administrar vitamina D ?Cuál? Cuáles son las dosis seguras?

En personas sin insuficiencia renal:

Colecalciferol oral

1000 a 4000 /d

Ante la sospecha de hipervitaminosis:

Medir calcemia y calciuria

- *En pacientes con insuficiencia renal puede ser necesario administrar Colecalciferol y Calcitriol en forma simultánea.*
- *Con el uso de calcitriol el riesgo de hipercalcemia e hiperfosforemia es mayor*

Vitamina D: Relación con Complicaciones de la Diabetes y Diabetes Gestacional (DG)

Las concentraciones séricas más altas de 25(OH)D se asociaron significativamente con un menor riesgo de complicaciones microvasculares diabéticas, incluida la retinopatía diabética, la nefropatía diabética y la neuropatía diabética.

Hallazgos sugieren un posible papel beneficioso en la prevención de complicaciones microvasculares diabéticas, al mantener un estado adecuado de vitamina D.

- La corrección de la deficiencia de vitamina D en mujeres que desarrollan Diabetes Gestacional (DG) puede resultar en un mejor control de sus niveles de glucosa en plasma.
- Los niveles bajos de vitamina D en personas con DG pueden estar asociados con un menor peso al nacer.

Vitamina D, PTH, Metabolismo de la Glucosa, Insulino-Resistencia (IR) y Diabetes (DM).

Vitamin D, parathyroid hormone, glucose metabolism and incident diabetes in the multiethnic study of atherosclerosis. *BMJ Open Diab Res Care* 2022;10:e002931doi:10.1136/bmjdr-2022-002931

Concentraciones séricas altas de 25-hydroxyvitamin D (25(OH)D) y menores de hormona paratiroidea (PTH), se ha reportado como asociadas a menor IR e incidencia de DM en Blancos no-Hispanicos e Hispano americanos. Los resultados son mixtos en otras poblaciones y grupos multiétnicos.

La asociación de nivel sérico 25(OH)D con Diabetes puede variar con el grado de adiposidad.

- La asociación inversa; nivel en suero de VitD-25(OH)D con incidencia de Diabetes no varia de acuerdo a raza/etnicidad. La asociación inversa sí varia con el grado de adiposidad.
- La PTH parecería “predecir” la incidencia de Diabetes.
- Nivel sérico de Vitamina D - 25(OH)D está inversamente asociado con IR e incidencia de Diabetes en diferentes cohortes o grupos de población, incluyendo blancos no-Hispanicos, afro e hispanoamericanos, así como asiáticoamericanos.
- Queda por investigar los mecanismos de interacción entre Vitamina D y adiposidad.

LeBoff MS, Chou SH, Ratliff KA, et al. Supplemental vitamin D and incident fractures in midlife and older adults. *N Engl J Med* 2022;387:299-309.

La suplementación con Vitamina D₃ no resultó en un riesgo significativamente menor de fracturas que el placebo entre adultos de mediana edad y adultos mayores generalmente sanos, que *No* fueron seleccionados por deficiencia de vitamina D, baja masa ósea u osteoporosis.

No es imprescindible tomar un suplemento:

Aparte de algunos grupos de alto riesgo, la mayoría de las personas no necesitan un suplemento. Los grupos de alto riesgo incluyen pacientes en hogares de ancianos que pueden tener dietas restringidas y tiempo limitado al aire libre. Para las personas con condiciones de malabsorción como **la enfermedad de Crohn, la enfermedad celíaca**, después de una cirugía de **derivación gástrica** y aquellas con **osteoporosis** que toman medicamentos para la osteoporosis, todavía es bastante razonable recetar calcio y vitamina D.

Déficit de Vitamina D y Mortalidad

La deficiencia de vitamina D (Vit D) aumenta el riesgo de mortalidad por todas las causas. Elevar los niveles de Vit D, aunque más no sea ligeramente, podría disminuir el riesgo, de acuerdo a investigadores del UK Biobank (Biobanco del Reino Unido).

El riesgo de mortalidad fue significativamente 36 % mayor para los participantes con niveles de 25-(OH)D ≤ 25 nmol/L, en comparación con aquellos ≥ 50 nmol/L.

Sutherland JP, et al. Ann Intern Med online Oct 24, 2022

307.601 personas del Biobanco del Reino Unido, una cohorte prospectiva de personas reclutadas en Inglaterra, Escocia y Gales durante marzo de 2006 y julio de 2010. La mayoría de ascendencia europea blanca, entre 37 y 73 años.

Se recomienda que todas las personas con niveles de vitamina D inferiores a 50 nmol/L aumenten sus niveles.

Los resultados sugieren que no es necesario aumentar mucho, y es importante hacerlo gradualmente y No en “dosis bolo”.

Vitamina D y Sistema Nervioso: Distribución en SN y Mecanismo de Acción

Hay receptores de vitamina D en las neuronas y en las células gliales. Su máxima expresión se localiza en el tálamo, hipotálamo, sustancia negra, núcleos grises subcorticales e hipocampo.



Contribuye a la regulación de la neurotrofina y factores neurotróficos, reduciendo el estrés oxidativo.

Actúa en la diferenciación neural, la regulación de la excitotoxicidad, y la maduración, a través de la operación de control de la síntesis de factores de crecimiento (factor de crecimiento neural y factor de crecimiento derivado de la línea de células gliales), el tráfico de la vía septo-hipocampal, y el control del proceso de síntesis de diferentes neuromoduladores (acetilcolina, dopamina y gamma-aminobutírico).

Actúa como un neuro-esteroide, siendo por tanto necesaria para el desarrollo y funcionamiento normal del cerebro.

Vitamina D y Esclerosis Múltiple (EM)

Estrés oxidativo: Los niveles aumentados de radicales libres de oxígeno (ROS, *reactive oxygen species*) son producto de la activación de macrófagos y microglías; el oligodendrocito es la célula más susceptible a daño por ROS.

Se han observado niveles aumentados de nitratos y nitritos en el SNC en la fase remitente de la EM. Por otro lado, se reportan los efectos benéficos del óxido nítrico (ON), ya que induce la proliferación de células T.

Sin embargo, diversos autores mencionan que contribuye a la patogénesis de la enfermedad al bloquear la conducción axonal, favorecer la degeneración y la formación de lesiones o placas desmielinizantes. Los radicales superóxido están involucrados en la lipoperoxidación que afecta a los lípidos y proteínas de la mielina. La interacción del ON y superóxido forman peroxinitritos en respuesta a citocinas activadas por las microglías, lo que disminuye la respuesta de la célula T y del ON, además de la hiperactividad de la neurona por transmisión del glutamato al producir peroxinitritos. El peroxinitrito desempeña un papel importante en la patogenia de la EM al inducir la liberación de metaloproteinasas de la matriz (MMP).

Patologías donde se pudo demostrar una relación entre el nivel bajo de la Vitamina D y el aumento del riesgo:

Estudios en Neurología con Vitamina D (La mayoría para MS y Demencia)

- 1. Alzheimer: actúa sobre la regulación de la homeostasis del calcio, la eliminación del péptido β -amiloide, los efectos antioxidantes y antiinflamatorios, y la posible protección contra los mecanismos neurodegenerativos asociados con la enfermedad y una cognición más pobre, específicamente con respecto a la disfunción ejecutiva. Previenen la producción de amiloide y al mismo tiempo aumenta su eliminación del cerebro.
- 2. Parkinson: deficiencia del control en el proceso de síntesis de neuromoduladores e incremento del stress oxidativo.
- 3. Demencia Senil: incremento del stress oxidativo, provocando neurotoxicidad.
- 4. Deterioro cognitivo leve: niveles bajos deterioran el nivel cognitivo, así como incrementan el riesgo de demencia.
- 5. Demencia vascular: similar al mecanismo en la Senil
- 6. Esclerosis lateral amiotrófica: la vitamina D y sus receptores están involucrados en los mecanismos neurodegenerativos por incremento del stress oxidativo.
- 7. Trastornos del espectro autista (TEA): no especificado hasta la fecha.
- 8. Esquizofrenia: no especificado hasta la fecha.

Dosis estándar recomendada en Neurología: 2.000/4.000 UI/DIA
Rango Laboratorial aceptado: 40 - 60 mg/ml.
Esquema propuesto de control: dosaje al inicio y controles anuales, con
suspensión al normalizarse los valores.

Estudios llevados a
cabo en Neurología
con Vit. D(La mayoría
para MS y Demencia)

Estudio multicentrico
BENEFIT

Estudio Finlandes
Ascherio

Estudio Multicentrico
SOLAR

Estudio Multicentrico
CHOLINE

Estudio de Consenso
de Paisés Bajos:Dr.
Joost Smolders, de
Canisius-Wilhelmina
Hospital

Estudio Multicentrico
del Johns Hopkins
Hospital,- Maryland,
Estados Unidos-Dra.
Ellen Mowry

El Estudio Kaiser
Permanent de South
California University

El estudio
Multicentrico EPIC

La revisión de
Annweiler realizado
en 2016 en Francia

El estudio de Dursun
E et al realizado en
2019 en Turquía

El estudio de Bivona
G et al realizado en
2019 en Italia

El estudio de
Mpandzou G et al
realizado en 2016 en
Marruecos

La revisión de Moretti
R et al realizado en
2018 en Italia

La revisión de Di
Somma C et al
realizado en 2017 en
Italia

Referencias Bibliográficas Básicas

- LeBoff MS, Kohlmeier L, Hurwitz S, Franklin J, Wright J, Glowacki J. Occult vitamin D deficiency in postmenopausal US women with acute hip fracture. JAMA 1999;281:1505-11.
- Cauley JA, Lacroix AZ, Wu L, et al. Serum 25-hydroxyvitamin D concentrations and risk for hip fractures. Ann Intern Med 2008;149:242-50.
- Orwoll E, Nielson CM, Marshall LM, et al. Vitamin D deficiency in older men. J Clin Endocrinol Metab 2009;94:1214- 22.
- Holick MF, Binkley NC, Bischoff, Ferrari HA, et al. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. J Clin Endocrinol Metab 2011; 96:1911-30.
- Manson JE, Bassuk SS, Buring JE; VITAL Research Group. 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.
- LeBoff MS, Chou SH, Ratliff KA, et al. Supplemental vitamin D and incident fractures in midlife and older adults. N Engl J Med 2022;387:299-309.
- Williams A, Zhao S, Brock G, Kline D et al. Vitamin D, parathyroid hormone, glucose metabolism and incident diabetes in the multiethnic study of atherosclerosis. BMJ Open Diab Res Care 2022;10:e002931doi:10.1136/bmjdr-2022-002931