

Vitamina D; su relación con la obesidad y la enfermedad cardiovascular.

Vitamin D and its relationship to obesity and cardiovascular disease

¹Teresa Herrera

¹Licenciada en Nutrición y Dietética. Instituto de Investigación para el Desarrollo de la Nutriología.
Email: teresa.herrera@iidenut.com

Capacidades adquiridas: Al finalizar el artículo, los lectores podrán:

- a. Describir las características bioquímicas de la Vitamina D.
- b. Describir la relación entre Vitamina D, Obesidad y Enfermedad Cardiovascular.
- c. Fundamentar la importancia de cubrir el requerimiento de Vitamina D.

Resumen

El rol de la vitamina D en el control de los niveles de calcio plasmático ha sido ampliamente reconocido a lo largo del tiempo. Aunque originariamente fue calificada por error como vitamina, hoy se le reconoce como una hormona. Recientemente se ha sugerido además que la deficiencia de la vitamina D juega un papel importante en la génesis del riesgo coronario y de las enfermedades cardiovasculares, debido a que se ha observado una relación inversa entre los factores de riesgo cardiovascular (hipertensión, diabetes, hipertrigliceridemia y obesidad) y la concentración sérica de la misma. Estudios realizados en humanos sugieren que la deficiencia de vitamina D y/o el incremento de la parathormona estarían asociados con incremento de la presión arterial y la contractibilidad miocárdica; hipertrofia, apoptosis y fibrosis del ventrículo izquierdo; calcificación de las válvulas cardíacas, el anillo mitral y el miocardio, resistencia a la insulina y otras patologías asociadas.

Palabras clave: *Vitamina D, colecalciferol, calcitriol, obesidad, Parathormona, Síndrome metabólico, dislipidemia, lipoproteína, HTA, insuficiencia cardíaca.*

Summary

The role of vitamin D in the control of plasma calcium levels has been well recognized over time. Although originally was described in error as a vitamin, it is now recognized as a hormone. Recently it has also been suggested that vitamin D deficiency plays an important role in the genesis of coronary risk and cardiovascular disease, because there has been an inverse relationship between cardiovascular risk factors (hypertension, diabetes, hypertriglyceridemia and obesity) and serum of the same. Human studies suggest that deficiency of vitamin D and / or increased parathyroid hormone would be associated with increased blood pressure and myocardial contractility, hypertrophy, apoptosis and left ventricular fibrosis, calcification of heart valves, the mitral annulus and the myocardium, insulin resistance and more illness.

Key words: *Vitamin D, cholecalciferol, obesity, parathormone, metabolic syndrome, dyslipidemia, lipoprotein, hypertension, heart failure.*

1. Introducción

El proceso de identificación de la vitamina D comprendió un periodo de aproximadamente 6 años que transcurrieron entre 1930 y 1936, cuando Adolf Windaus un profesor de química de la universidad alemana de Gottingen logra en un primer momento identificar la estructura química de la molécula y luego obtenerla cristalizada irradiando 7-deshidrocolesterol. Erróneamente, la vitamina D fue catalogada como vitamina, por una descripción que hiciera Edgard Mellanby en 1921, a partir de una serie de estudios con perros criados en encierro que pudieron recuperarse de raquitismo con una dieta rica en grasa. En la actualidad, es ampliamente aceptado que la forma biológicamente activa de la vitamina D es una hormona esteroidea (1).

El paso a la modernidad en el conocimiento sobre la vitamina D se inició entre 1965 y 1970 con el descubrimiento y la caracterización del calcitriol (1,25(OH)₂D₃) y su receptor nuclear para Vitamina D (VDRn, por sus siglas en inglés de Vitamin D receptor nuclear). Además de su rol sobresaliente como regulador de la homeostasis cálcica, recientemente varios trabajos han sugerido su participación en tejidos diana que no están relacionados con el metabolismo mineral como es la diferenciación y proliferación de las células del tejido hematopoyético, queratinocitos, células cancerosas y su participación en la secreción de hormona paratiroidea e insulina.

La participación de la vitamina D en relación con la Obesidad también es motivo de investigación debido a que se ha relacionado a la obesidad y la resistencia a la insulina con niveles bajos tanto de 1,25-dihidroxi-vitamina D como de la Parathormona, pues se ha observado que las vitaminas liposolubles en general tienden a encontrarse bajas en los pacientes con elevada grasa corporal (2). También existe evidencia científica realizada en modelos humanos donde se ha demostrado que la vitamina D es

fundamental para la síntesis y secreción normal de insulina, y que los niveles adecuados de vitamina D mejoran la sensibilidad a la misma (3, 4, 5).

Estudios previos hablan de una relación entre aporte adecuado de calcio y una tasa de reducción de peso más sostenida y armónica, lo cual puesto en contexto, significaría que la suplementación de vitamina D y calcio, por lo menos para cubrir los requerimientos diarios, podrían contribuir positivamente en una reducción de peso, lo cual podría abrir una ventana adicional al tratamiento de la obesidad puesto que la dietas de reducción de peso llevan tarde o temprano a un aporte marginal tanto de calcio como de la vitamina D per se.

Según un estudio realizado en 15 088 personas en el contexto de la Tercera Prueba Nacional de Salud y Nutrición de los Estados Unidos de Norteamérica (Third National Health and Nutrition Examination Survey), se ha sugerido además que la deficiencia de la vitamina D juega un papel importante en la génesis del riesgo coronario y de las enfermedades cardiovasculares, debido a que se ha observado una relación inversa entre los factores de riesgo cardiovascular (hipertensión, diabetes, hipertrigliceridemia y besidad) y la concentración sérica de 25(OH)D (6).

2. Metabolismo de la vitamina D

“Vitamina D” es un término genérico que define a una molécula con la estructura general de los anillos A, B (roto en el enlace carbono-carbono 9, 10), C y D; la cual tiene como compuesto madre al colesterol (figura 1). Es una vitamina soluble en grasa, por lo que el cuerpo puede tener reservas de la misma. Bioquímicamente se han identificado a más de 37 metabolitos de vitamina D; no obstante, su principal forma circulante es el colecalciferol 25(OH)D₃ que es utilizado en la suplementación de alimentos y el calcitriol 1,25(OH)₂D₃ que es su forma activa (7).

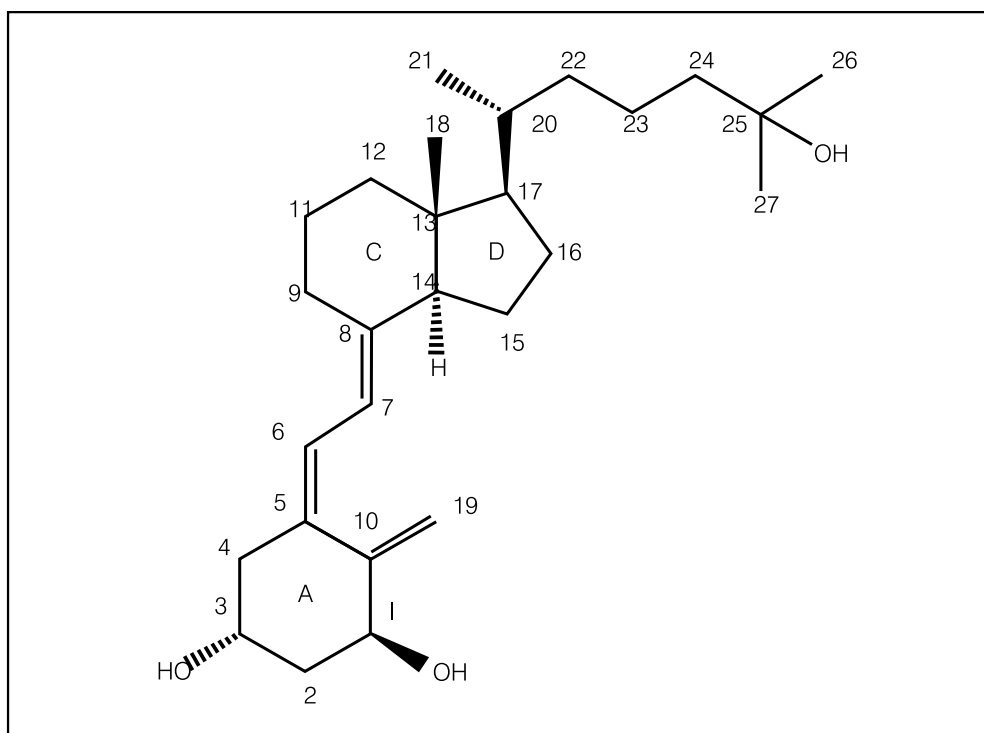


Figura 1. Estructura química de la vitamina D. Se puede observar la fractura en el enlace carbono-carbono 9, 10

En primer lugar es importante considerar cuáles son las fuentes de vitamina D que tenemos a nuestro alcance: i) la vitamina D3 proveniente de los alimentos de origen animal; ii) la vitamina D2 o ergosterol proveniente de los alimentos de origen vegetal; iii) la vitamina D3 proveniente de la piel, formada a partir de su precursor 7-dehidrocolesterol, por su contacto con los rayos ultravioleta; y iv) la vitamina D consumida como suplemento. Cuando cualquiera de las tres formas descritas llega al plasma, es captada por una *Proteína fijadora de vitamina D*, que se encarga de llevarlas hacia el hígado (figura 2) donde son transformadas bioquímicamente a colecalfiferol.

El metabolismo de la Vitamina D empieza en la piel, aquí se forma 7-dehidrocolesterol (un intermediario en la síntesis del colesterol que se acumula en ella), este sustrato sufre una reacción enzimática cuando se expone a la luz ultravioleta, con la que se obtiene pre-vitamina D (8). Esta molécula alcanza al hígado donde es convertida, por acción de la enzima 25 hidroxilasa D_3 en 25 (OH) D_3 o también llamada

colecalfiferol que es la forma circulante más importante de esta vitamina y a la vez, su mayor forma de almacén.

Frente a la necesidad motivada básicamente por la disminución de los niveles de calcio plasmático, el colecalfiferol es transportado hacia el riñón donde es activado por acción de la enzima 1α hidroxilasa D_3 , que lo convierte en $1,25(OH)_2 D_3$ o también llamado calcitriol que es la forma activa de la vitamina y la hormona propiamente dicha (9).

Ahora bien, la hormona paratiroidea secretada por las glándulas paratiroideas, cumple un papel fundamental en el control de la activación de la vitamina D; cuando los niveles de calcio sérico disminuyen, las glándulas paratiroideas secretan paratohormona que a nivel del hueso estimula la resorción ósea (es decir, estimula la liberación de calcio desde el hueso) y a nivel renal, estimula la producción de la enzima 1α hidroxilasa D_3 que es la responsable de convertir el colecalfiferol en calcitriol.

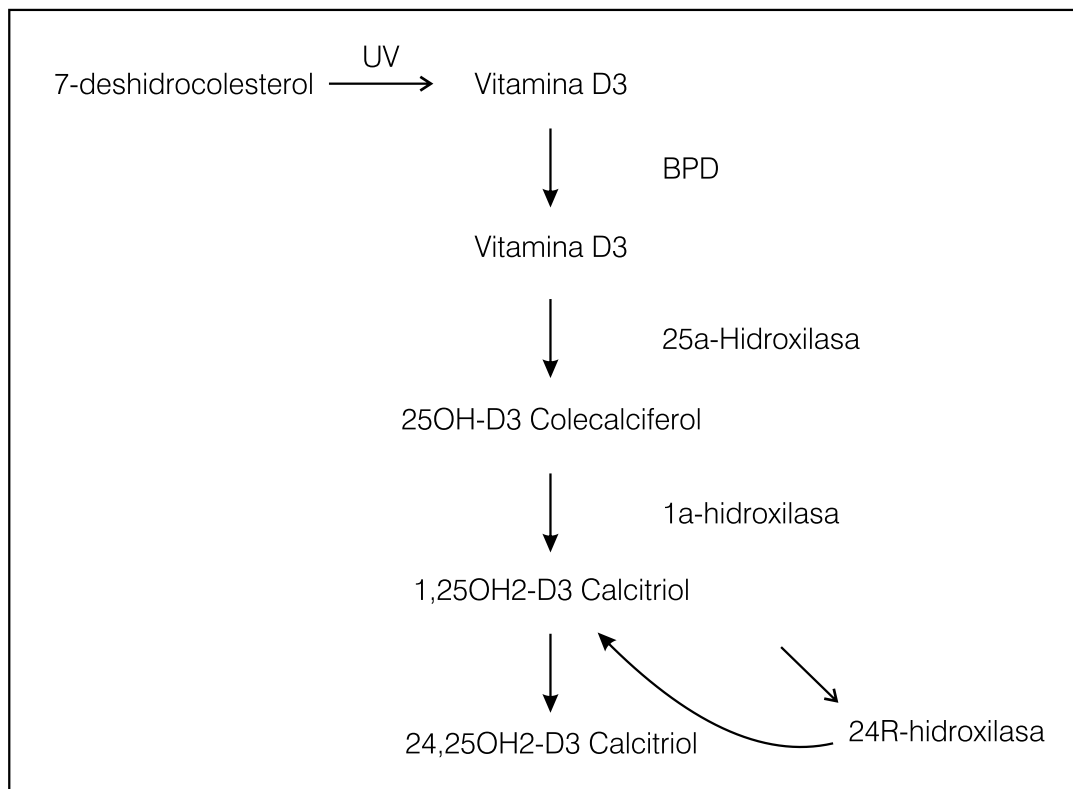


Figura 2. Resumen del sistema endocrino de la vitamina D.
 UV: ultravioleta; BPD: Binding protein D o proteína ligadora de vitamina D.

Conviene hacer algunas precisiones: i) tanto la 25 hidroxilasa D3 como la 1 α hidroxilasa D3, como la 24R hidroxilasa son enzimas de la familia del citocromo p450; ii) la regulación de los niveles circulantes de calcitriol depende de la regulación positiva que tanto la actividad de la Parathormona como las concentraciones séricas calcio y fosfatos ejercen sobre la activación de la 1 α hidroxilasa D3 renal, así como también, el hecho que las concentraciones elevadas de calcitriol elevan los niveles de la enzima 24R hidroxilasa que lo convierte en un metabolito inactivo, el 24,25(OH)2D3 (10).

3. Funciones de la vitamina D3

La acción biológica de la vitamina D se empezó a comprender mejor entre los años 1965 y 1970 cuando se descubre el receptor nuclear de la vitamina, VDRn. En líneas generales la principal

acción de la vitamina D es regular el metabolismo de Calcio mediante los siguientes mecanismos: a) estimula la formación de proteínas fijadoras de calcio a nivel intestinal, las calbindinas; b) incrementa la reabsorción renal de calcio; c) junto con la Parathormona y los estrógenos regulan la movilización de calcio desde los huesos (figura 3).

Además de estas funciones, también se ha reconocido la necesidad de una adecuada concentración de vitamina D para el óptimo funcionamiento de diferentes órganos y tejidos del organismo, como el endotelio del sistema cardiovascular (11), los miocitos, los cardiomiocitos, el músculo liso vascular, además de las células pancreáticas beta, las neuronas, las células inmunitarias y los osteoblastos debido a que los receptores de la vitamina D están presentes en una gran cantidad de estas células (12).

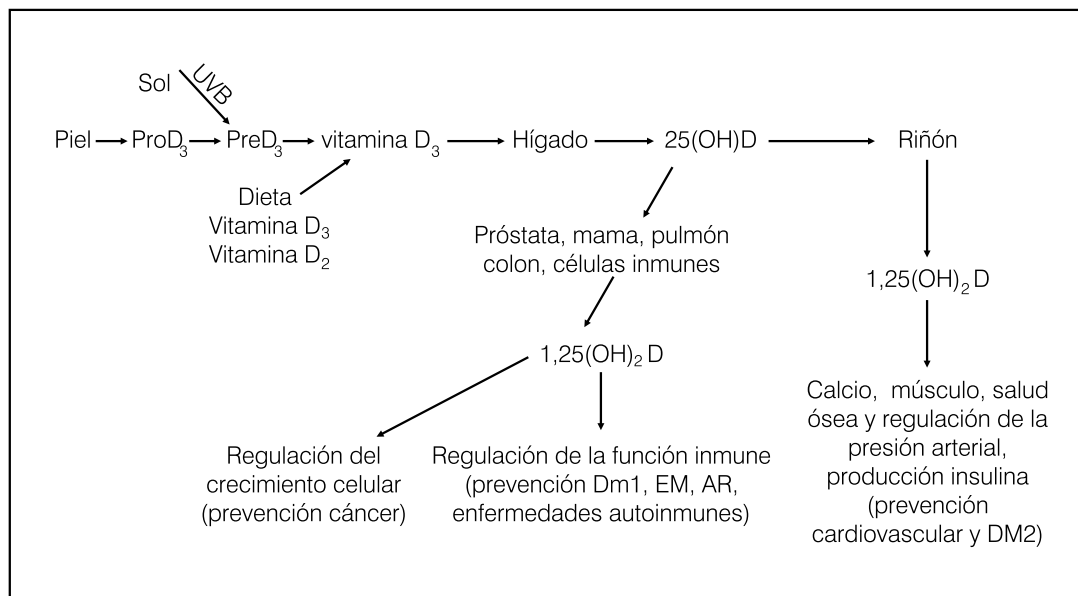


Figura 3. Metabolismo de vitamina D.

1,25-dihidroxitiamina D; AR: artritis reumatoide; DM1: diabetes mellitus 1; DM2: diabetes mellitus 2; EM: esclerosis múltiple; 25 (OH)D: 25-hidroxitiamina D; 1,25(OH)2D; UVB: ultravioleta B.

4. Deficiencia de Vitamina D y su asociación con la obesidad y la enfermedad cardiovascular

Toda vez que la 25(OH)D₃ se puede producir endógenamente a partir de la exposición a la luz solar ha sido difícil determinar un grado de ingesta mínimo que pueda condicionar una deficiencia. Sin embargo, existen algunos factores que pueden interferir con su normal producción, tales como: la estación del año, la latitud geográfica [Nota: mientras más alejada, de la línea ecuatorial se encuentre una persona, el nivel de rayos ultravioleta desciende, por lo tanto la prevalencia de la deficiencia de vitamina D aumenta a medida que nos distanciamos del ecuador], la hora del día [Nota: la mayor proporción de rayos solares caen sobre la tierra entre las 11 am y las 2 pm], la pigmentación de la piel [Nota: la melanina actúa como un bloqueador solar natural, por lo tanto, las personas hiperpigmentadas como las de raza negra deberán exponerse más tiempo al sol que una persona blanca], la edad y el uso de pantallas y filtros solares, entre otras cosas (1).

La deficiencia produce raquitismo en los niños y osteomalacia en los adultos, además de aumentar el riesgo de desarrollar enfermedades cardiovasculares, diabetes tipo 1 y 2, y cáncer especialmente de colon y próstata (13, 14).

Recientemente se ha sugerido que una disminución en el nivel plasmático de vitamina D estaría asociado con el incremento en el riesgo de padecer síndrome metabólico; no obstante, los mecanismos fisiopatológicos no están adecuadamente delineados. Los estudios han encontrado asociación entre la disminución del 25 (OH)D₃, el incremento de la hormona paratiroidea y el incremento en la resistencia a la insulina, evento que está directamente relacionado con la aparición del síndrome metabólico (15, 16, 17, 18). Reis et al desarrollaron un estudio para determinar la asociación entre niveles plasmáticos de vitamina D, hormona paratiroidea y síndrome metabólico. Su muestra estuvo integrada por 834 hombres y 820 mujeres mayores de 20 años de distintas razas, fumadores y no fumadores. Se valoró la edad, el sexo, la actividad física, la dieta y el empleo de

suplementos. Los resultados mostraron una relación inversa entre los niveles de 25(OH)D3 y el síndrome metabólico que no pudo ser explicada por otros factores; mientras que por otro lado se encontró una relación positiva entre los niveles de Parathormona y el síndrome metabólico, aunque sólo entre los hombres mayores de 50 años.

El incremento de la Parathormona estimula la hidroxilación del colecalciferol en el riñón hasta calcitriol el cual estimularía el ingreso de calcio a los adipositos donde contribuiría a incrementar la lipogénesis.

En este contexto podemos ensayar algunas hipótesis que explicarían el déficit de vitamina D en individuos obesos: 1) la vitamina D es almacenada en grandes cantidades en el tejido adiposo debido a que se trata de una vitamina liposoluble y esto puede limitar su biodisponibilidad al reducir la entrada a la circulación; (19, 20) y en consecuencia los exámenes arrojarían bajos contenidos corporales de ésta o 2) porque los individuos

con obesidad tienen una movilidad muy limitada y por lo tanto reciben menos exposición solar. (21). La pregunta entonces sería, el sobrepeso es la causa del déficit de vitamina D o el déficit de vitamina D es la causa del sobrepeso.

Los estudios todavía no han sido categóricos en señalar si existe relación o no en la génesis de la obesidad; sea como fuere, la obesidad por deficiencia o no de vitamina D, trae complicaciones que pueden ser endocrinometabólicas, cardiovasculares, respiratorias, dermatológicas, psicológicas, etc.

En lo referente a las complicaciones cardiovasculares (figura 4), la vitamina D juega un rol preponderante debido a que existe un receptor de vitamina D en muchos de los tejidos del sistema cardiovascular, como el endotelio, el músculo liso vascular y el miocardio (22). Además, tanto las células endoteliales como las células musculares lisas tienen la capacidad de convertir la 25(OH)D en 1,25(OH)2D5 (23).

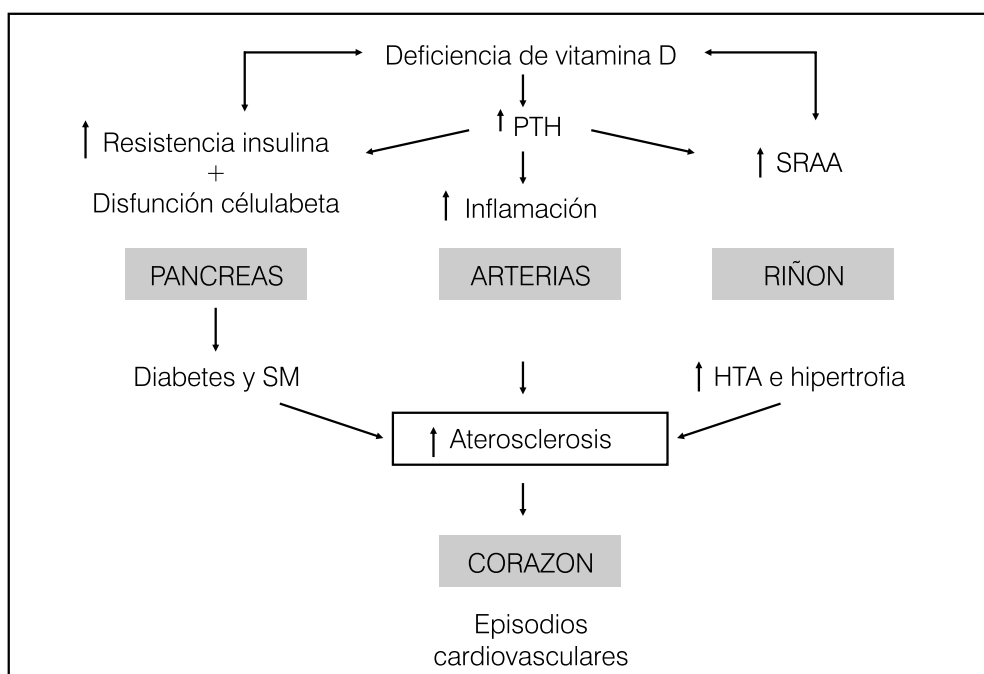


Figura 4. Deficiencia de vitamina D: posibles mecanismos del aumento de riesgo cardiovascular. HTA: hipertensión arterial; PTH: hormona paratiroidea; SM: síndrome metabólico. SRAA: sistema renina-angiotensina -aldosterona.

En un estudio que se realizó durante 5,4 años (Framingham Off spring Study en prevención primaria) y donde participaron 1739 personas entre hombres y mujeres se señaló una correlación directa entre la deficiencia de vitamina D y la aparición de episodios cardiovasculares graves. Se determinó la concentración de colecalciferol al momento de la inclusión y como resultado se detectaron más eventos cardiovasculares en las personas que tenían hipoavitaminosis D.

Los estudios realizados en humanos indican que la 1,25(OH)₂D inhibe la síntesis de renina, resultando en una disminución de la presión arterial (24). El aumento de la PTH se asocia a un incremento de la presión arterial y de la contractilidad miocárdica, lo que puede conducir a la hipertrofia, la apoptosis y la fibrosis del ventrículo izquierdo y de la célula vascular muscular lisa. La deficiencia de vitamina D y/o la PTH elevada también predispone a la calcificación de las válvulas cardíacas, el anillo mitral y el miocardio, sobre todo en los pacientes con insuficiencia renal crónica moderada a severa.

El aumento en los niveles de hormona paratiroidea (PTH), disminución de la vitamina D, hiperfosfatemia y el uso agresivo de suplementos de análogos de la vitamina D son importantes en la patogénesis y mantenimiento de la enfermedad cardiovascular. La PTH y la vitamina D aumentan la concentración de calcio en el músculo vascular liso y miocardiocitos, alteran el metabolismo oxidativo del miocardio y afectan a la presión arterial y la contractilidad cardíaca, permitiendo que el corazón sea más susceptible a la isquemia. El déficit de vitamina D puede producir proliferación y crecimiento de las células vasculares del músculo liso y calcificaciones coronarias. Además el hiperparatiroidismo y la deficiencia de vitamina D se asocian con aumento de masa cardíaca y calcificación valvular.

La relación entre la deficiencia de vitamina D y la frecuencia y severidad de las complicaciones cardiovasculares han sido analizadas en varios estudios demostrando que los pacientes con estas complicaciones tienen bajas concentraciones de vitamina D.

Factores de riesgo para la deficiencia de vitamina D:

- Edad
- Hiperpigmentación cutánea
- Internamiento en instituciones
- Latitud elevada
- Temporada invernal
- Estrategias de protección solar
- Polución atmosférica
- Tabaquismo
- Obesidad
- Malabsorción
- Nefropatía
- Hepatopatía
- Fármacos: antiepilépticos, glucocorticoides, anti rechazo y
- Antirretrovirales

5. Fuentes

La vitamina D₂, calciferol y su provitamina, el ergosterol, se encuentra tanto en alimentos de origen vegetal como animal. La vitamina D₃, colecalciferol se halla en los alimentos. Hígado de bacalao, atún, etc, y se forma en el organismo al transformar la provitamina D- 7 dehidrotocoferol de la piel por la acción fotoquímica de la luz. Existe evidencia que en muchas latitudes la sola exposición al sol no garantiza que la persona adquiera los niveles adecuados de la vitamina.

A nivel comercial las presentaciones de vitamina D incluyen al colecalciferol acompañado o no de calcio, de venta libre y al calcitriol solo, que se emplea sólo bajo prescripción médica por tratarse de vitamina D activa.

Nota.

1 UI de vitamina D₃ equivale a 0.025µg

1 µg de vitamina D₃ equivale a 40 UI de vitamina D₃

Un factor de protección solar de 15* bloquea aproximadamente el 99% de la producción cutánea de vitamina D.

Recibido el 10 de Enero del 2012
Aceptado para Publicación el 15 de Marzo del 2012

Referencias bibliográfica

1. Norman A. Vitamina D. En Bowman B, Rusell R, ed. Conocimientos actuales sobre Nutrición. 8ª edición. Washington: OPS e Instituto Internacional de Ciencias de la Vida. 2003
2. Parikh SJ, Edelman M, Uwaifo GI, Freedman RJ, Semega-Janneh M, Reynolds J et al. The relationship between obesity and serum 1,25-dihydroxy vitamin D concentrations in healthy adults. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89:1196-9.
3. Johnson JA, Grande JP, Roche PC, Kumar R. Immunohistochemical localization of the 1,25(OH)2D3 receptor and calbindin D28K in human and rat pancreas. *Am J Physiol* 1994; 267: E356-60.
4. Chiu K, Chu A, Go V, Saad M. Hypovitaminosis D is associated with insulin resistance and beta cell dysfunction. *Am J Clin Nutr* 2004; 79: 820-5.
5. Ayesha I, Bala T, Reddy C, Raghuramulu N. Vitamin D deficiency reduces insulin secretion and turnover in rats. *Diabetes Nutr Metab* 2001; 14: 78-84.
6. Martins D, Wolf M, Pan D, Zadshir A, Tareen N, Thadhani R, et al. Prevalence of cardiovascular risk factors and the serum levels of 25-hydroxy vitamin D in the United States: Data from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Arch Intern Med*. 2007;167:1159-65.
7. Cruz R. Fundamento de la Nutriología Pediátrica. Primera Edición. Lima : IIDENUT. 2010.
8. Murray R, Granner D, Rodwell V. Bioquímica de Harper. 27a Edición. México DF: El Moderno. 2007
9. Ganong W. Fisiología Médica. 22 Edición. México DF: El Moderno. 2006.
10. Cruz R. Fundamento de la Nutrioterapia. Primera Edición. Lima. 2007.
11. Zittermann A. Vitamin D and disease prevention with special reference to cardiovascular disease. *Prog Biophys Mol Biol*. 2006;92:39-48
12. Holick MF. Vitamin D deficiency. *NEngl J Med*. 2007;357:266-81.
13. Alpert PT, Shaikh U. The effects of vitamin D deficiency and insufficiency on the endocrine and paracrine systems. *Biol Res Nurs*. 2007 Oct;9(2):117-29.
14. Bandeira F, Griz L, Dreyer P, Eufrazino C, Bandeira C, Freese E. Vitamin D deficiency: A global perspective. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2006 Aug;50(4):640-6.

16. Scragg R, Sowers M, Bell C. Serum 25-hydroxyvitamin D, diabetes, and ethnicity in the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Diabetes Care* 2004; 27: 2813-2818.
17. Liu E, Meigs J, Pittas A, McKeown N, Economos C, Booth S, Jacques P. Plasma 25-hydroxyvitamin D is associated with markers of the insulin resistant phenotype in nondiabetic adults. *J Nutr* 2009; 139: 329-334.
18. Zhao G, Ford E, Li C. Associations of serum concentrations of 25- y droxyvitamin D and parathyroid hormone with surrogate markers of insulin resistance among U.S. Adults Without Physician-Diagnosed Diabetes: NHANES, 2003- 2006. *Diabetes Care* 2010; 33: 344-347.
19. Bolland M, Grey A, Ames R, Mason B, Horne A, Gamble G, Reid R. The effects of seasonal variation of 25-hydroxyvitamin D and fat mass on a diagnosis of vitamin D sufficiency. *Am J Clin Nutr* 2007; 86: 959-964.
20. Reis J, von Mhlen D, Kritz-Silverstein D, Wingard D, Barrett E. Vitamin D, parathyroid hormone levels and the prevalence of metabolic syndrome in community-dwelling older adults. *Diabetes Care* 2007; 30: 1549-1555.
21. Cheng S, Massaro J, Fox C, Larson M, Keyes M, McCabe E, Robins S, O'Donnell C, Hoffmann U, Jacques P, Booth S, Vasan R, Wolf M, Wang T. Adiposity cardiometabolic risk, and vitamin D status: The Framingham Heart Study. *Diabetes* 2010; 59: 242-248.
22. Zittermann A. Vitamin D and disease prevention with special reference to cardiovascular disease. *Prog Biophys Mol Biol*. 2006; 92:39-48.
23. Zehnder D, Bland R, Chana RS, Wheeler DC, Howie AJ, Williams MC, et al. Synthesis of 1,25-dihydroxyvitamin D(3) by human endothelial cells is regulated by inflammatory cytokines: A novel autocrine determinant of vascular cell adhesion. *J Am Soc Nephrol*. 2002; 13:621-9.
24. Krause R, Buhning M, Hopfenmuller W, Holick MF, Sharma AM. Ultraviolet B and blood pressure. *Lancet*. 1998;352:709-10.