

## PARA PUBLICACIÓN INMEDIATA

Servicio de Noticias de Medicina Ortomolecular, 17 de Enero, 2020

### Principales Avances en la Comprensión de la Vitamina D en la Salud Humana en 2019

Por William B. Grant, PhD

(OMNS 17 de enero de 2020) La investigación sobre los efectos de la vitamina D continuó a un ritmo fuerte en 2019 con 4541 publicaciones con vitamina D en el título o resumen en pubmed.gov para 2019, en comparación con menos de 1500 por año antes de 2004. [\[20\]](#) Aquí destaco algunos de los avances importantes en la comprensión de los efectos de la vitamina D en la salud humana en 2019.

El artículo más impactante en 2019 fue VITamin D y Omega-3 Trial (VITAL) ampliamente divulgado en Brigham and Women's Hospital, una filial de la Escuela de Medicina de Harvard. [\[13\]](#) Brevemente, VITAL fue un ensayo clínico para evaluar los efectos de la vitamina D y los ácidos grasos omega-3 sobre el riesgo de cáncer, enfermedades cardiovasculares (ECV) y una serie de otros resultados de salud. Se inscribieron más de 25.000 participantes, incluidos más de 5000 negros. La mitad fueron seleccionados al azar para tomar 2000 UI / d de vitamina D3 y la otra mitad para tomar un gramo de ácido graso marino omega-3, y los demás para tomar placebos. Los participantes masculinos tenían 50 años o más, las mujeres tenían 55 años o más. A los participantes se les permitió tomar hasta 600 UI / d de vitamina D3 (800 UI / d si eran mayores de 70 años). El ensayo duró una mediana de 5,3 años. Las concentraciones basales medias de 25-hidroxivitamina D [25 (OH) D] para aquellos que proporcionaron valores fueron superiores a 30 ng / ml (75 nmol / l). El artículo se publicó en el New England Journal of Medicine, que exigía que solo se pudiera presentar en resumen el resultado principal de cada suplemento. Para todo el grupo, ni la vitamina D3 ni los ácidos grasos omega-3 redujeron el riesgo de cáncer o ECV. Sin embargo, en los análisis secundarios, la suplementación con vitamina D3 redujo el riesgo de incidencia general de cáncer para aquellos con un IMC <25 kg / m y para los negros, así como las tasas generales de mortalidad por cáncer para todo el grupo después del primer y segundo año. [\[7\]](#) Desafortunadamente, casi toda la cobertura de prensa ignoró los hallazgos secundarios; Se incluyó un metanálisis de 21 ensayos clínicos aleatorizados (incluidos 83,291 pacientes, de los cuales 41,669 recibieron vitamina D y 41,622 recibieron placebos), y no encontró ningún efecto de la suplementación con vitamina D sobre los eventos adversos graves de ECV o la mortalidad por todas las causas. [\[3\]](#) Sin embargo, pocos participantes en los ensayos tenían concentraciones de 25 (OH) D por debajo de 10 ng / ml, y es posible que la suplementación con vitamina D de la deficiencia podría haber reducido el riesgo de eventos de ECV.

Un artículo reciente revisó los posibles efectos beneficiosos de la vitamina D sobre la enfermedad de las arterias coronarias. [\[12\]](#) Un artículo reciente revisó los

posibles efectos beneficiosos de la vitamina D sobre la enfermedad de las arterias coronarias.

Se publicó una revisión exhaustiva del papel de la vitamina D y la formación de enfermedad arterial periférica (EAP). [11] Los temas discutidos incluyen: aneurisma de la aorta abdominal (patológicamente caracterizado por la degeneración progresiva de la estructura de la pared arterial por inflamación crónica y remodelación de la matriz extracelular que conduce a una dilatación irreversible y eventual ruptura que resulta en la muerte); Estado de vitamina D y mecanismos relevantes en la formación de PAD: niveles insuficientes de vitamina D pueden afectar la vasculatura a través del mecanismo clásico de promover cambios en el metabolismo de calcio-fosfato, o mediante efectos sobre el sistema renina-angiotensina-aldosterona y la regulación de la concentración de óxido nítrico. ; aterosclerosis, inflamación, rigidez y calcificación arterial y angiogénesis; vitamina D y el genoma; vitamina D y epigenoma; modificaciones de histonas; y metilación del ADN. Si bien el autor concluye que el papel de la vitamina D en la formación de la EAP no se comprende completamente, el artículo proporciona una discusión de libro de texto sobre lo que se conoce y una visión optimista general de que su papel eventualmente se entenderá.

Un estudio observacional realizado con 135 pacientes con insuficiencia cardíaca crónica (ICC) en China encontró que las concentraciones de 25 (OH) D eran significativamente más bajas en pacientes con ICC (11 ng / ml frente a 21 ng / ml). [8] Sin embargo, las concentraciones más bajas para las personas con ICC podrían deberse a una causalidad inversa, es decir, causada por tener ICC. Sin embargo, el estudio también encontró que el alelo heterocigótico y menor para los polimorfismos FokI y TaqI eran significativamente más altos en pacientes con insuficiencia cardíaca en comparación con los controles sanos. Dado que esto se basó en un pequeño número de pacientes, se justifican más estudios.

El segundo ensayo clínico de vitamina D más importante cuyos resultados se informaron en 2019 fue el estudio de vitamina D y diabetes tipo 2 (D2d). [15] Este ensayo reclutó a 2423 participantes con al menos dos criterios glucémicos para la prediabetes y la mitad aleatorizada para tomar 4000 UI / d de vitamina D3 mientras que la otra mitad tomó placebos. Durante un período de seguimiento medio de 2,5 años, 293 participantes en el grupo de tratamiento desarrollaron diabetes, en comparación con 323 en el grupo de placebo. Hubo una reducción no significativa del 12% en el grupo de tratamiento. Una vez más, este fue el único resultado dado en abstracto. Sin embargo, los análisis secundarios encontraron reducciones significativas del tratamiento con vitamina D para varios grupos, incluidos aquellos con un IMC <30 kg / m<sup>2</sup>, los que no tomaban suplementos de calcio, los hombres, las edades > 60,9 años y los no hispanos. [7] Algunos de estos hallazgos secundarios podrían haberse esperado, mientras que otros pueden formar la base para futuras investigaciones.

Se informó un análisis agrupado de datos a nivel de participante de 17 cohortes, que comprende 5706 participantes de casos de cáncer colorectal y 7107

participantes de control con un amplio rango de concentraciones de 25 (OH) D circulante. [14] Aquellos con 25 (OH) D <12 ng / ml tenían un 31% más de riesgo de cáncer colorectal que aquellos con 25 (OH) D entre 30 y 38 ng / ml. Curiosamente, por cada aumento de 10 ng / ml en la concentración de 25 (OH) D, el riesgo se redujo en un 19% para las mujeres, pero solo un 7% para los hombres.

Dos artículos reforzaron el apoyo a la vitamina D para reducir el riesgo de demencia y enfermedad de Alzheimer (EA). Un artículo era un metanálisis de siete estudios de cohortes prospectivos y un estudio de cohortes retrospectivo (n total = 28.354) que incluían 1953 casos de demencia y 1607 casos de EA. [9] "Los HR combinados de la demencia y la EA fueron 1,09 (IC del 95%: 0,95, 1,24) y 1,19 (IC del 95%: 0,96, 1,41) para la insuficiencia de vitamina D (10-20 ng / ml) y 1,33 (95% CI: 1,08, 1,58) y 1,31 (95% CI: 0,98, 1,65) para deficiencia (<10 ng / ml), respectivamente. El menor riesgo de demencia se observó con 25 (OH) D sérica de ~ 25 ng / ml , mientras que el riesgo de EA disminuyó continuamente junto con los aumentos de la 25 (OH) D sérica hasta ~ 35 ng / ml ". El otro artículo informó los resultados de un estudio de aleatorización mendeliana de concentraciones de 25 (OH) D determinadas genéticamente de un estudio de asociación de todo el genoma de vitamina D (GWAS) a gran escala con datos asociados sobre la EA. [19] Un conjunto de datos, el conjunto de datos AD GWAS incluyó 21,982 casos de EA y 41,944 controles cognitivamente normales. Los seis genes considerados en este conjunto se asociaron con una reducción significativa del 38% en el riesgo de EA. El otro conjunto de datos, Biobank UK, con 314 278 participantes, basó los hallazgos en la EA de los padres y encontró una reducción no significativa del 12% en el riesgo de EA.

La enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), que incluye enfisema, es una enfermedad importante, especialmente entre los fumadores. Se estima que más de 16 millones en los EE. UU. Tienen EPOC. Un meta análisis reciente encontró que la suplementación con vitamina D redujo la tasa general de exacerbaciones moderadas / graves de la EPOC para aquellos con concentraciones iniciales de 25 (OH) D por debajo de 10 ng / ml, pero no las redujo para los participantes con valores iniciales más altos de 25 (OH) D Concentraciones D. [10]

Existe un interés continuo en la importancia de la vitamina D durante el embarazo. Un metanálisis de 54 estudios observacionales encontró que las madres con DVD (<12 ng / ml) tenían descendencia con menor peso al nacer [diferencia de medias (DM) -88 g; IC del 95%: -120, -56 g], circunferencia de la cabeza (DM -0,19 cm; IC del 95%: -0,32, -0,06 cm) y un mayor riesgo de lactantes pequeños para la edad gestacional (PEG) y parto prematuro (PTB) (OR 1,59; IC del 95%: 1,24; 2,03) en comparación con las madres con concentraciones = 12 ng / ml. [18]) La insuficiencia de vitamina D (<20 ng / ml) se asoció con un mayor riesgo de PEG y PTB (OR 1,43; IC del 95%: 1,08; 1,91 y OR 1,28; IC del 95%: 1,08; 1,52, respectivamente). No se encontró que las concentraciones de 25 (OH) D = 30 ng / ml estuvieran asociadas con el peso al nacer, PEG o PTB. Los hijos de madres

con insuficiencia de vitamina D tuvieron puntuaciones más bajas en mentales (DM -1,1 puntos; IC del 95%: -1,8; -0,4 cm).

Un segundo artículo informó una revisión y un metanálisis de las concentraciones de 25 (OH) D en la sangre materna durante el embarazo o en la sangre del recién nacido al nacer y los resultados del desarrollo neurológico. [6] "Al comparar la categoría más alta con la más baja de niveles de 25 (OH) D prenatal, los coeficientes beta combinados fueron 0,95 (IC del 95%: -0,03; 1,93; p = 0,05) para la cognición y 0,88 (IC del 95% - 0,18, 1,93; p = 0,10) para el desarrollo psicomotor. El riesgo relativo agrupado de [trastorno por déficit de atención con hiperactividad] TDAH fue 0,72 (IC del 95%, 0,59, 0,89; p = 0,002), y la razón de posibilidades agrupada para los rasgos relacionados con el autismo fue de 0,42 (IC del 95%, 0,25, 0,71; p = 0,001). Hubo poca evidencia de los efectos protectores de un alto contenido de 25 (OH) D prenatal para el desarrollo del lenguaje y las dificultades de conducta". Un estudio de casos y controles realizado en Finlandia que incluyó 1067 casos de TDAH encontró que la concentración de 25 (OH) D materna más baja frente a la más alta se asoció con un aumento significativo del 53% en el riesgo de TDAH. [17]

Otro artículo revisó la evidencia sobre el papel de la vitamina D en la enfermedad inflamatoria intestinal. [2] Los autores informaron que "la VD previene el proceso inflamatorio, como interferir negativamente con la liberación de interleucina (IL) -1, IL-6 y el Factor de Necrosis Tumoral- $\alpha$ ; mejorar la función de la barrera epitelial intestinal; disminuir la aparición de apoptosis; estimulando el receptor tipo Toll-4; induciendo la producción de un péptido antimicrobiano en las células de Paneth. Además, la deficiencia de VD está relacionada con la gravedad de los síntomas y aumenta el riesgo de cáncer y cirugía. En conclusión, la VD muestra un papel potencial en el manejo de la EII, la suplementación es económica, segura y conduce a una mejora de la calidad de vida "; en relación con ese hallazgo, un ensayo de suplementación con vitamina D en 20 adultos examinó los efectos sobre microbiota intestinal con 600, 4.000 o 10.000 UI / d de vitamina D<sub>3</sub>. [5] El aumento de 25 (OH) D en suero se asoció con aumentos en bacterias beneficiosas y disminuciones en bacterias patógenas y los aumentos en bacterias asociados con la disminución de la actividad de la enfermedad inflamatoria intestinal observada después La suplementación con vitamina D<sub>3</sub> dependía de la dosis.

Otro ensayo examinó la alteración de la 25 (OH) D dependiente de la dosis en la expresión génica amplia que involucró a 30 participantes. Durante el ensayo de seis meses con 600, 4000 o 10,000 UI / d de vitamina D<sub>3</sub>, hubo una alteración de 25 (OH) D dependiente de la dosis en la expresión génica amplia con 162, 320 y 1289 genes regulados al alza o a la baja en su glóbulos blancos, respectivamente. [16]

Carlberg revisó los diferentes aspectos de cómo la vitamina D interactúa con el genoma humano, centrándose en la epigenómica nutricional en el contexto de las respuestas inmunitarias. [4] La vitamina D puede influir en el epigenoma de

múltiples formas, incluido el aumento de la unión al receptor de la vitamina D, afectando a un grupo de genes diana de la vitamina D y cambiando la modificación de las histonas y la accesibilidad de la cromatina. Por lo tanto, los individuos responden de manera diferente a los aumentos de 25 (OH) D. Como resultado, la respuesta molecular del individuo a la vitamina D requiere una suplementación personalizada con vitamina D3 para obtener beneficios clínicos optimizados en la prevención de la osteoporosis, sarcopenia, enfermedades autoinmunes y diferentes tipos de cáncer.

Si bien muchos asumen que el ergocalciferol (vitamina D2) puede ser equivalente al colecalciferol (vitamina D3) y que la vitamina D2 es una forma de vitamina D que los médicos pueden recetar fácilmente, existe una creciente evidencia de que los efectos sobre la salud de la vitamina D2 pueden ser negativos. Un metanálisis de las tasas de mortalidad resultante de la suplementación con vitamina D encontró que la suplementación con vitamina D3 se asoció con una reducción del 5% [cociente de riesgo = 0,95 (intervalo de confianza (IC) del 95%, 0,90, 1,00)] en la tasa de mortalidad por todas las causas mientras la suplementación con vitamina D2 se asoció con un aumento del 3% en la tasa de mortalidad [índice de riesgo = 1,03 (IC del 95%, 0,98, 1,09)]. [\[21\]](#) La vitamina D<sub>3</sub> en dosis altas está disponible en Internet y en algunas farmacias, y es mucho menos costosa que la vitamina D<sub>2</sub>.

Muchas personas tienen concentraciones bajas de 25 (OH) D. Un artículo presentó un modelo de análisis de reducción de la prevalencia de la deficiencia de vitamina D (VDD) en Inglaterra y Gales basado en la fortificación de la harina de trigo con vitamina D y el suministro de suplementos de vitamina D gratuitos a todos los grupos en riesgo de VDD. La VDD se definió como <12 ng / ml para niños y <20 ng / ml para adultos. [\[1\]](#) La harina de trigo se enriquecería a razón de 400 UI de vitamina D por 100 g de harina. El análisis se realizó por un período de 90 años con una población total de 250 millones, con una adecuada tasa de descuento por costos y beneficios. Se estimó que el programa combinado de fortificación más suplementación costaba £ 1,81 por caso de VDD prevenido y £ 9,50 por aumento de año de vida ajustado por calidad. Se estimó que la suplementación por sí sola costaba £ 22,50 por caso de VDD prevenido y £ 135,00 por aumento de año de vida ajustado por calidad.

Se desarrolló un análisis muy interesante de las tendencias en la investigación sobre la vitamina D basado en términos de alta frecuencia de Medical Subject Headings (MeSH). [\[20\]](#) Los principales hallazgos se presentan en la Tabla 1. Como puede verse, el énfasis se ha desplazado de las enfermedades musculoesqueléticas, las neoplasias a las enfermedades del sistema endocrino y metabólico. Entre las enfermedades del sistema endocrino y metabólico para 2015-8, las clasificaciones son diabetes (50%), obesidad (25), enfermedades de la tiroides (9%), síndrome de ovario poliquístico y otras. Entre las neoplasias para 2015-8, el orden fue mama (24%), colorrectal (20%), piel (10%), próstata (9%), leucemia, pulmón, útero, ovario, tiroides, hueso, páncreas, esófago, y otros.

Tabla 1. Distribución de publicaciones de investigación sobre vitamina D basadas en una búsqueda de términos MeSH

<b>Tema</b>	<b>2002-5 (%)</b>	<b>2015-8 (%)</b>
Enfermedades musculoesqueléticas	36	14
Neoplasias	23	12
Enfermedades de la piel	14	4
Enfermedades endocrinas, del sistema metabólico	11	18
Enfermedades urológicas	6	6
Otros	9	10
Enfermedades neuropsicológicas		8
Enfermedades del sistema circulatorio		7
Enfermedades gestacionales		6
Infección		6
Enfermedades del sistema digestivo		5
Enfermedades del tracto respiratorio		4

## **Conclusión**

En general, 2019 fue un buen año para la investigación de la vitamina D. Se informaron dos resultados de ensayos clínicos importantes que encontraron efectos beneficiosos significativos para la suplementación con vitamina D de acuerdo con análisis secundarios de subgrupos para los que se esperaba un efecto beneficioso de la vitamina D.

Para obtener más información sobre la vitamina D, se insta al lector interesado a buscar artículos en [pubmed.gov](http://pubmed.gov) y [scholar.google.com](http://scholar.google.com), así como a visitar los sitios web de las principales organizaciones de defensa de la vitamina D:

<http://vitaminsociety.org/>  
<http://www.sunarc.org/>  
<https://grassrootshealth.net/>  
<https://purenorth.ca/research/vitamin-d-the-facts/>  
<https://www.facebook.com/Evidas-902724609761886/>  
<https://www.vitaminwiki.com/VitaminDWiki>

El autor desea agradecer las contribuciones de Barbara J. Boucher, MD y Henry Lahore.

Divulgación: el autor recibe financiación de Bio-Tech Pharmacal, Inc. (Fayetteville, AR, EE. UU.).

## Referencias

1. Aguiar, M., L. Andronis, M. Pallan, W. Hogler and E. Frew (2019). "The economic case for prevention of population vitamin D deficiency: a modelling study using data from England and Wales." Eur J Clin Nutr. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31427760>
2. Barbalho, S. M., R. A. Goulart and R. G. Gasparini (2019). "Associations between inflammatory bowel diseases and vitamin D." Crit Rev Food Sci Nutr 59(8): 1347-1356. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29236523>
3. Barbarawi, M., B. Kheiri, Y. Zayed, O. Barbarawi et al. (2019). "Vitamin D Supplementation and Cardiovascular Disease Risks in More Than 83000 Individuals in 21 Randomized Clinical Trials: A Meta-analysis." JAMA Cardiol. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31215980>
4. Carlberg, C. (2019). "Nutrigenomics of Vitamin D." Nutrients 11(3): 676. <https://www.mdpi.com/2072-6643/11/3/676>
5. Charoenngam, N., A. Shirvani, T. A. Kalajian, A. Song et al. (2020). "The Effect of Various Doses of Oral Vitamin D<sub>3</sub> Supplementation on Gut Microbiota in Healthy Adults: A Randomized, Double-blinded, Dose-response Study." Anticancer Res 40(1): 551-556. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31892611>
6. Garcia-Serna, A. M. and E. Morales (2019). "Neurodevelopmental effects of prenatal vitamin D in humans: systematic review and meta-analysis." Mol Psychiatry. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30696940>
7. Grant, W. B. and B. J. Boucher (2019). "Why Secondary Analyses in Vitamin D Clinical Trials Are Important and How to Improve Vitamin D Clinical Trial Outcome

Analyses-A Comment on "Extra-Skeletal Effects of Vitamin D, *Nutrients* 2019, 11, 1460". *Nutrients* 11(9): 2182. <https://www.mdpi.com/2072-6643/11/9/2182>

8. Hao, Y. and Y. Chen (2019). "Vitamin D levels and vitamin D receptor variants are associated with chronic heart failure in Chinese patients." *J Clin Lab Anal* 33(4): e22847. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC30714636/>

9. Jayedi, A., A. Rashidy-Pour and S. Shab-Bidar (2019). "Vitamin D status and risk of dementia and Alzheimer's disease: A meta-analysis of dose-response." *Nutr Neurosci* 22(11): 750-759. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29447107>

10. Jolliffe, D. A., L. Greenberg, R. L. Hooper, C. Mathysen, R. et al. (2019). "Vitamin D to prevent exacerbations of COPD: systematic review and meta-analysis of individual participant data from randomised controlled trials." *Thorax* 74(4): 337-345. <https://thorax.bmj.com/content/thoraxjnl/74/4/337.full.pdf>

11. Krishna, S. M. (2019). "Vitamin D as A Protector of Arterial Health: Potential Role in Peripheral Arterial Disease Formation." *Int J Mol Sci* 20(19): E4907. <http://www.mdpi.com/resolver?pii=ijms20194907>

12. Legarth, C., D. Grimm, M. Kruger, M. Infanger and M. Wehland (2020). "Potential Beneficial Effects of Vitamin D in Coronary Artery Disease." *Nutrients* 12(99): 22. <http://www.mdpi.com/resolver?pii=nu12010099>

13. Manson, J. E., N. R. Cook, I. M. Lee, W. Christen et al. (2019). "Vitamin D Supplements and Prevention of Cancer and Cardiovascular Disease." *N Engl J Med* 380(1): 33-44. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC30415629/>

14. McCullough, M. L., E. S. Zoltick, S. J. Weinstein, V. Fedirko et al. (2019). "Circulating Vitamin D and Colorectal Cancer Risk: An International Pooling Project of 17 Cohorts." *J Natl Cancer Inst* 111(2): 158-169. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC29912394/>

15. Pittas, A. G., B. Dawson-Hughes, P. Sheehan, J. H. Ware et al. (2019). "Vitamin D Supplementation and Prevention of Type 2 Diabetes." *N Engl J Med* 381(6): 520-530. <https://digitalcommons.unl.edu/cgi/viewcontent.cgi?article=1127&context=veterans>

16. Shirvani, A., T. A. Kalajian, A. Song, R. Allen et al. (2020). "Variable Genomic and Metabolomic Responses to Varying Doses of Vitamin D Supplementation." *Anticancer Res* 40(1): 535-543. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31892609>

17. Sucksdorff, M., A. S. Brown, R. Chudal, H. M. Surcel et al. (2019). "Maternal Vitamin D Levels and the Risk of Offspring Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder."



J Am Acad Child Adolesc  
Psychiatry. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31863882>

18. Tous, M., M. Villalobos, L. Iglesias, S. Fernandez-Barres and V. Arijia (2019). "Vitamin D status during pregnancy and offspring outcomes: a systematic review and meta-analysis of observational studies." Eur J Clin Nutr. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30683894>

19. Wang, L., Y. Qiao, H. Zhang, Y. Zhang, et al. (2019). "Circulating Vitamin D Levels and Alzheimer's Disease: A Mendelian Randomization Study in the IGAP and UK Biobank." J Alzheimers Dis. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31815694>

20. Yang, A., Q. Lv, F. Chen, D. Wang et al. (2019). "Identification of Recent Trends in Research on Vitamin D: A Quantitative and Co-Word Analysis." Med Sci Monit 25: 643-655. <https://www.medscimonit.com/download/index/idArt/913026>

21. Zhang, Y., F. Fang, J. Tang, L. Jia et al. (2019). "Association between vitamin D supplementation and mortality: systematic review and meta-analysis." BMJ 366: l4673. <http://www.bmj.com/cgi/pmidlookup?view=long&pmid=31405892>