

REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

Vitamina D y salud ósea

PERSPECTIVAS EN NUTRICIÓN HUMANA
ISSN 0124-4108 Número 14. Diciembre de 2005
Universidad de Antioquia. Medellín. Colombia págs. 117-134

Artículo recibido: 20 de septiembre de 2005
Aceptado: 13 de febrero de 2006

Gustavo Lozano Casabianca

Biólogo, MSc Biológicas.
Profesor de la Escuela de Nutrición y Dietética,
Universidad de Antioquia.

María Elena Maldonado Celis

Bióloga, Especialista en Bioquímica,
MSc Básicas Biomédicas.
Profesora de la Escuela de Nutrición y Dietética,
Universidad de Antioquia.

Diego Alejandro Gaitán Charry

MD, Aspirante al título de Magíster en Nutrición
Humana, Instituto de Nutrición y Tecnología
de los Alimentos (INTA), Universidad de Chile.

Resumen

La vitamina D tiene un papel esencial en la homeostasis del calcio y de la salud ósea, sin embargo, investigaciones recientes han revelado que su forma activa, la 1,25-Dihidroxitamina D (1,25 (OH)₂ D₃ (D₂)) tiene otras acciones biológicas en las células blanco. Esta vitamina es también considerada como una hormona, porque es producida y metabolizada a la forma activa, capaz de inducir a través de su receptor nuclear la transcripción de genes

blanco responsables del mantenimiento del calcio sérico, a nivel fisiológico, y de la salud ósea. Finalmente, esta revisión propone que una alimentación balanceada junto con la adecuada exposición a la luz solar es una estrategia preventiva para disminuir el riesgo de patologías óseas y mantener el rango fisiológico normal de vitamina D en humanos, el cual es afectado por factores nutricionales, ambientales, fisiológicos y culturales.

PALABRAS CLAVE:

Vitamina D, calcio, colecalciferol, ergocalciferol, 1,25-Dihidroxitamina D, revisión.

Summary

Vitamin D plays an essential role in calcium homeostasis and bone health, however researches during last years have elucidated other biological actions of its active form 1,25-Dihydroxyvitamin D (1,25 (OH)₂ D₃(D₂)) on target cells. This vitamin is considered as a hormone too, because it is produced and metabolized to the active form that is able to induce through its nuclear receptor, target gene transcription, which

are responsables for maintenance of serum calcium at the physiological level and the bone health. Finally, this review proposes that consuming a balanced diet along with the suitable sunlight exposure, it could be a preventive strategy to decrease risk of bone pathologies and to maintain normal physiological level of vitamin D. In humans vit D can be affected by nutritional, environmental, physiological and cultural factors.

KEY WORDS:

Vitamin D, cholecalciferol, ergocalciferol, 1,25-Dihydroxyvitamin D, review.

INTRODUCCIÓN

La vitamina D es un micronutriente que regula la homeostasis del calcio (Ca) y del fósforo (P); actualmente es considerada una hormona, ya que su metabolito activo circula en la sangre y alcanza los tejidos blanco (1, 2) en donde activa la transcripción de genes y la expresión de proteínas de membrana, regula el crecimiento y la diferenciación celular, con lo cual, tiene un papel importante en el crecimiento y el mantenimiento del tejido óseo. Este trabajo es una actualización sobre el metabolismo y el mecanismo de acción, a nivel molecular y fisiológico, de la vitamina D.

GENERALIDADES

La vitamina D ha existido en la tierra, por lo menos, desde hace 500 millones de años, producida inicialmente por el fitoplancton oceánico, necesaria para la fotosíntesis en esas formas de vida (3). Tras eventos evolutivos desconocidos aún, los vertebrados terrestres actuales dependen de esta vitamina para el desarrollo y el mantenimiento de su tejido óseo (1).

El estudio de la relación de la vitamina D con las estructuras óseas de los organismos vertebrados surge a comienzos del siglo XX, cuando se encontró que el raquitismo podía prevenirse con la incorporación de

vitamina D en la dieta o mediante la exposición del cuerpo a la luz solar. En la década de los años 70s se demostró que la vitamina D actúa directamente en la absorción intestinal de calcio, y que dicha vitamina se transforma en hormona para intervenir en el metabolismo óseo (4-6).

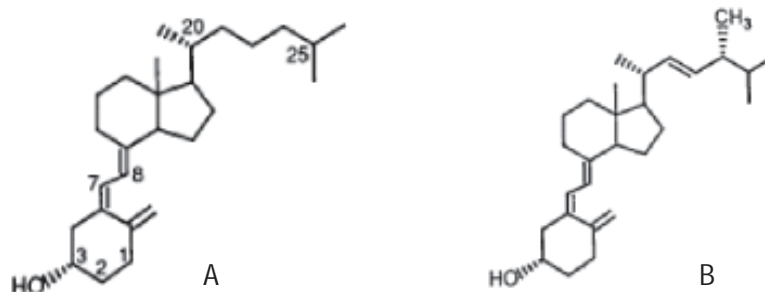
FUENTES DE LA VITAMINA D

La vitamina D es un esteroide que se encuentra en dos formas precursoras, el 7-dehidrocolesterol y el ergosterol. La primera corresponde a la provitamina D de origen animal, precursora del colecalciferol o vitamina D₃ (**Figura 1A**); la segunda forma es el ergosterol o la provitamina D₂, que se origina a partir de vegetales (7), levaduras (8,9) y hongos (10); y es precursora del ergocalciferol o vitamina D₂ (**Figura 1B**), un producto de la irradiación con luz ultravioleta (UV) del ergosterol.

La vitamina D₂ es la forma que generalmente se ha empleado en la suplementación farmacéutica o de alimentos. En la naturaleza, los hongos contienen pequeñas cantidades de vitamina D₂ (10), pero son ricos en ergosterol que al ser expuesto a la luz UV tipo A (315-400 nm), son útiles para suplementar el contenido de vitamina D₂ en la dieta de aquellas poblaciones en riesgo por deficiencia de vitamina D (11).

El mecanismo que induce la mayor producción de vitamina D₃ es la exposición de la piel a la luz UV, proveniente de los rayos solares (290 – 315 nm) (12). Se ha reportado que tras la exposición total del cuerpo al sol hasta alcanzar su enrojecimiento, se produce una cantidad equivalente a una dosis ingerida por vía oral de 250 a 265 µg (10.000 a 25.000 UI) de vitamina D₃ (13). La exposición al sol de, al menos, la cara y las manos, por 5 a 15 minutos diarios, induce la producción de

Figura 1
(A) Estructura de la vitamina D₃; (B) Estructura de la vitamina D₂



aproximadamente el 80% de la vitamina D₃ requerida por un hombre adulto (14). Sin embargo, factores como la vestimenta, el uso permanente de cremas para protección solar, la permanencia en espacios cerrados, el envejecimiento de la piel, factores climáticos limitan su producción (15 - 17). Igualmente, la melanina de la piel, un protector natural frente a la radiación solar, capaz de absorber la luz UV (200 – 280 nm); por lo tanto, personas con mayores niveles de melanina en su epidermis producen menos vitamina D₃ (16). Estudios en habitantes de Canadá, Boston y Noruega, sitios localizados en los hemisferios extremos donde la energía ultravioleta es absorbida por el ozono, o por nubes o por la polución durante el invierno, han revelado que estas personas producen menos vitamina D activa (16, 18). Cuando algunos de los factores anteriores se presentan, es necesario obtenerla a partir de productos farmacéuticos o de los alimentos como el aceite de hígado de pescados; pescados, huevos, mantequilla, margarina, quesos y leche. Por lo tanto, los vegetarianos estrictos están en riesgo de desarrollar desórdenes por deficiencia de vitamina D (10, 14, 19).

CARACTERÍSTICAS ESTRUCTURALES Y METABOLISMO DE LA VITAMINA D

La vitamina D₃ se produce en las células de la epidermis y la dermis durante la exposición al sol, y circu-

la en la sangre hacia sus células blanco (16, 20, 21). La radiación produce el rearreglo 5,7-dieno tanto en la provitamina D₃ como en la provitamina D₂ (20), y causa en el anillo B del esteroide su rompimiento a la forma 9,10-secosterol (previtamina D₃ o D₂) (figura 1) (20,21). La previtamina D₃ es secretada al lecho capilar y se une a la proteína ligadora de la vitamina D (DBP) que la estabiliza y previene su degradación, ya que la previtamina D₃ es fotosensible, y se transforma a sus isómeros biológicamente inactivos como lumisterol, taquisterol, 5,6-trans-vitamina D₃ y superesteroles I y II (1).

La vitamina D dietaria se absorbe por difusión pasiva a través de las células del intestino delgado proximal, luego es incorporada a los quilomicrones y transportada por vía linfática al hígado, en donde se metaboliza o es liberada a los vasos sanguíneos para ser transportada a los adipocitos donde se almacena (21, 22).

Posterior a la absorción o síntesis endógena de vitamina D, se realizan las mismas reacciones metabólicas para D₂ y D₃: 1) activación de la vitamina D por hidroxilación de las moléculas en el hígado; 2) segunda hidroxilación en el riñón para convertirlas en compuestos biológicamente activos (1,25(OH)₂D₃(D₂); 3) inactivación de la vitamina (9).

Las enzimas del metabolismo de la vitamina D están presentes en la

Tabla 1
Fuentes de la vitamina D (14)

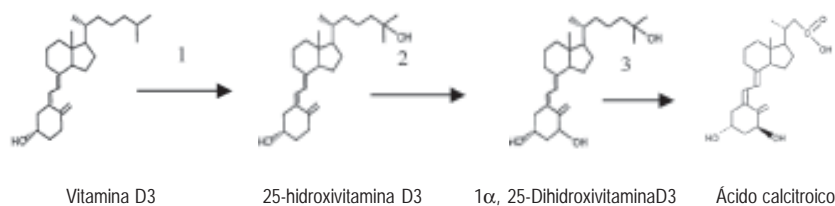
Fuentes naturales	UI vitamina D / porción
Arenque	1383 / 3 onzas
Salmón rosado enlatado	530 / 3 onzas
Aceite de hígado de bacalao	450 / 1 cucharadita
Bagre	425 / 3 onzas
Ostra	272 / 3 onzas
Sardinias enlatadas en salsa de tomate	213 / 1/2 taza ó 182 / sardina
Sardinias enlatadas en aceite	203 / 1/2 taza ó 33 / sardina
Atún enlatado en aceite	200 / 3 onzas
Camarones	129 / 3 onzas
Huevo cocido	26 / huevo completo ó 25 / yema
Fuentes fortificadas	UI vitamina D / porción
Leche de vaca	100 / 8 onzas
Leche de soya fortificada	100 / 8 onzas
Jugo de naranja fortificado	100 / 8 onzas
Cereales fortificados	40 / porción
Yogurt y bebidas lácteas fortificadas	40 / 1/2 taza
Fuentes suplementarias	UI vitamina D/ dosis
Complejos multivitamínicos	Usualmente 400 UI
Calcio con Vitamina D	Cantidad variable
Vitamina D solamente	Cantidad variable

membrana mitocondrial interna de diferentes tejidos, y hacen parte del complejo enzimático P450 dependiente de NADPH y O₂: 1) la enzima hepática D₃-25-hidroxilasa (CYP27), 2) la enzima 25-hidroxivitamina D-1a-hidroxilasa (CYP1a), en las cé-

lulas del túbulo proximal renal; 3) la enzima 25-hidroxivitamina D-24-hidroxilasa (CYP24), presente en tejidos extrahepáticos, cataliza una reacción catabólica (**Figura 2**) (9, 23).

Figura 2

Reacciones del metabolismo de la vitamina D representado con la vitamina D₃. 1, CYP27 en hígado; 2, CYP1a en riñón; 3, CYP24 (9)



Primera reacción de hidroxilación

La vitamina D₃ ó D₂ se activa en el hígado por la enzima CYP27 para producir 25-hidroxivitamina D₃ ó D₂ (25(OH)D₃ ó D₂), luego se une a la DBP (9), este complejo alcanza concentraciones plasmáticas de 10 a 40 ng/ml y la vida media en sangre es, de aproximadamente 1 mes (15, 24). Los niveles plasmáticos de 25(OH)D₃(D₂) están determinados por los requerimientos de Ca⁺² del individuo, en caso de hipocalcemia, la 25(OH)D₃(D₂) disminuye en sangre para hidroxilarse en el riñón; mientras que en hipercalcemia se induce la reacción catalizada por la CYP24 (23, 24). Los niveles plasmáticos de 25(OH)D₃(D₂) son considerados indicadores del estado nutricional de la vitamina D en humanos (25).

Segunda reacción de hidroxilación

La forma 25(OH)D₃(D₂) es convertida a 1,25(OH)₂D₃(D₂) por la enzima CYP1a, metabolito responsable de sus funciones biológicas (9, 23).

Recientemente, se evidenció que la CYP1a se localiza en células y tejidos extrarrenales como neuronas, ovarios, islotes del páncreas, epitelio del epidídimo, glándula mamaria, queratinocitos, mononucleares, promielocitos, macrófagos y linfocitos T/B activados (9, 26, 27). Lo anterior sugiere que esta vitamina podría tener funciones biológicas diferentes a las descritas sobre el sistema óseo. La segunda hidroxilación de la vitamina D es un paso metabólico importante regulado por tres mecanismos (**figura 2**): I. retroalimentación por los niveles de 1,25(OH)₂D₃(D₂), si están aumentados inhiben alostéricamente a la CYP1a, mientras que niveles disminuidos de 1,25(OH)₂D₃(D₂) tienen efecto opuesto (20); II. secreción de la hormona paratiroidea (PTH) por hipocalcemia, que a su vez activa la CYP1a (9, 16, 17, 20); III. activación de la CYP1a por hipofosfatemia (9); IV. aumento de la expresión del gen para la enzima CYP1a inducido por estrógenos (9).

Degradación de 1,25-(OH)-D₃ o D₂

La concentración de 1,25(OH)₂D₃(D₂) es controlada por la enzima CYP24, que inactiva la vitamina hidroxilándola en la posición 24, convirtiéndola en metabolitos biológicamente inactivos que son excretados por la bilis como el ácido calcitriólico, principal forma de eliminación (20, 28). Lo anterior fue evidenciado en ratones *knock-out* para el gen de CYP24, los cuales presentaron hipercalcemia, hipercalciuria, histología anormal del hueso y la matriz ósea desmineralizada (18).

MECANISMO DE ACCIÓN Y EFECTOS FISIOLÓGICOS DE LA VITAMINA D

La activación de los genes blanco de la vitamina D ocurre cuando la 1,25(OH)₂D₃(D₂) se une al VDR_{nuc}, y éste se dimeriza con el receptor del ácido retinoico (RXR), sin participación del ácido retinoico 9-*cis* (Figura 3) (9). La formación del heterodímero, aumenta la afinidad por un elemento de respuesta específico para VDR_{nuc} tipo DR3, con secuencias TGGTCA separadas por tres pares de bases (20, 29). Luego, se unen proteínas coactivadoras como SRC-1, integradores transcripcionales como la proteína ligadora de Ca⁺² y la p300 que tienen actividad de histona acetilasa para exponer al promotor ante la maquinaria transcripcional y aumentar la velocidad y cantidad de transcriptos (9, 21).

Muchos de los genes regulados por la vitamina D están implicados en la formación del hueso como la osteocalcina (30), la osteopontina (9), PTH, CYP24, CYP1α (9, 30, 31) y las calbindinas intestinal y renal (32). La vitamina D también modula la expresión de genes que intervienen en la producción de energía, en la señalización intracelular, en la protección celular contra el daño por metales pesados y en la respuesta inmune (33, 34, 35) (tabla 2).

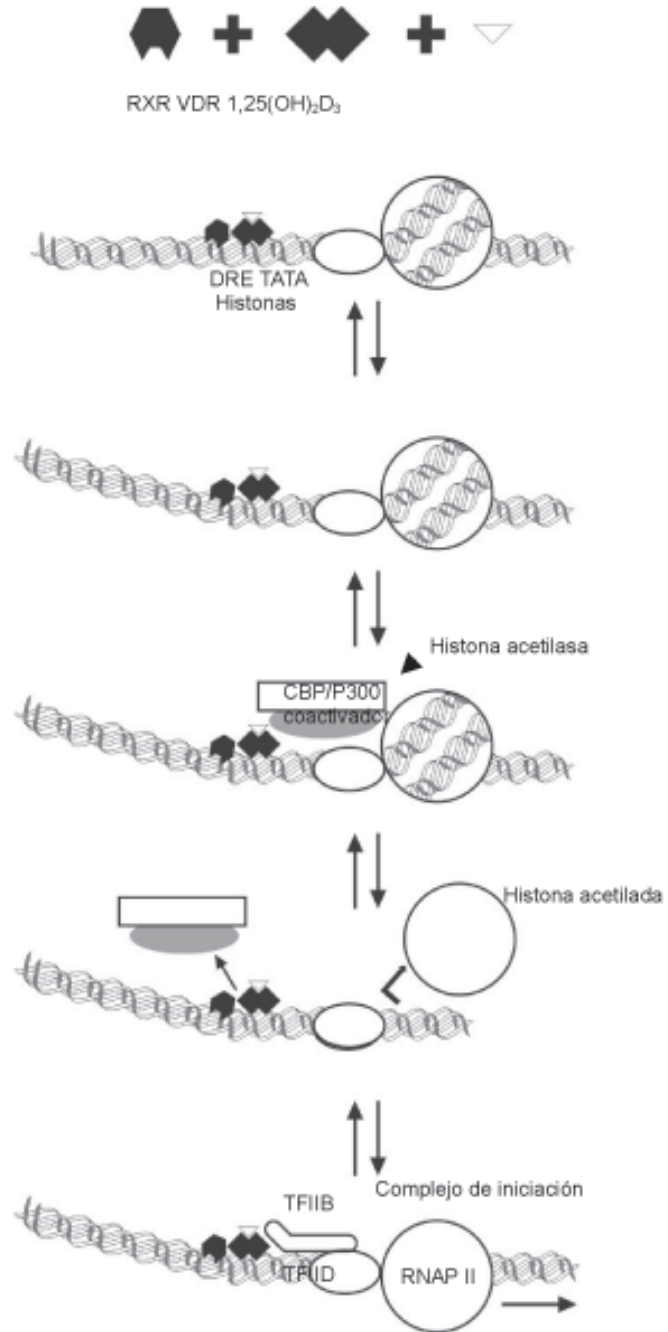
Con respecto a los efectos fisiológicos de la vitamina D en la homeostasis del Ca⁺², se han descrito tres eventos relevantes: 1) aumentar la absorción intestinal de Ca⁺² y fósforo luego de inducir la expresión de la proteína de alta afinidad para Ca⁺² y fósforo y de la ATPasa calcio-dependiente, en la membrana apical de los enterocitos del yeyuno e íleon (36); 2) movilizar Ca⁺² desde el hueso, en coordinación con la PTH, para mantener constantes los niveles plasmáticos de este ion (no necesariamente en condiciones patológicas). La vitamina 1,25(OH)₂D₃(D₂) y niveles aumentados de PTH induce la diferenciación de células mieloides a monocitos y osteoclastos, que disuelven el hueso, y aumentan la concentración de Ca⁺² en sangre (13); 3) estimular la reabsorción renal de Ca⁺² y fósforo dependiente de la PTH en hipocalcemia e hipofosfatemia, condición que aumenta la PTH en sangre y la síntesis renal de 1,25(OH)₂D₃(D₂). Este mecanismo secundario, reduce la

Tabla 2
Genes regulados por la vitamina D (21)

Efecto en el gen	Evidencia de regulación de la producción de RNAM	Evidencia de regulación de la producción de RNAM y acción transcripcional	Evidencia de regulación de la producción de RNAM, acción transcripcional y presencia de VDRE en el gen
Aumenta la expresión	<ul style="list-style-type: none"> • CYP1α • Osteocalcina • c-FOS • Fosfatasa alcalina • Calbindinas • ATP sintasa • Anhidrasa carbónica • Citocromo oxidasa • Fibronectina • Glicer aldehído-3 P deshidrogenasa • Proteínas de choque térmico • Metalotioneina • Bomba de Ca • Prolactina • Proteína quinasa C • IL-1, IL-3, IL-6, TNFα • Péptido activador de neutrófilos derivado de monocitos 	<ul style="list-style-type: none"> • Proteína quinasa C • Anhidrasa carbónica • Calbindina renal 	<ul style="list-style-type: none"> • Calbindina intestinal • Osteocalcina • Osteopontina • Proteína Matrix GLA
Inhibe o disminuye la expresión	<ul style="list-style-type: none"> • Citocromo B • Ferredoxina • α-tubulina • Proteína unidora de ácidos grasos • Receptor de transferrina • CYP24 • IL-2, IFNγ 	<ul style="list-style-type: none"> • Histona H4 • TNFα 	<ul style="list-style-type: none"> • PTH

Figura 3

Mecanismo propuesto para la transcripción de los genes blanco para la vitamina D mediante el VDR. DRE, elemento de respuesta de la vitamina D; CBP, proteína unidora de calcio; TFIID y IIB, factores de transcripción; RNAP, RNA polimerasa.



resorción ósea y la excreción renal de Ca^{+2} y fósforo (37). Se ha propuesto que a diferencia de lo que ocurre en el intestino, la $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3(\text{D}_2)$ tiene mayor efecto en la reabsorción renal de fósforo que de Ca^{+2} (8).

VITAMINA D: SU PAPEL EN LA SALUD Y EN LA PATOLOGÍA ÓSEAS

El tejido óseo es un tipo de tejido conectivo, conformado por varias clases de células y por una matriz extracelular. De las células que conforman el hueso, vale la pena destacar a los osteocitos, a los osteoclastos y a los osteoblastos. La matriz extracelular del tejido óseo es rica en fibras de colágeno y su característica principal es la presencia de precipitaciones de Ca^{+2} y de fósforo, conocidas con el nombre de cristales de hidroxiapatita que le dan al tejido óseo la resistencia y la poca flexibilidad que lo caracterizan (38). La mineralización del hueso se garantiza si los iones de Ca^{+2} y de fósforo están en concentraciones fisiológicas en el líquido extracelular (LEC); ante deficiencias de éstos, el organismo responde desplazándolos del tejido óseo hacia la sangre (resorción ósea), con lo cual garantiza su participación en las funciones vitales (14).

La nutrición es crítica en la estructuración y en el mantenimiento de la salud ósea, no se puede desconocer el papel de los factores ge-

néticos y la actividad física. En individuos adecuadamente nutridos los factores genéticos contribuyen con más del 80% de la formación y del desarrollo de la masa ósea desde la infancia (8); adicionalmente, la actividad física aumenta la mineralización ósea, especialmente durante la infancia y la adolescencia (39, 40).

La malnutrición afecta la adecuación biomecánica del hueso, manifestada por (41):

1. Interferencia en la formación adecuada de la matriz orgánica debido a las deficiencias proteicas y proteico-calóricas o de calcitriol y Ca^{+2} . Esto repercute en forma directa sobre los períodos iniciales del desarrollo óseo y retrasa la formación y crecimiento. La interferencia de la malnutrición a este nivel es evidente si se presenta en individuos en crecimiento, no así en sujetos desarrollados en quienes se afectará el equilibrio endocrino antes que el proceso de construcción ósea.
2. Interferencia en la mineralización de la matriz por deficiencias de Ca^{+2} , de otros minerales y de vitamina D. Consiste en un retraso de la calcificación de la matriz ósea, aunque la calcificación puede alcanzar en forma tardía valores normales a medida que se completa, si se supera o suple la deficiencia antes que el proceso haya avanzado de mo-

do importante. El resultado es la osteopenia, con acumulación exagerada de tejido óseo sin calcificar o incompletamente calcificado, de mala calidad mecánica, muy poco rígido y con mayor riesgo de fracturas.

3. Interferencias nutricionales sobre la modelación y la remodelación del esqueleto que dependen de las modificaciones sistémicas que los nutrientes y sus metabolitos ejercen sobre las glándulas productoras de las hormonas reguladoras del metabolismo mineral.
4. Interferencia en el desarrollo esquelético que dependería críticamente del desarrollo de la fuerza y del uso de la musculatura regional. En consecuencia, todos los nutrientes esenciales en calidad y cantidad para el desarrollo y la función de los músculos resultarían indirectamente críticos para el esqueleto.

REQUERIMIENTOS DE VITAMINA D PARA UNA BUENA SALUD ÓSEA

El *Food Nutrition Board of the Institute of Medicine (National Academy of Science)* ha recomendado una ingesta de vitamina D entre las 200 y las 600 UI según la edad (ver tabla 3) (36, 42). Se ha evidenciado que los niveles de vitamina D mayores que los requeridos llevan a la intoxicación, caracterizada por hipercalcemia, hipercalcemia de tejidos

blandos y litiasis renal. No se ha reportado intoxicación por ingesta de complejos multivitamínicos que contienen 400 UI de vitamina D, o por el consumo de un litro de leche al día (400 UI), o por exposición al sol. Los límites superiores para la vitamina D en niños de 0 a 12 meses 1.000 IU/día y para niños mayores de un año 2.000 IU/día (36). Para aquellas personas que viven en asilos, no se recomienda exceder de las 2.000 UI/día (14).

TRASTORNOS ÓSEOS ASOCIADOS CON ALTERACIONES EN LA VITAMINA D

Las alteraciones en los niveles de la vitamina D pueden ser por hipovitaminosis, insuficiencia y deficiencia (43). La primera se presenta cuando la concentración de 25(OH)D₃(D₂) en el plasma es menor de 12 ng/ml. La segunda se define por la concentración plasmática de 25(OH)D₃(D₂) entre 5 y 12 ng/ml, que conlleva a la mala absorción de calcio e hiperparatiroidismo secundario, asociada con pérdida de densidad ósea y aumento de riesgo de fracturas. La tercera se caracteriza por niveles séricos de 25(OH)D₃(D₂) inferiores a 5 ng/ml, que conducen a osteopatías. El estado de déficit de la vitamina D puede ser primario o secundario. El primero tiene origen dietético o por síntesis insuficiente de la vitamina (12, 43); el secundario es debido a trastornos en la absorción intestinal, en el transporte sanguíneo, en el almacenamiento

tisular o en la conversión metabólica (44). En la tabla 4 se presentan otros valores para la clasificación del estado de la vitamina (36).

Las patologías causadas por un déficit primario de la vitamina D se manifiestan como raquitismo en

los niños y como osteomalacia en los adultos, además, en este último grupo también tiene lugar la desmineralización ósea preexistentes, caracterizada por huesos blandos, y susceptibles a las fracturas.

Tabla 3
Valores de vitamina D recomendados en la ingesta según la edad

Edad	AI IU (μg)/día	RDA IU (μg)/día
0-6 meses	200 IU (5 μg)	300 IU (7,5 μg)
6-12 meses	200 IU (5 μg)	300 IU (7,5 μg)
1-18 años	200 IU (5 μg)	400 IU (10 μg)
19-50 años	200 IU (5 μg)	200 IU (5 μg)
51-70 años	400 IU (10 μg)	200 IU (5 μg)
≥ 71 años	600 IU (15 μg)	200 IU (5 μg)
Embarazo	200 IU (5 μg)	400 IU (10 μg)
Lactancia	200 IU (5 μg)	400 IU (10 μg)

Tabla 4
Clasificación de las alteraciones en los niveles de vitamina D en plasma (17)

Estado de la vitamina D	25(OH)D (nmol/l)	25(OH)D (ng/ml)
Deseable	> 100	> 40
Hipovitaminosis	< 100	< 40
Insuficiencia	< 50	< 20
Deficiencia	< 25	< 10

Los trastornos en la absorción intestinal de la vitamina D comúnmente se deben a enfermedad hepática colestásica, insuficiencia pancreática, obstrucción del sistema biliar, esprue celíaco y otras afectaciones del intestino delgado que cursen con síndrome de mala absorción. En cambio, cuando el déficit de vitamina D se relaciona con trastornos del metabolismo de la vitamina D las causas son: aumento en la degradación de la $25(\text{OH})\text{D}_3(\text{D}_2)$, alteración de la síntesis de la $25(\text{OH})\text{D}_3(\text{D}_2)$, por hepatopatía difusa, disminución de la síntesis de $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3(\text{D}_2)$ por neuropatía avanzada o déficit hereditario de la CYP1 α (raquitismo tipo I dependiente de vitamina D). También es causa secundaria de la deficiencia de la vitamina, la resistencia de los órganos blanco a la $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3(\text{D}_2)$, debido a la ausencia hereditaria o a la presencia de receptores defectuosos de la vitamina raquitismo tipo II dependiente de vitamina D (12).

RAQUITISMO Y OSTEOMALACIA

El raquitismo y la osteomalacia son desórdenes de la mineralización ósea, caracterizados por un exceso en la matriz no mineralizada, lo que reduce la integridad estructural ósea (12, 45). En los países desarrollados estos trastornos no se deben a un déficit dietético y su incidencia está relacionada con inmigrantes (12). La deficiencia de vitamina D y/o sus metabolitos principales reduce la absorción intestinal de Ca^{+2}

y fósforo en un 30 a 50%, con la consecuente reducción en la concentración plasmática de estos minerales, y el aumento de la PTH (13).

El manejo adecuado de ambas patologías comprende la suplementación de Ca^{+2} combinada con la de vitamina D y la exposición a la luz UV. Sin embargo, en pacientes con raquitismo, tratados con la terapia combinada y con niveles séricos de $1,25(\text{OH})\text{D}_3(\text{D}_2)$, se debe incrementar la ingesta de Ca^{+2} , ya que, aparentemente, la deficiencia de vitamina D no siempre sería la causa primaria de esta patología y, por lo tanto, su papel en el tratamiento podría, no ser central (46).

OSTEOPOROSIS Y FRACTURAS ASOCIADAS

La osteoporosis es el incremento de la fragilidad ósea derivado de una osteopenia (41), lo que aumenta el riesgo de fractura. Los factores etiológicos de la osteoporosis son: genéticos (12), falta de estimulación mecánica (41), alteraciones endocrino-metabólicas asociadas con la deficiencia de estrógenos, dietas bajas en Ca^{+2} , especialmente durante las primeras tres décadas de la vida, alteraciones relacionadas con la disminución fisiológica de la masa ósea, principalmente en mujeres postmenopáusicas (47).

Actualmente las medidas para evitar la osteoporosis están orientadas a: 1) alcanzar una máxima densi-

dad de masa ósea durante el desarrollo, y 2) a reducir la magnitud de la pérdida de la misma durante el envejecimiento y en los primeros años posteriores a la menopausia (48). Para lograr el primero de los objetivos es necesario promover el consumo de alimentos ricos en Ca^{+2} y en vitamina D, en la niñez y en la adolescencia, junto con una actividad física adecuada y con respecto al segundo objetivo, se dispone de medidas farmacológicas (47, 49-51).

Los diferentes tipos de osteoporosis que se han descrito según la etiología, tienen criterios de tratamiento diferentes. La osteoporosis congénita carece de tratamiento, aunque desde el punto de vista dietario sólo se vigila que el aporte de nutrientes sea adecuado. En las osteoporosis causadas por problemas endocrino-metabólicos, los recursos dietéticos deben apuntar a neutralizar todos los cambios humorales sistémicos potencialmente inductores de las reacciones glandulares hipo o hiperfuncionantes causales del proceso. En caso particular de deficiencia de vitamina D, el tratamiento debe mantener normal la concentración sanguínea de Ca^{+2} ,

de fósforo y de los metabolitos activos de la vitamina D, con seguimiento del aumento de la masa ósea (51).

Los casos de etiologías combinadas y, en particular los seniles, pueden requerir tratamientos dietéticos especiales, debido a las dificultades para la absorción o la eliminación de determinados nutrientes; así como, la atención de cualquier eventual deficiencia de vitaminas o minerales esenciales propios de la edad avanzada. En particular, las osteoporosis por desuso sólo requieren readecuar el régimen de cargas de la región esquelética afectada, vigilando el aporte normal de nutrientes como única medida dietética, si no existen otros determinantes etiológicos de osteopenia (52, 53).

Finalmente, es importante señalar que diversas investigaciones sobre el tratamiento de la osteoporosis concluyen que el tratamiento con vitamina D o sus metabolitos se justifica sólo en el caso de deficiencia, como ocurre en ancianos y mujeres posmenopáusicas con poca exposición al sol (36, 54).

Conclusiones

La vitamina D, el Ca^{+2} y el fósforo son micronutrientes importantes para el mantenimiento de la salud ósea. La aplicación de medidas preventivas para el mantenimiento de los niveles adecuados de vitamina D en el organismo, son posibles gracias a su fácil disponibilidad mediante la exposición al sol que puede proveer el 90% de sus requerimientos, ya que contribuye a la rápida síntesis y permanencia en circulación de formas activas de la misma. Además, es importante no sólo para la absorción de Ca^{+2} y de fósforo, sino también en la modulación de la expresión de genes implicados en el mantenimiento tisular y óseo. Sin embargo, a veces es necesaria la suplementación sistemática, porque existen factores ambientales, fisiológicos y culturales que afectan

el mantenimiento de los niveles adecuados de vitamina D, que pueden conducir a patologías óseas como el raquitismo y la osteomalacia, que dejaron de ser un problema de salud pública o colectiva en muchos países, gracias a la implementación de las medidas preventivas correspondientes.

Lo anterior, junto con una alimentación balanceada que contenga no sólo vitamina D animal o vegetal, sino también los minerales Ca^{+2} y fósforo, que forman parte estructural de la matriz ósea, al conferirle su dureza y resistencia, son recomendaciones que contribuyen a mantener niveles adecuados de la vitamina D previenen enfermedades que comprometan al sistema óseo.

Bibliografía

1. Holick MF. Vitamin D. In: Shils ME, Olson JA, Shike M, editors. Modern nutrition in health and disease. 9 ed. Filadelfia: Lea & Febiger; 1999. pp. 329-343.
2. Velásquez CM. Los micronutrientes, impulsores del desarrollo científico en nutrición. Medellín: Universidad de Antioquia; 2003. Reimpresos.
3. Holick MF. Evolution and function of vitamin D. Recent Results in Cancer Res 2003;164: 3-28.
4. Kodicek E. Vitamin D and calcium homeostasis. Adv Fluorine Res 1965;21:39-52.
5. Kodicek E. Mode of action vitamin D. Acta Vitamin Enzymol 1971;25:153-157.
6. Emluge IS, Lawson EM, Kodicek E. The response of the small intestine to vitamin D. Correlation between calcium-binding-protein production and increased calcium absorption. Biochem J 1974;144:339-346.

7. Van den Berg H. Bioavailability of vitamin D. *Eur J Clin Nut* 1997;51S:76-79.
8. Groff J. The fat-soluble vitamins. In: Groff JL, Gropper S, Hunt SM, editors. *Advanced nutrition and human metabolism*. 3 ed. Minneapolis: Wadsworth; 1999. p. 333-342.
9. Jones G, Strugnell SA, De Luca HF. Current understanding of the molecular actions of vitamin D. *Physiol Rev* 1998;78:1193-1231.
10. Jasinghe VJ, Perera CO. Distribution of ergosterol in different tissues of mushrooms and its effect on the conversion of ergosterol to vitamin D₂ by UV irradiation. *Food Chem* 2005;92:541-546.
11. Mattila PH, Lampi AM, Ronkainen R, Toivo J, Piironen V. Sterol and vitamin D₂ contents in some wild and cultivated mushrooms. *Food Chem* 2002;76:293-298.
12. Kane AB, Kumar V. Enfermedades ambientales y nutricionales. In: Cotran RS, Kumar V, Collins T, editors. *Robbins patología estructural y funcional* 6 ed. Madrid: Mc Graw-Hill Interamericana; 2000. p. 425-483.
13. Holick MF. Vitamin D. In: Stipanuk MH, editor. *Biochemical and physiological aspects of human nutrition*. Philadelphia: Saunders; 2000. p. 624-639.
14. Hayes H. Vitamin D and healthy bones. [Sitio en internet] URL: <http://www.health.state.ny.us/nysdoh/osteo/vitd.htm>. Acceso 16 junio 2005.
15. Vieth R. Vitamin D supplementation, 25-hydroxyvitamin D concentrations, and safety. *Am J Clin Nutr* 1999;69:842-856.
16. Holick MF. Vitamin D: important in the prevention of cancers, type 1 diabetes, heart disease, and osteoporosis. *Am J Clin Nutr* 2004;79:362-371.
17. Marsuoka LY, Ide L, Wortsman J, MacLaughlin J, Holick MF. Sunscreens suppress cutaneous vitamin D₃ synthesis. *J Clin Endocrinol Metab* 1987;64:1165-1168.
18. Atkinson SA, Wad WE. Clinical nutrition 2. The role of nutrition in the prevention and treatment of adult osteoporosis. *CMAJ* 2001;165:1511-1514.
19. Holick MF. Vitamin D and bone health. in: Anderson JJ, editor. *Symposium Nutritional advances in human bone metabolism*. Atlanta: American Institute of Nutrition; 1996. p.1159-1164.
20. Norman AW, Collins ED. Vitamin D and gene expression. in: Moustaid-Moussa N, Berdanier C, editors. *Nutrient-gene interactions in health and disease*. Washington : CRC Press; 2001. p.349-92.
21. Norman AW. Vitamina D. In: Bowman B, Russell RM, editors. *Conocimientos actuales sobre nutrición*. 8 ed.. Washington: Organización Panamericana de la Salud, ILSI Press; 2003. p.159-170. Publicación científica N° 592.
22. repetida
23. Fraser D. Vitamin D. *Lancet* 1995; 345:104-107.
24. Okuda KI, Usui E, Ohyama Y. Recent progress in enzymology and molecular biology of

enzymes involved in vitamin D metabolism. *J Lipid Res* 1995;36:1641-1652.

25. González de Buitrago JM, Anila-Ferreiro E, Rodríguez-Segade M, Sánchez-Pozo A. *Bioquímica clínica*. Madrid: McGraw-Hill/Interamericana; 1998.

26. Lyman D. Undiagnosed vitamin D deficiency in the hospitalized patient. *Am Fam Physician* 2005;71:299-304.

27. Manhon BD, Witke A, Weaver V, Cantorna MT. The targets of vitamin D depend on the differentiation and activation status of CD4-positive T cells. *J Cell Biol Chem* 2003;89:922-932.

28. Vidal M, Ramana CV, Dusso AS. Stat1-vitamin D receptor interactions antagonize 1,25-dihydroxyvitamin D transcriptional activity and enhance stat1-mediated transcription. *Mol Cell Biol* 2002;22:2777-2787.

29. Reddy GS, Tserng KY. Calcitric acid, end product of renal metabolism of 1,25-dihydroxyvitamin D₃ through C-24 oxidation pathway. *Biochem* 1989;28: 1763-1769.

30. Fleet JC. Genomic and proteomic approaches for probing the role of vitamin D in health. *Am J Clin Nutr* 2004;80(6 Suppl): 730S-734S.

31. Demay MB, Gerardo HF, UJM, Peluca HF, Kronberg HM. DNA sequences in the rat osteocalcin gene that bind the 1,25-dihydroxyvitamin D₃ receptor and confer responsiveness to 1,25-dihydroxyvitamin D₃. *Proc Natl Acad Sci USA* 1990;87:369-373.

32. Weaver CM. Calcio. In: *Conocimientos actuales sobre nutrición*. 8 ed. Washington: Organización Panamericana de la Salud, ILSI Press; 2003. p.297-305. Publicación científica N° 592.

33. Anderson JJB, Sell ML, Garner SC, Calvo MS. Fósforo. In: *Conocimientos actuales sobre nutrición*. 8 ed. Washington: Organización Panamericana de la Salud, ILSI Press; 2003. p.306-315. Publicación científica N° 592.

34. Veldman CM, Cantorna MT, DeLuca HF. Expresión of 1,25-dihydroxyvitamin D₃ receptor in the immune system. *Arch Biochem Biophys* 2000;374:334-338.

35. Jeung EB, Leung PC, Krisinger J. The human calbindin-D_{9k} gene. Complete structure and implications on steroid hormone regulation. *J Mol Biol* 1994;235:1231-1238.

36. DeLuca HF. Overview of general physiologic features and functions of vitamin D. *Am J Clin Nutr* 2004;80:1689S-196S.

37. Cantorna MT, Zhu Y, Froicu M, Witke A. Vitamin D status, 1,25-dihydroxyvitamin D₃, and the immune system. *Am J Clin Nutr* 2004;80:1717S-1720S.

38. Gómez PA, Lozano G. Vitamina D y salud ósea. *Rev Esp Pediatr* 2001;57:333-343.

39. Gartner LP, Hiatt JL. *Texto atlas de histología*. 2 ed. México: McGraw-Hill Interamericana; 2002.

40. Specker B, Binkley T, Fahrenwald N. Increased periosteal circumference remains present 12 months after an exercise intervention in preschool children. *Bone* 2004;35:1383-1388.

41. Maimoun L, Mariano-Goulart D, Couret I, Manetta J, Peruchon E, Micallef JP et al. Effects of physical activities that induce moderate external loading on bone metabolism in male athletes. *J Sports Sci* 2004;22:875-883.
42. Bostick RM, Kushi LH, Wu Y, Meyer KA, Sellers TA, Folsom AR. Relation of calcium, vitamin D, and dairy food intake to ischemic heart disease mortality among postmenopausal women. *Am J Epidemiol* 1999;149: 151-161.
43. Ferretti JL, Capozza R, COUNTRY GR. Interacción entre la nutrición y el control biomecánico de la estructura ósea. *Rev Chil Nutr* 2003;30: 07-120.
44. Mosekilde L. Vitamin and the elderly. *Clin Endocrinol* 2005;62:265-281.
45. Vieth R. Why the optimal requirement for Vitamin D3 is probably much higher than what is officially recommended for adults. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2004;89-90:575-579.
46. Gannagé-Yared M-H, Chemali R, Yaacoub N, Halaby G. Hypovitaminosis D in a Sunny Country: relation to lifestyle and bone markers. *J Bone Miner Res* 2000;16:1856-1862.
47. Prince RL, Glendenning P. Disorders of bone and mineral other than osteoporosis. *Med J Aust* 2004;180:354-359.
48. López Segura N, Bonet-Alcaina M, García Algar O. Raquitismo carencial en inmigrantes asiáticos. *An Esp Pediatr* 2002;57:227-230.
49. Brixen K, Ahrhansen B, Kassem M. Prevention and treatment of osteoporosis in women. *Current Obstetrics Gynaecol* 2005;15:251-258.
50. Larsen ER, Mosekilde L, Foldspang A. Vitamin D and calcium supplementation prevents osteoporotic fractures in elderly community dwelling residents: a pragmatic population-based 3-year intervention study. *J Bone Mineral Res* 2004;19:370-378.
51. Lips P, Graafmans WC, Doms ME, Bezemer PD, Bouter LM. Vitamin D supplementation and fracture incidence in elderly persons. *Ann Internal Med* 1996;124:400-406.
52. Meyer HE, Smedshaug GB, Kvaavik E, Falch JA, Tverdal A, Pedersen JI. Can vitamin D supplementation reduce the risk of fracture in the elderly? A randomized controlled trial. *J Bone Mineral Res* 2002;17:709-715.
53. DeLucia MC, Mitnick ME, Carpenter TO. Nutritional rickets with normal circulating 25-hydroxyvitamin D: a call for reexamining the role of dietary calcium intake in North American Infants. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:3539-3545.
54. Evaluación y manejo de la osteoporosis. *Tribuna Médica [revista en línea]*; 2001:101. URL:http://www.medilegis.com/BancoConocimiento/T/Tribuna101n7osteo_p18-25/osteo.htm. Acceso 16 julio 2005.
55. Sambrook PN, Eisman JA. Osteoporosis prevention and treatment. *Med J Aust* 2000;172:226-229.