

Facultad de Medicina
NUTRICIÓN HUMANA Y DIETÉTICA
TRABAJO FINAL DE GRADO
Curso 2021-2022



Universidad de Valladolid

PAPEL DE LA VITAMINA D EN LAS ENFERMEDADES AUTOINMUNES

Autora: Aurora del Pozo Martín

Tutora: Inés Mulero Collantes

RESUMEN.

La vitamina D es una vitamina liposoluble cuya principal función en el organismo es la homeostasis del calcio y fósforo en el hueso. Se obtiene principalmente de 3 formas, mediante la radiación ultravioleta, la alimentación y la suplementación.

En los últimos años se ha estudiado su estrecha relación con el funcionamiento de nuestro sistema inmunitario.

La investigación comenzó con el descubrimiento del receptor de vitamina D, presente en la mayoría de las células nucleadas de nuestro organismo, y está orientada en el estudio de los efectos de su activación en tejidos extraóseos, interpretando por lo tanto su participación en numerosos procesos fisiológicos y patológicos.

En este trabajo se lleva a cabo una revisión bibliográfica sobre todas estas asociaciones, con el objetivo de sintetizar la evidencia actual y entender el papel inmunomodulador de la vitamina D.

Las palabras claves utilizadas fueron: “vitamina D”, “suplementación”, “enfermedades autoinmunes”, “papel inmunomodulador”.

ABSTRACT.

Vitamin D is a fat-soluble vitamin whose main function in the body is the homeostasis of calcium and phosphorus in bone. It is mainly obtained mainly in 3 ways: through ultraviolet radiation, feeding and supplementation.

In recent years, its close relationship with the function of our immune system has been studied.

Research began with the discovery of the vitamin D receptor, present in most of the nucleated cells of our organism, and is oriented in the study of the effects of its activation in extraosseous tissues, thus interpreting its participation in numerous physiological and pathological processes.

In this work, a bibliographic review is carried out on all these associations, with the aim of synthesising the current evidence and understanding the immunomodulatory role of vitamin D.

The keywords used were: "vitamin D", "supplementation", "autoimmune diseases", "immunomodulatory role".

ÍNDICE

1.	INTRODUCCIÓN Y ANTECEDENTES.....	- 5 -
2.	OBJETIVOS.....	- 6 -
3.	MATERIAL Y MÉTODOS.....	- 6 -
4.	RESULTADOS.....	- 7 -
4.1.	Síntesis y metabolismo de la vitamina D.....	- 7 -
4.2.	Receptor de vitamina D (VDR).....	- 8 -
4.3.	Proteína de unión a la vitamina D (DBP).....	- 8 -
4.4.	Microbioma y vitamina D.....	- 9 -
4.5.	Papel de la vitamina D y el sistema inmune.....	- 10 -
4.5.1.	Sistema inmune innato (SII).....	- 11 -
4.5.2.	Sistema inmune adaptativo (SIA).....	- 12 -
4.6.	Vitamina D y relación con la enfermedad autoinmune.....	- 14 -
4.6.1.	Diabetes mellitus y vitamina D.....	- 15 -
4.6.2.	Enfermedad inflamatoria intestinal y vitamina D.....	- 16 -
4.6.3.	Enfermedad autoinmune del tiroides y vitamina D.....	- 16 -
4.6.4.	Artritis reumatoide y vitamina D.....	- 17 -
4.7.	Suplementación con vitamina D evidencia actual.....	- 18 -
4.8.	Otros nutrientes relacionados con el aprovechamiento y la eficacia de la vitamina D...- 19 -	
5.	CONCLUSIONES.....	- 20 -
6.	BIBLIOGRAFÍA.....	- 21 -

1. INTRODUCCIÓN Y ANTECEDENTES.

Aunque cada vez seamos más conscientes de la importancia de la nutrición y su papel en numerosas enfermedades, todavía nos cuesta asumir que términos como 'nutrición' y 'prevención' (o incluso mejoría) vayan de la mano.

Es por eso que múltiples estudios han basado su búsqueda en intentar demostrar dicha relación.

Las vitaminas son un grupo de sustancias orgánicas muy heterogéneo en cuanto a estructura y funciones. Son necesarias para el funcionamiento celular, crecimiento y desarrollo normal. Según su solubilidad, se clasifican en dos grupos, hidrosolubles y liposolubles. La vitamina D se encuentra dentro del grupo de las liposolubles, por lo que puede ser almacenada en el hígado y en el tejido adiposo para ser transportada por sangre mediante lipoproteínas o transportadores especiales hasta los lugares que la requieran.

Se puede obtener de tres maneras, a través de la piel, la dieta y los suplementos.

Estimula la absorción del calcio, uno de los principales elementos del tejido óseo, juega un papel fundamental en el sistema nervioso, muscular y además, en los últimos años se ha observado que la vitamina D influye en un número importante de procesos fisiológicos, especialmente en relación con el sistema inmune. Así, diversas enfermedades como el cáncer, la esclerosis múltiple, la enfermedad inflamatoria intestinal, la hipertensión arterial y la enfermedad cardiovascular se han relacionado con niveles bajos de la vitamina (1).

En España predomina la insuficiencia de vitamina D (hipovitaminosis) en todas las edades estudiadas y en ambos sexos, a pesar de la alta radiación solar y la facilidad de acceso a la suplementación. En un estudio realizado en la Rioja en casi 22000 personas, aproximadamente el 90% tenía insuficiencia o déficit (menos de 30 ng/mL), siendo más predominante en hombres que en mujeres; en mayores de 75 años; y siendo más notable en los meses de invierno que en verano (2). Algunos de los factores de riesgo y/o enfermedades asociadas son raza no caucásica, edad avanzada, exposición solar restringida, tabaquismo, obesidad, deficiencia cognitiva...

Los valores normales para asegurar un nivel óptimo de 25-hidroxivitamina D son 25-50 ng/mL. Se sugiere una ingesta diaria (dieta y/o suplementos) de al menos 600 UI en niños y

adolescentes; 800 UI en población general adulta; 800-1000 UI en mujeres postmenopáusicas y varones mayores de 50 años y de al menos 800-2000 UI en pacientes con osteoporosis, fracturas y/o ancianos institucionalizados (3)

Se recomienda una exposición solar diaria de entre 15-30 minutos con factor de protección. Dosis muy altas de vitamina D (hipervitaminosis) pueden dar lugar a una hipercalcemia, produciendo daños a nivel renal, en tejidos blandos y huesos. Los síntomas incluyen debilidad muscular, disminución del apetito, polidipsia y poliuria, deshidratación, fatiga, estreñimiento, vómitos y presión arterial alta (4). El nivel de ingesta superior tolerable actual según la European Food Safety Authority (EFSA) en ambos sexos es de 35 µg/día en bebés de 7-11 meses; de 50 µg/día en niños de 1-10 años; y 100 µg/día a partir de los 11 años, incluyendo mujeres embarazadas y lactantes (5) (6).

2. OBJETIVOS.

Por todo lo mencionado anteriormente, el objetivo general de esta revisión bibliográfica es repasar y sintetizar la cada vez mayor información existente en la literatura científica de los últimos años sobre la asociación entre la vitamina D y las enfermedades autoinmunes, las cuales afectan cada vez a más población.

Los objetivos específicos son los siguientes:

- Detallar la relación entre los distintos niveles séricos de vitamina D y el sistema inmune.
- Revisar la vinculación entre la correcta suplementación de vitamina D y las enfermedades autoinmunes.

3. MATERIAL Y MÉTODOS.

Hemos realizado una revisión narrativa mediante la búsqueda bibliográfica de artículos científicos y publicaciones en las bases de datos de PubMed, SciELO, Sciencedirect, Elsevier, Medline y Uptodate.

Tras ello se realizó una selección y síntesis de la información recopilada sobre la Vitamina D y su relación con las enfermedades autoinmunes.

4. RESULTADOS.

4.1. Síntesis y metabolismo de la vitamina D.

La vitamina D se encuentra en dos formas inactivas biológicamente: vitamina D₂ o ergocalciferol y vitamina D₃ o colecalciferol. La vitamina D₂ generalmente es de origen fúngico o vegetal y la vitamina D₃ de origen animal.

Se puede adquirir mediante la exposición al sol, a través de la dieta (aceites de hígado de pescado, pescados grasos y yema de huevo) o bien mediante suplementos.

La fuente principal proviene de la síntesis en las células epiteliales de la piel, tras la conversión de 7-dehidrocolesterol a vitamina D₃ por la radiación ultravioleta B del sol.

Para que sea activa, sufre dos hidroxilaciones.

La primera hidroxilación tiene lugar en el hígado, produciendo calcidiol, que hoy en día se considera el mejor marcador de los depósitos de vitamina D en el organismo y cuya vida media es 15 días. La segunda hidroxilación tiene lugar en los riñones, produciendo calcitriol, que viaja hacia otros tejidos repartidos por el organismo.

Mencionar que esta última no es producida exclusivamente en los riñones, sino que también puede ser producida in situ, dentro de las mitocondrias de las propias células de diferentes tejidos, que son capaces de efectuar la hidroxilación requerida debido a que expresan el gen CYP27b1, que proporciona las instrucciones necesarias para producir la enzima 1- α -hidroxilasa. Algunos de estos otros tejidos son el cerebro, la placenta, osteoblastos y condrocitos, epitelios de la piel y próstata, glándulas tiroideas, paratiroides y páncreas, tejidos con formación de tumores, monocitos, macrófagos y células dendríticas (7).

El calcitriol favorece la reabsorción renal de calcio, así como la absorción en el intestino de calcio y fósforo e incrementa la movilización del calcio del hueso al plasma. Su producción es estimulada por la PTH y los bajos niveles de fósforo. La hipocalcemia a su vez, estimula la producción de PTH.

4.2. Receptor de vitamina D (VDR).

El gen del receptor de la vitamina D (VDR) en humanos se localiza en el brazo largo del cromosoma 12. La proteína VDR es una fosfoproteína de 427 aminoácidos y 48 kDa en la que se reconocen dos dominios fundamentales, uno de unión al ADN y otro de unión al calcitriol (8). Se ha descrito en más de 30 tejidos diferentes, incluyendo el corazón, el intestino, el hígado, los riñones, los pulmones y distintas células del sistema inmunitario (timo, linfocitos T y B de la médula ósea).

El VDR se activa mediante la unión con el calcitriol, que forma un heterodímero con el receptor X retinoide (RXR), y posteriormente regulan la transcripción de los genes implicados en los efectos de la vitamina D, incluido el metabolismo del fósforo y el calcio, la proliferación celular y el control de la inmunidad innata y adaptativa (9).

La regulación de la VDR está determinada por factores genéticos y ambientales. Los polimorfismos en el gen VDR podrían modificar su actividad y por lo tanto, podrían ser la explicación de la diferente respuesta a la suplementación con vitamina D.

4.3. Proteína de unión a la vitamina D (DBP).

Debido a su naturaleza hidrofóbica, los metabolitos de la vitamina D sobre todo el calcidiol, se unen a proteínas transportadoras, siendo la principal la VDBP o DBP que liga alrededor del 90% de su concentración circulante. La albúmina liga el 10% y una pequeña fracción del 0.1% circula libre, que puede atravesar las membranas y realizar las acciones biológicas.

Algunos estudios como el recientemente publicado de Rybchyn et al 2020, plantean la posibilidad de que las células del tejido muscular puedan ser almacenes activos de vitamina D. Las células musculares incorporan esta proteína de la sangre al citoplasma celular donde se une a la actina citoplasmática. Esta DBP intracelular proporciona un sitio de unión específico para la vitamina D que se difunde en la célula desde el líquido extracelular. Cuando la DBP intracelular sufre una degradación proteolítica, la vitamina D unida se libera y se difunde nuevamente en la sangre. Esta captación y liberación de vitamina D por el músculo explica el por qué la vitamina D presenta una vida media muy larga en la circulación

sanguínea. Este mecanismo podría haber evolucionado para mantener un nivel adecuado de vitamina D en invierno (10).

4.4. Microbioma y vitamina D.

El conjunto de microorganismos vivos que se encuentran en el tubo digestivo se conoce como microbioma. Pueden ser bacterias, virus, levaduras, hongos y parásitos que conviven en nuestro organismo.

Se acumulan especialmente en el colon, pero también se pueden encontrar en la boca, estómago y otros tramos del tubo digestivo (11).

El microbioma intestinal está involucrado en la síntesis de ácidos biliares secundarios, como el ácido litocólico (LCA), que es tóxico para el hígado y las células intestinales, y además puede inducir cáncer entérico (12).

La expresión del citocromo CYP3A, que participa en el metabolismo oxidativo de los fármacos y en este caso está involucrado en la desintoxicación de LCA en el intestino y el hígado, es inducida tras la unión de la vitamina D con su receptor VDR en las células intestinales. Por lo tanto, la vitamina D es capaz de evitar la toxicidad inducida por nuestro microbioma.

Por otro lado, el LCA puede unirse al VDR disminuyendo la síntesis de la vitamina D y por consecuencia, del calcitriol o la expresión de VDR, pudiendo llevar a una inflamación intestinal y a un aumento en la colonización de proteobacterias, colectivo que incluye gran variedad de bacterias patógenas, produciendo el desequilibrio del microbioma y afectando a la salud intestinal.

Los resultados de un estudio (13) aleatorizado doble ciego tras suplementar dosis diarias de 600, 4.000 o 10.000 UI de vitamina D₃ oral a pacientes sanos con niveles < 30 ng/ml de vitamina D en su forma sérica (25-hidroxivitamina D) se asociaron con un aumento de las bacterias beneficiosas y una disminución de las bacterias patógenas. Se observó además un aumento dependiente de la dosis en las bacterias asociadas con una disminución de la actividad inflamatoria de la enfermedad intestinal después de la suplementación con vitamina D₃.

4.5. Papel de la vitamina D y el sistema inmune.

Existe una sólida evidencia que relaciona el correcto funcionamiento del sistema inmunológico con una correcta nutrición y un correcto equilibrio de la microbiota intestinal. Ambos puntos son claves para maximizar en cualquier caso nuestra salud presente y futura. La inmunidad es la resistencia o capacidad que tiene un organismo de defenderse contra agentes extraños o patógenos (virus, hongos, protozoos y/o bacterias que causan enfermedades).

El sistema inmune es un complejo sistema de estructuras y procesos que nos protege de las enfermedades.

Desde un punto de vista funcional podemos hablar de:

- Un sistema inmune innato (barreras físicas y químicas, células NK, células fagocíticas, sistema del complemento, citoquinas, receptores tipo Toll): primera línea de defensa del huésped. Activa al sistema inmune adquirido en respuesta a las infecciones. Responde de la misma manera frente a diferentes estímulos infecciosos y posee una especificidad limitada.
- Un sistema inmune adquirido: específico para distintas moléculas y que mejora la capacidad defensiva frente exposiciones sucesivas. Sus principales características son: especificidad, diversidad, memoria, especialización y no reactivo a lo propio.

El gen CYP27b1 y los VDR están presentes en muchos tipos de células, incluidas varias células inmunitarias, como las células presentadoras de antígenos (dendríticas), células T y B y los monocitos.

La síntesis extrarrenal de calcitriol por parte de las células inmunitarias y los tejidos periféricos tiene propiedades inmunomoduladoras similares a las de citocinas activas localmente.

Las interacciones entre la vitamina D y su receptor VDR contribuyen a mantener la homeostasis intestinal al prevenir la invasión de patógenos, suprimir la inflamación y proporcionar integridad celular (14).

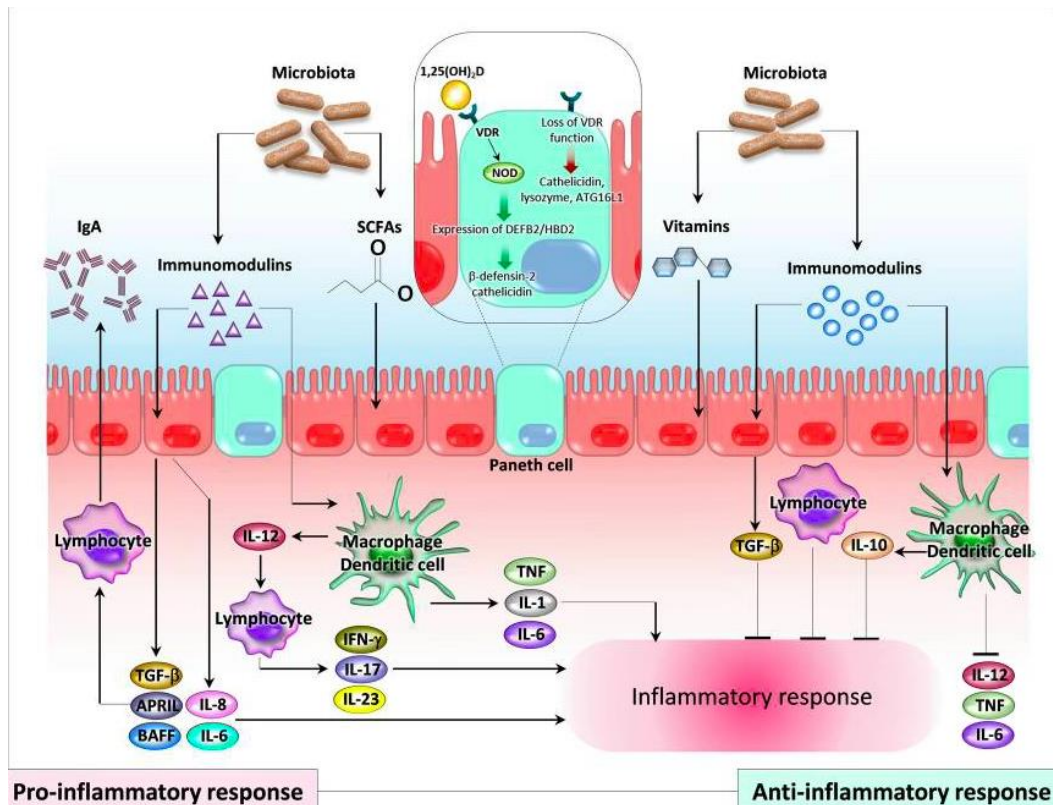


Figura 1: Vitamin D and the Host-Gut Microbiome: A Brief Overview (14).

La vitamina D posee una doble acción: por un lado, promueve la defensa innata del huésped actuando eficazmente frente a la infección. Por otro lado, limita la inmunidad adquirida evitando la inflamación excesiva y retardando la activación completa de células T y la proliferación celular exagerada.

4.5.1. Sistema inmune innato (SII).

El sistema inmunitario innato (SII) es la primera línea de defensa del organismo y no es específica. Esto quiere decir que las respuestas son las mismas para todos los patógenos potenciales, sin importar lo diferentes que sean y cuántas veces hayan entrado en el organismo. No genera memoria inmunitaria.

Las barreras físicas, químicas y biológicas actúan de forma constante como primer nivel de defensa impidiendo la entrada de los microorganismos hacia el interior del organismo y su posterior proliferación. Si el agente extraño supera esta barrera, se produce la activación

tanto de los factores solubles como de las células, tratando de evitar su establecimiento, desarrollo y acción patógena.

Los macrófagos y las células dendríticas reconocen a los patógenos y los presentan a los linfocitos, haciendo de nexo de unión entre la inmunidad inespecífica y la específica.

Por otro lado, los NK son un tipo de linfocitos que tienen una función principal citotóxica que tienen receptores tipo Toll en su superficie y reconocen de forma inespecífica a las bacterias, hongos y virus. Favorece la expresión de péptidos antimicrobianos como las catelicidinas.

El sistema del complemento potencia la respuesta inflamatoria, facilita la fagocitosis y media la lisis celular, incluyendo la apoptosis.

Inmunorregulación de la vitamina D en el SII
Mejora los efectos antimicrobianos de los macrófagos y monocitos.
Favorece la migración de los leucocitos hacia los sitios de infección o lesión (quimiotaxis) y la capacidad fagocitaria.
Inhibe la producción de citoquinas proinflamatorias.
Favorece la producción y transcripción de péptidos antimicrobianos como la catelicidina.
Induce la maduración de las células NK.

4.5.2. Sistema inmune adaptativo (SIA).

El sistema inmune adaptativo (SIA) es aquel que genera una respuesta específica la cual reconoce al agente patógeno y lucha contra este. Genera memoria inmunitaria.

Sus principales elementos son los linfocitos T (producidos en la médula ósea y madurados en el timo) y linfocitos B (producidos en la médula ósea y madurados en los órganos linfoides secundarios).

Los linfocitos T maduran y se convierten en: linfocitos T colaboradores (Th), linfocitos T citotóxicos (Tc) y linfocitos T supresores (Ts). Estos trabajan de manera conjunta dando lugar a una respuesta conocida como inmunidad celular. Reconocen antígenos (toda sustancia ajena al organismo capaz de desencadenar una respuesta inmune) a través del

receptor de célula T (TCR) que no puede unirlos directamente, por lo que necesita de células presentadoras de antígenos (APC), que poseen unas moléculas “presentadoras” llamadas complejo principal de histocompatibilidad (MHC) para procesarlo en pequeños péptidos. Existen dos tipos de MHC: de clase I que presenta antígenos a los linfocitos T citotóxicos y el de clase II que presenta antígenos a los linfocitos T colaboradores.

Los linfocitos T colaboradores tienen un tipo de proteína llamada CD4+ que ayudan a las células B a producir anticuerpos (inmunoglobulinas que reconocen específicamente al antígeno y se fijan a él inactivándolo o marcándolo para que lo fagociten), activan a los macrófagos y reclutan células a áreas infectas o inflamadas mediante la producción de citocinas y quimiocinas. Se subdividen según el ambiente pro o antiinflamatorio en Th1 y Th2. Las células Th1 controlan los patógenos intracelulares, secretando IL-12 e IFN- γ . Las células Th2 se encargan de la defensa de organismos extracelulares mediante la producción de citoquinas como IL-4, IL-5, IL-10 e IL-13 (15). Si se produce un desequilibrio en las respuestas de Th2, esto puede producir por ejemplo, alergia y asma, mientras que si se produce un desequilibrio en las respuestas de Th1, esto origina algunas enfermedades autoinmunes como la diabetes (15). Recientemente se ha identificado un tercer subtipo, las Th17 con predominio proinflamatorio que son activadas mediante la secreción de IL-23, y se encargan de la defensa de organismos extracelulares, así como en el desarrollo de enfermedades autoinmunitarias mediante la secreción de IL-17.

Los linfocitos T citotóxicos tienen un tipo de proteína llamada CD8+ que puede actuar de tres formas diferentes: en primer lugar, secretando citocinas como TNF- α e IFN- γ , con efectos antitumorales y antimicrobianos; en segundo lugar, liberando perforinas y granzimas que provocan la apoptosis celular; y por último, mediante la vía Fas/FasL que inicia una cascada de señalización y promueve la activación de caspasas, enzimas que conducen a la apoptosis celular (16).

Los linfocitos T supresores regulan o suprimen a las demás células del sistema inmunitario y ayudan a prevenir enfermedades autoinmunes. Su fenotipo es CD4+CD25+ y la expresión diferencial del factor de transcripción FoxP3.

Los linfocitos B cuando entran en contacto con un antígeno se multiplican y se transforman en células plasmáticas o efectoras, que producen anticuerpos. Esta respuesta es conocida como inmunidad humoral.

Inmunorregulación de la vitamina D en el SIA
Inhíbe la proliferación y diferenciación de los linfocitos B, promoviendo su apoptosis y disminuyendo la producción de inmunoglobulina y anticuerpos.
Suprime las respuestas de los linfocitos Th1, reduciendo la acción de las citoquinas proinflamatorias IL-12 e IFN- γ .
Promueve las respuestas de los linfocitos Th2, fomentando la acción de las citoquinas antiinflamatorias IL-4, IL-5, IL-10 e IL-13.
Inhíbe la producción de TNF- α , dando lugar a una respuesta antiinflamatoria.
Efecto antiinflamatorio al suprimir IL-17 e IL-23.
Regula el funcionamiento de los linfocitos supresores, mejorando sus funciones.

4.6. Vitamina D y relación con la enfermedad autoinmune.

Las enfermedades autoinmunes son aquellas en las que el sistema inmune ataca a algo del propio organismo como si lo considerara extraño, cuando en realidad son células sanas a las que no debería atacar. El desarrollo de las enfermedades autoinmunes es multifactorial. La genética influye, pero la evidencia actual también menciona el papel de los factores ambientales. En países desarrollados donde abunda la “dieta occidental”, hay una cantidad mucho más elevada de enfermedades autoinmunes con respecto a zonas donde no predomina este tipo de dieta (17) (18).

Algunas de las explicaciones de cómo en los países desarrollados se favorece el incremento de enfermedades autoinmunes son los diferentes estilos de vida y la alimentación, que pueden llevar a desequilibrios de la microbiota; el estrés, ya que se relaciona directamente con una alteración de la función del sistema inmunitario y el desequilibrio de la microbiota; la falta de actividad física y una dieta rica en calorías vacías y ultra procesados, relacionadas con la obesidad y con el desarrollo de enfermedades autoinmunes.

Todos estos a su vez son factores de riesgo de déficit de vitamina D (sedentarismo, escasa actividad al aire libre, dietas desequilibradas...). Cada vez más autores correlacionan el óptimo estado sérico de esta con la posible prevención e incluso mejora de alguna de estas enfermedades.

4.6.1. Diabetes mellitus y vitamina D.

La resistencia a la insulina desempeña un papel clave en la patogénesis de los factores de riesgo cardiovascular.

Antiguamente, la insulinoresistencia era considerada una consecuencia directa del déficit de vitamina D, pero parece razonable pensar que el déficit de vitamina D en algunas circunstancias, podría ser el resultado de algún mecanismo responsable del desarrollo de la insulinoresistencia. Luego la deficiencia de vitamina D podría considerarse un fenómeno secundario de la resistencia a la insulina. Esto sugiere que mejorar la condición de resistencia a la insulina es un paso necesario para mejorar las estrategias basadas en la suplementación con vitamina D. De tal forma, que aparte de los factores conocidos como principales causas de su déficit (escasa ingesta, malabsorción gastrointestinal, sedentarismo, latitud...), la insulinoresistencia puede disminuir la actividad de las hidroxilasas hepática y renal que llevan a la forma activa de vitamina D, así como interferir en la expresión del gen del receptor de la vitamina D (19).

Un estudio (20) realizó el seguimiento de 60 pacientes, comparando sus valores séricos de reservorio de vitamina D antes y después de la suplementación diaria con vitamina D₃, encontrándose una mejora de las condiciones de la enfermedad. El aumento significativo del grupo con niveles séricos de 5-21,45 ng/ml a 24,53-33.23 ng/ml, mejoraron en el 46,6% de los casos tanto el perfil tiroideo (en hipotiroidismo) como en el 45% de los casos el control glucémico (en diabetes mellitus).

Otro estudio (21) evaluó los efectos de la suplementación de colecalciferol sobre la microcirculación, los signos y síntomas de la neuropatía periférica y los marcadores inflamatorios en pacientes con diabetes tipo 2 (DM2). Sesenta y siete pacientes con DM2 y neuropatía periférica se asignaron al azar en dos grupos de tratamiento, en dosis de 5.000

UI y 40.000 UI una vez a la semana por vía oral durante 24 semanas. La gravedad de la neuropatía, los parámetros de la microcirculación cutánea y los marcadores inflamatorios se evaluaron antes y después del tratamiento. Concluyó que la suplementación con dosis de colecalciferol de 40.000 UI/semana durante 24 semanas se asoció con una mejoría en las manifestaciones clínicas, la microcirculación cutánea y los marcadores inflamatorios en pacientes con DM2 y neuropatía periférica. En el grupo de 5.000 UI/semana no se detectaron cambios.

4.6.2. Enfermedad inflamatoria intestinal y vitamina D.

La deficiencia de vitamina D es frecuente en los pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal (EII), que incluye entre otras, colitis ulcerosa y la enfermedad de Crohn (22). El efecto autocrino de la vitamina D que modula la respuesta inflamatoria desempeña un papel fundamental en la enfermedad, ya que su papel se asocia con una menor frecuencia de recaídas, menor recurrencia postoperatoria, mayor calidad de vida y una respuesta normalizada a las terapias biológicas.

Aún no está claro si la deficiencia de vitamina D es un factor causante de la EII. La suplementación es una buena estrategia para mejorar los resultados clínicos.

Los datos respaldan que tiene un papel protagonista en el curso de la enfermedad, tanto a nivel celular como fenotípico, y además, un papel terapéutico para mejorar el estado de quienes la sufren.

4.6.3. Enfermedad autoinmune del tiroides y vitamina D.

La evidencia actual demuestra una asociación entre el bajo nivel de vitamina D y las enfermedades tiroideas autoinmunes como la tiroiditis de Hashimoto (HT) y la enfermedad de Graves (DG) (23).

Muscogiuri et al., estudiaron a 168 sujetos con una media de edad de 82 años (24) y demostraron una prevalencia significativamente mayor de enfermedades tiroideas

autoinmunes en sujetos con deficiencia de vitamina D y una correlación significativa entre los niveles de 25-hidroxivitamina D y la enzima anti-peroxidasa tiroidea (anti-TPO).

Mazokopakis et al., mostraron que los niveles séricos de 25-hidroxivitamina D se correlacionan con los niveles de anti-TPO. Dichos niveles de anti-TPO fueron significativamente más altos en pacientes con HT con deficiencia de vitamina D que en pacientes con HT sin deficiencia. Tras suplementar oralmente durante 4 meses vitamina D₃ a los pacientes con déficit, se observó una disminución significativa (20,3%) de los niveles séricos de anti-TPO (25).

Por otro lado, un metaanálisis publicado en 2015 (26) confirmó la gran asociación entre la deficiencia de vitamina D y las enfermedades tiroideas autoinmunes.

4.6.4. Artritis reumatoide y vitamina D.

Se ha implicado a la IL-17 de modo directo en el desarrollo de diversas enfermedades autoinmunes, entre ellas destaca la artritis reumatoide (AR), enfermedad en la que se ha encontrado que la expresión de IL-17 tiene una acción directa en la evolución del cuadro clínico, dado que está elevada en las zonas afectadas. El déficit vitamina D (mayoritario en estos pacientes), potencia la actividad de IL-1 y TNF- α .

En un estudio publicado por Chandrashekara & Patted, 2017 (27) confirmaron que la suplementación con vitamina D en 150 pacientes mejoraba la enfermedad en un periodo de corta duración.

También Lourduoss et al., 2017 (28) en un estudio con 727 pacientes con AR demostraron que una mayor ingesta de vitamina D durante el año anterior al inicio de la enfermedad, se asoció con mejores resultados del tratamiento.

Dado que el dolor es uno de los síntomas cruciales descritos por los pacientes con AR, algunos estudios demostraron el efecto positivo de la vitamina D en este aspecto (29).

4.7. Suplementación con vitamina D evidencia actual.

Para determinar la disponibilidad de vitamina D (no se recomienda el cribado en población sana; sí en las diferentes poblaciones de riesgo) es necesario medir la concentración de 25-hidroxitamina D en suero, ya que este metabolito constituye el mayor depósito de vitamina D del cuerpo humano. La vida media de la 25-hidroxitamina D circulante es de 2 a 3 semanas. La mayor parte se encuentra como 25-hidroxitamina D₃, mientras que la 25-hidroxitamina D₂ alcanza concentraciones medibles únicamente en pacientes que toman suplementos de vitamina D₂.

La suplementación en general es bastante segura, no obstante, existe un riesgo potencial de toxicidad que puede conducir a hipercalcemia, hiperfosfatemia, supresión de PTH e hipercalciuria.

Existen tres tipos de fármacos utilizados en el tratamiento del déficit de vitamina D: la vitamina D₃ (colecalfiferol), el calcidiol o calcifediol y el calcitriol.

El más utilizado en la actualidad es el calcidiol o calcifediol (nombre comercial Hidroferol®). Algunos autores defienden la administración diaria con D₃ para potenciar su papel inmunitario.

Muchos estudios observacionales han asociado la vitamina D con un menor riesgo de sufrir varias enfermedades autoinmunes. En un primer ensayo controlado aleatorizado doble ciego de gran magnitud (30) los autores han querido probar el efecto de la suplementación tanto de la vitamina D₃ como de los ácidos grasos omega-3 para la prevención de enfermedades autoinmunes en 25.871 personas elegidas al azar. Se aleatorizaron en diferentes grupos y controlados con un grupo placebo. La dosis diaria de vitamina D fue de 2000 UI cada día.

Los resultados concluyeron que la suplementación durante 5 años con vitamina D₃ y/o ácidos grasos omega-3 redujo la enfermedad autoinmune incidente en un 25-30% en adultos mayores frente a aquellos que no recibieron ningún suplemento. El efecto de la vitamina D₃ pareció más fuerte después de 2 años de suplementación.

Otro estudio (31) encontró que la suplementación con vitamina D durante el primer año de vida corrige rápidamente la hipovitaminosis D del recién nacido. Manteniendo dosis de

entre 400 y 1.000 UI/día, encontraron que 1.000 UI (en comparación con 400 UI) aumenta la masa magra corporal (tejidos y estructuras no grasas) medida a los 12 meses, y no modifica la masa grasa.

Es importante no suplementar de forma continuada la vitamina D sin una valoración exhaustiva de la persona, su perfil clínico y bioquímico, su estilo de vida, su hidratación y alimentación, el uso de otros complementos nutricionales y fármacos, junto a una continua monitorización.

4.8. Otros nutrientes relacionados con el aprovechamiento y la eficacia de la vitamina D.

Existe una relación estrecha entre el calcio, el magnesio y la vitamina D. Diferentes ensayos clínicos demuestran que el calcio influye en el estado del magnesio y de la vitamina D.

Las personas con una hiperdosificación de calcio e hipodosificación en magnesio tienen un mayor riesgo de sufrir deficiencia de vitamina D; la suplementación alta de calcio aumenta la excreción urinaria de magnesio; estados subóptimos de magnesio empeoran el estado y metabolismo de vitamina D.

Un estudio reciente (ensayo controlado aleatorizado doble ciego) con 95 participantes durante 12 semanas, concluye que suplementar vitamina D y magnesio es mucho mejor que tomar vitamina D sola (32). El estudio tuvo tres grupos de tratamiento: grupo placebo, grupo con dosis de vitamina D sola y grupo con dosis de vitamina D y magnesio.

Se lleva a cabo en sujetos con sobrepeso u obesidad, ya que suelen tener mayor déficit de vitamina D. Se obtiene que mejorar los niveles de magnesio y vitamina D en dicha población, de manera conjunta, puede conducir a mayores beneficios cardiometabólicos, a diferencia de suplementar vitamina D aislada.

Los sujetos que recibieron magnesio y vitamina D de manera conjunta tuvieron un mayor aumento de la 25-hidroxivitamina D en sangre, en comparación con los participantes en el grupo de vitamina D sola.

Por lo tanto, un tratamiento combinado de magnesio y vitamina D puede ser más efectivo para aumentar las concentraciones séricas de vitamina D en comparación con un suplemento de vitamina D solo.

5. CONCLUSIONES.

En consideración de lo anteriormente visto, resulta oportuno mencionar que existe una importante relación entre los niveles de vitamina D y el sistema inmune. Por ello, es importante la recomendación de mantener unos niveles óptimos de vitamina D en su forma sérica (25-hidroxivitamina D). De hecho, no debemos olvidar mencionar que existe una fuerte relación entre los niveles bajos de vitamina D (menos de 30 ng/mL), y las enfermedades crónicas; incluso actualmente se plantea si el déficit es causa o consecuencia de estas afecciones.

Así, una vez realizada nuestra revisión narrativa, cabe destacar también la cada vez mayor evidencia de que una correcta suplementación con vitamina D en pacientes con enfermedades autoinmunes produce una posible mejora de la sintomatología, así como la prevención de estas.

Si bien, siguen siendo necesarios más estudios que avalen dicha asociación y cuáles son los niveles con los que se conseguirían dichos probables beneficios.

6. BIBLIOGRAFÍA.

1. Valero Zanuy MÁ, Hawkins Carranza F. Metabolismo, fuentes endógenas y exógenas de vitamina D. Rev Esp Enfermedades Metabólicas Óseas. julio de 2007;16(4):63-70.
2. Díaz-López A, Paz-Graniel I, Alonso-Sanz R, Marqués Baldero C, Mateos Gil C, Arija Val V. Vitamin D deficiency in primary health care users at risk in Spain. Nutr Hosp [Internet]. 2021 [citado 25 de abril de 2022]; Disponible en: <https://www.nutricionhospitalaria.org/articles/03565/show>
3. Casado E, Quesada J, Naves M, Peris P. Recomendaciones de la SEIOMM en la prevención y tratamiento del déficit de vitamina D [Internet]. Revista de Osteoporosis y Metabolismo Mineral · Publicación Oficial SEIOMM. 2021 [citado 29 de marzo de 2022]. Disponible en: <http://revistadeosteoporosisymetabolismomineral.com/2021/07/08/recomendaciones-la-seiommm-la-prevencion-tratamiento-del-deficit-vitamina-d/>
4. Hipervitaminosis D: MedlinePlus enciclopedia médica [Internet]. [citado 19 de marzo de 2022]. Disponible en: <https://medlineplus.gov/spanish/ency/article/001594.htm>
5. EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies (EFSA NDA Panel), Turck D, Bresson JL, Burlingame B, Dean T, Fairweather-Tait S, et al. Update of the tolerable upper intake level for vitamin D for infants. EFSA J. 2018;16(8):e05365.
6. EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies (NDA). Dietary reference values for vitamin D. EFSA J. 2016;14(10):e04547.
7. Bascuñana MH. La mal/bien llamada vitamina D: a juicio – Bascuñana [Internet]. [citado 19 de marzo de 2022]. Disponible en: <https://bascunana.net/2021/09/14/la-mal-bien-llamada-vitamina-a-juicio/>
8. Álvarez-Hernández D, Díaz MN, Andía C. Los poliformismos del gen del receptor de la vitamina D (VDR) modulan la respuesta a la vitamina D de forma tejido específica. :8.
9. Usategui-Martín R, De Luis-Román DA, Fernández-Gómez JM, Ruiz-Mambrilla M, Pérez-Castrillón JL. Vitamin D Receptor (VDR) Gene Polymorphisms Modify the Response to Vitamin D Supplementation: A Systematic Review and Meta-Analysis. Nutrients. 15 de enero de 2022;14(2):360.

10. Rybchyn MS, Abboud M, Puglisi DA, Gordon-Thomson C, Brennan-Speranza TC, Mason RS, et al. Skeletal Muscle and the Maintenance of Vitamin D Status. *Nutrients*. 26 de octubre de 2020;12(11):3270.
11. Bascuñana MH. Microbioma, vitamina D y salud intestinal – Bascuñana [Internet]. [citado 19 de marzo de 2022]. Disponible en: <https://bascunana.net/2019/07/11/microbioma-vitamina-d-y-salud-intestinal/>
12. Tabatabaeizadeh SA, Tafazoli N, Ferns GA, Avan A, Ghayour-Mobarhan M. Vitamin D, the gut microbiome and inflammatory bowel disease. *J Res Med Sci Off J Isfahan Univ Med Sci*. 23 de agosto de 2018;23:75.
13. Charoenngam N, Shirvani A, Kalajian TA, Song A, Holick MF. The Effect of Various Doses of Oral Vitamin D3 Supplementation on Gut Microbiota in Healthy Adults: A Randomized, Double-blinded, Dose-response Study. *Anticancer Res*. 1 de enero de 2020;40(1):551-6.
14. Akimbekov NS, Digel I, Sherelkhan DK, Lutfor AB, Razzaque MS. Vitamin D and the Host-Gut Microbiome: A Brief Overview. *ACTA Histochem Cytochem*. 26 de junio de 2020;53(3):33-42.
15. CD4+ T Cells | British Society for Immunology [Internet]. [citado 22 de junio de 2022]. Disponible en: <https://www.immunology.org/es/public-information/bitesized-immunology/cells/c%C3%A9lulas-t-cd4>
16. CD8+ T Cells | British Society for Immunology [Internet]. [citado 22 de junio de 2022]. Disponible en: <https://www.immunology.org/es/public-information/bitesized-immunology/cells/c%C3%A9lulas-t-cd8>
17. Bach JF. The effect of infections on susceptibility to autoimmune and allergic diseases. *N Engl J Med*. 19 de septiembre de 2002;347(12):911-20.
18. Okada H, Kuhn C, Feillet H, Bach JF. The ‘hygiene hypothesis’ for autoimmune and allergic diseases: an update. *Clin Exp Immunol*. abril de 2010;160(1):1-9.
19. Trimarco V, Manzi MV, Mancusi C, Strisciuglio T, Fucile I, Fiordelisi A, et al. Insulin Resistance and Vitamin D Deficiency: A Link Beyond the Appearances. *Front Cardiovasc Med*. 17 de marzo de 2022;9:859793.

20. International Journal of Medical Science and Current Research (IJMSCR). 2019;2(3):7.
21. Karonova T, Stepanova A, Bystrova A, Jude EB. High-Dose Vitamin D Supplementation Improves Microcirculation and Reduces Inflammation in Diabetic Neuropathy Patients. *Nutrients*. 20 de agosto de 2020;12(9):2518.
22. Nielsen OH, Hansen TI, Gubatan JM, Jensen KB, Rejnmark L. Managing vitamin D deficiency in inflammatory bowel disease. *Frontline Gastroenterol*. 1 de octubre de 2019;10(4):394-400.
23. Kim D. The Role of Vitamin D in Thyroid Diseases. *Int J Mol Sci*. 12 de septiembre de 2017;18(9):1949.
24. Muscogiuri G, Mari D, Prolo S, Fatti LM, Cantone MC, Garagnani P, et al. 25 Hydroxyvitamin D Deficiency and Its Relationship to Autoimmune Thyroid Disease in the Elderly. *Int J Environ Res Public Health*. septiembre de 2016;13(9):850.
25. Mazokopakis EE, Papadomanolaki MG, Tsekouras KC, Evangelopoulos AD, Kotsiris DA, Tzortzinis AA. Is vitamin D related to pathogenesis and treatment of Hashimoto's thyroiditis? *Hell J Nucl Med*. diciembre de 2015;18(3):222-7.
26. Wang J, Lv S, Chen G, Gao C, He J, Zhong H, et al. Meta-Analysis of the Association between Vitamin D and Autoimmune Thyroid Disease. *Nutrients*. abril de 2015;7(4):2485-98.
27. Chandrashekara S, Patted A. Role of vitamin D supplementation in improving disease activity in rheumatoid arthritis: An exploratory study. *Int J Rheum Dis*. julio de 2017;20(7):825-31.
28. Lourudoss C, Wolk A, Nise L, Alfredsson L, Vollenhoven R van. Are dietary vitamin D, omega-3 fatty acids and folate associated with treatment results in patients with early rheumatoid arthritis? Data from a Swedish population-based prospective study. *BMJ Open*. junio de 2017;7(6):e016154.
29. Yesil H, Sungur U, Akdeniz S, Gurer G, Yalcin B, Dundar U. Association between serum vitamin D levels and neuropathic pain in rheumatoid arthritis patients: A cross-sectional study. *Int J Rheum Dis*. 2018;21(2):431-9.

30. Hahn J, Cook NR, Alexander EK, Friedman S, Walter J, Bubes V, et al. Vitamin D and marine omega 3 fatty acid supplementation and incident autoimmune disease: VITAL randomized controlled trial. *BMJ*. 26 de enero de 2022;e066452.
31. Razaghi M, Gharibeh N, Vanstone CA, Sotunde OF, Khamessan A, Wei SQ, et al. Correction of neonatal vitamin D status using 1000 IU vitamin D/d increased lean body mass by 12 months of age compared with 400 IU/d: a randomized controlled trial. *Am J Clin Nutr*. 19 de abril de 2022;nqab431.
32. Cheung MM, Dall RD, Shewokis PA, Altasan A, Volpe SL, Amori R, et al. The effect of combined magnesium and vitamin D supplementation on vitamin D status, systemic inflammation, and blood pressure: A randomized double-blinded controlled trial. *Nutrition*. julio de 2022;99-100:111674.