

INSTITUTO DE ENDOCRINOLOGIA Y ENFERMEDADES METABOLICAS

## Vitamina D

### *Su participación en el desarrollo del esqueleto óseo\**

Dr. FRANCISCO OCHOA TORRES\*\*

El comportamiento de la vitamina D en el proceso de crecimiento y desarrollo del esqueleto óseo son conocidos desde principios de siglo.<sup>1</sup> La presencia de esta vitamina es necesaria para mantener una adecuada absorción de calcio y fósforo a nivel intestinal que garantiza cifras normales de calcemia y fosforemia.<sup>1</sup>

La carencia de vitamina D provoca un cuadro clínico caracterizado, en el niño: por un déficit de calcificación de la matriz ósea de los cartílagos del crecimiento, ensanchamiento de las epífisis, deformidades de los huesos largos y retraso del crecimiento longitudinal que impiden que el niño alcance la futura talla constitucional.<sup>2</sup> Esta entidad es conocida con el nombre de raquitismo, y constituye una de las causas etiológicas del síndrome de baja talla (fig. 1).

En el adulto la deficiencia vitamínica provoca un déficit de mineralización de la matriz ósea acompañado de un aumento de la descalcificación del hueso, determi-

nada por el hiperparatiroidismo reaccional. Clínicamente estos efectos se caracterizan por dolores óseos asociados en ocasiones a fracturas patológicas que pueden llevar al paciente a un estado de invalidez.

Radiológicamente estas lesiones están determinadas por una disminución de la densidad ósea (osteoporosis) y por la presencia de estrías óseas o fisuras de Looser-Milkman, que aparecen de forma simétrica ante todo en los huesos largos y las costillas a nivel de los puntos de tracción máxima de los músculos (osteomalasia).<sup>2</sup>

En edad avanzada generalmente existe una asociación de las dos entidades, lo que constituye la osteoporomalacia.

Las alteraciones bioquímicas de la deficiencia en vitamina D producen:

a) Normo o hipocalcemia

Dependiente del grado de respuesta paratiroides a la disminución de la absorción cálcica.

b) Hipofosforemia

Determinada por la disminución de la absorción intestinal del fósforo.

c) Hiperfosfatemia

Por el aumento del aclaramiento renal del fósforo como consecuencia

\* Trabajo presentado en la IV Jornada Interna del Instituto de Endocrinología y Enfermedades Metabólicas, Ministerio de Salud Pública 1974, Habana.

\*\* Especialista endocrinólogo de 1er. grado del IEEM.

de un incremento de la actividad paratiroidea.

- d) Elevación de los niveles de fosfatasa alcalina del suero

Por el aumento de la actividad osteoblástica compensadora.

#### *Características de la vitamina D*

La actividad vitamínica D es producida por un grupo de sustancias derivadas del colesterol y que tienen en común la cualidad de estimular la absorción intestinal del calcio y del fósforo, y servir de intermediario a la parathormona en su acción movilizadora del calcio óseo; mediante el aumento de la calcemia y de la fosforemia que se derivan de estas acciones, se estimula la calcificación de la matriz ósea.<sup>3</sup>

Esta vitamina pertenece al grupo de vitaminas liposolubles, para cuya absorción son necesarias la integridad de la mucosa del intestino delgado y un normal funcionamiento, tanto pancreático como hepatobiliar.

Con acción vitamínica D se conocen más de diez derivados esteróicos, de los cuales los más importantes son:<sup>4</sup>

- a) Colecalciferol o vitamina D<sub>2</sub>

Que es la forma natural de la vitamina, sintetizada por el organismo a partir de los esteroides dérmicos por acción de los rayos solares (forma endógena).

- b) Ergoferol o vitamina D<sub>2</sub> (forma exógena)

De origen vegetal

- c) Dihidrotaquisterol o AT<sub>10</sub>

De origen vegetal.

Estos dos últimos derivados, conjuntamente con la vitamina D<sub>2</sub> contenida en los alimentos grasos de origen animal, son suministrados en forma dietética (forma exógena).



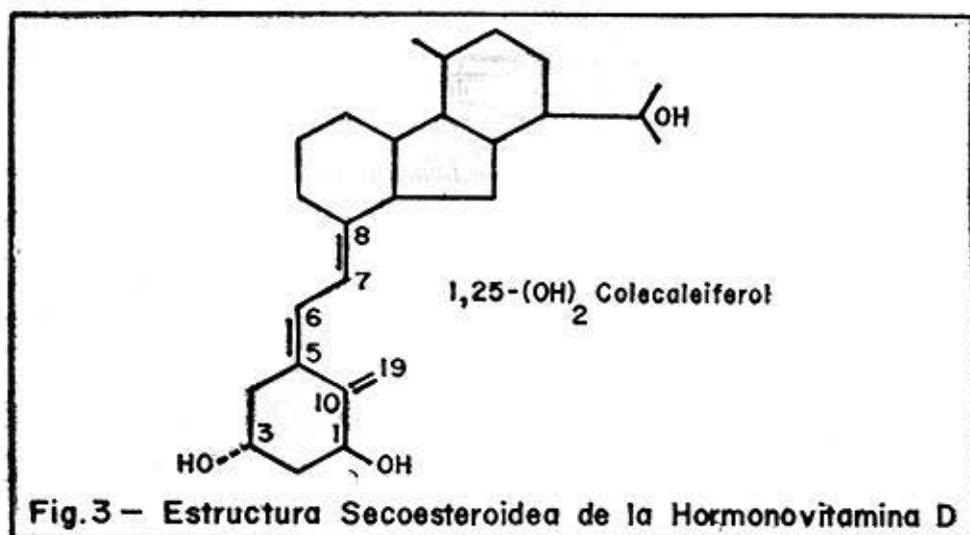
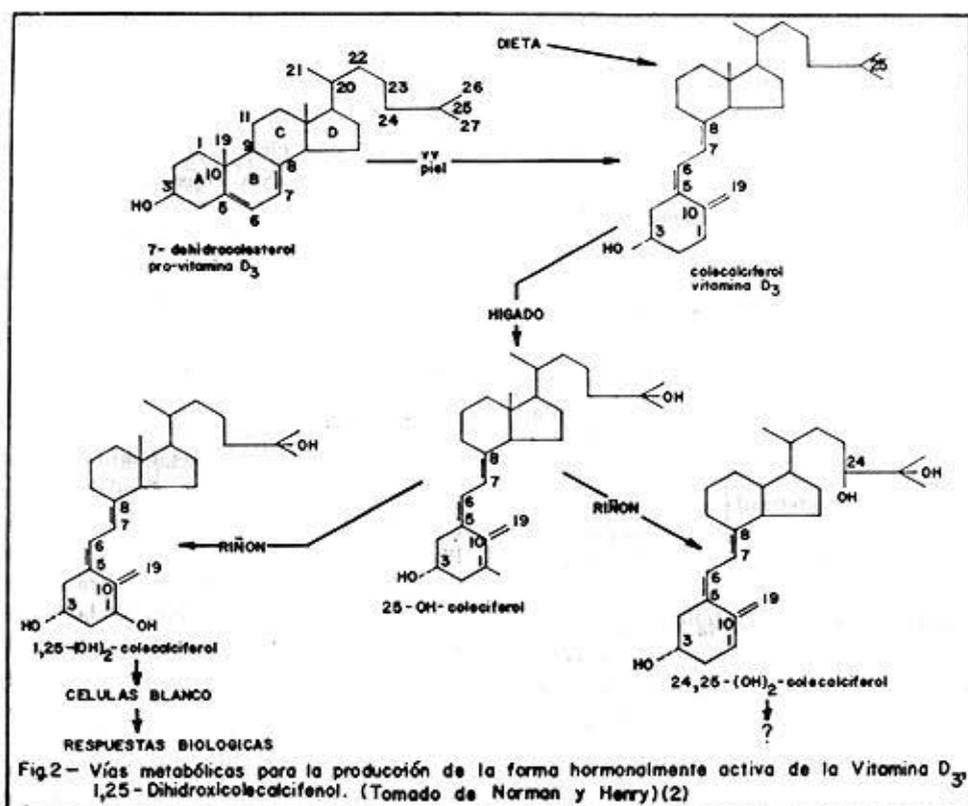
*Fig. 1.—Paciente del sexo femenino de 8<sup>1</sup>/<sub>2</sub> años de edad portador de un raquitismo por déficit de acción hormonovitáminica D. Obsérvese la curvatura de los miembros inferiores (convexidad externa), la disminución de la talla.*

Tanto la forma endógena como la exógena requieren de una hidroxilación, primero en el hígado, y posteriormente en la corteza renal, para llegar a constituir el metabolito verdaderamente activo.

#### *Función hormonal de la vitamina D*

Actualmente se considera que la actividad vitamínica D es inducida por un metabolito hormonal, la 1-25 dihidroxicalciferol, producido por la corteza renal a partir del colecalciferol sintetizado por el organismo mediante la irradiación solar de los derivados esteróicos de la piel<sup>2</sup> (figura 2).

Esta hormona fue convertida en vitamina gracias a un artefacto de la civilización: el hombre fue alejando su piel de



la acción de los rayos solares como producto de la utilización de vestimentas, viviendas y transportes techados, actividades productivas y recreativas en localidades resguardadas del sol, etc.

En nuestros días es necesario un suplemento dietético de la hormona en forma de vitaminas para complementar el déficit de la producción endógena.

Las cualidades hormonales de esta sustancia están dadas por una serie de elementos bien estudiados: su estructura estereológica y su modo de acción son similares a otras hormonas esteroides (cortisona, estrógenos y andrógenos gonadales, etc.) (fig. 3). Es sintetizada en el organismo por células especializadas (corteza renal), que corresponden a estímulos fisiológicos sistémicos (disminución de la calcemia). Pequeñas cantidades de la misma son secretadas a la corriente sanguínea y transportadas hasta órganos especializados (células de las vellosidades intestinales) a cuyo nivel interactúan y producen un efecto fisiológico sistémico (aumento de la calcemia y la fosforemia). La producción de esta hormona es regulada por los niveles de la calcemia (mecanismo de retroalimentación negativo). La exéresis de ambos riñones crea en el animal un déficit de la absorción intestinal de calcio que no se compensa con la administración de la vitamina D o de 25-hidroxicalciferol, y sólo se recupera cuando se administra la 1-25-dihidroxicalciferol. Estos ensayos demuestran la función de órganos de secreción interna de la corteza renal.

#### *Síntesis y mecanismos de acción de la hormona (figs. 2, 4 y 5).*

La vitamina D<sub>3</sub> o colicalciferol es sintetizada por el organismo a partir del 7-dehidrocolesterol de la dermis por acción de las ondas ultravioletas de los rayos solares. Es transportada por la circulación sanguínea hasta las células hepáticas. En

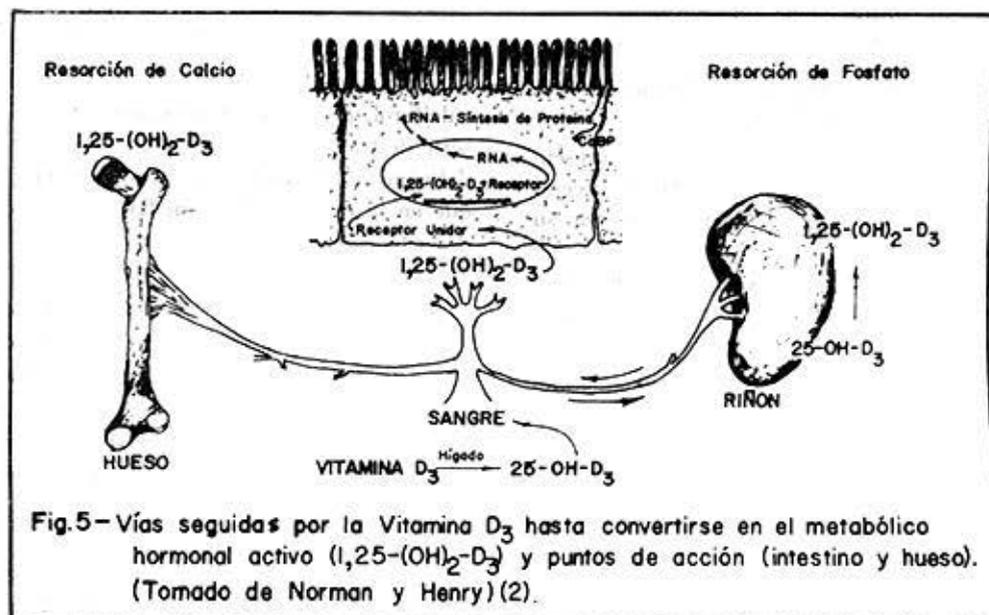
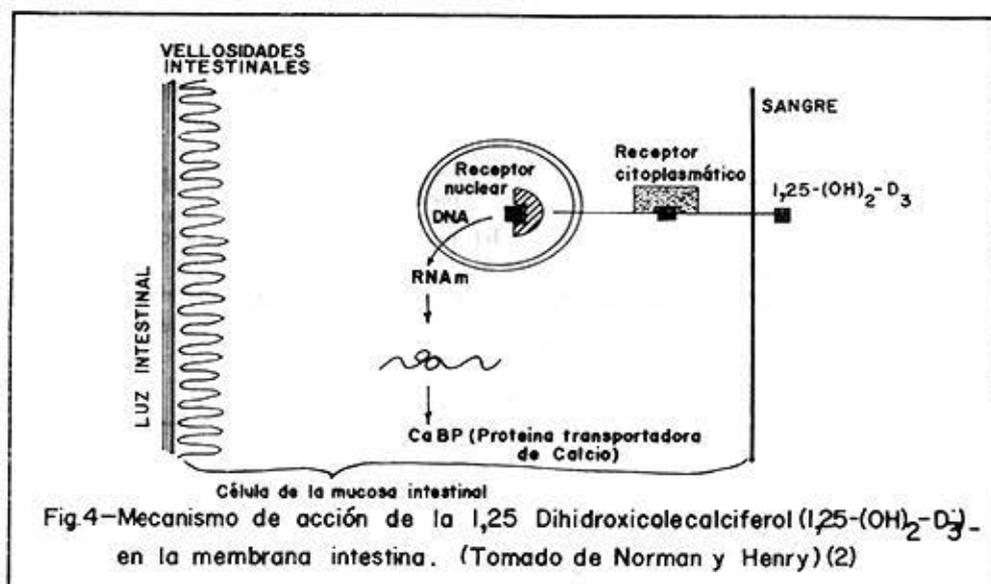
las mitocondrias de estas células es hidroxilada en la posición 25 por la enzima colecalciferol-25-hidroxilasa (citocromoxidasa P-450) y transformada en 25-hidroxicalciferol, que circula en la sangre unida a una proteína y constituye la prohormona D.<sup>1</sup> La 25-hidroxicalciferol es transportada hasta la corteza renal, penetra el núcleo de la célula y a nivel mitocondrial sufre una nueva hidroxilación en la posición 1 por la enzima 25-hidroxicalciferol-1-hidroxilasa (citocromoxidasa P-450) y transformada en la 1-25-dihidroxicalciferol que es el metabolito verdaderamente hormonal.<sup>2</sup> Este metabolito así constituido es secretado a la circulación sanguínea y conducido por una proteína transportadora hasta la célula de las vellosidades del intestino delgado. Penetra el núcleo de esta célula y da lugar a la formación de un DNA con un código para la creación de una proteína especial. Este código es transmitido a un RNAm, el cual lo conduce al ribosoma del citoplasma donde tiene lugar la síntesis de una proteína con propiedades fijadoras de calcio (CaBP).

Esta proteína tiene como finalidad crear un transporte activo del calcio desde la luz intestinal hacia el plasma sanguíneo.

Otra acción conocida de la 1-25-dihidroxicalciferol es la de estimular la absorción intestinal del fósforo.

#### *Acción de la hormona a nivel óseo (cuadro I).*

La acción estimulante de la calcificación ósea de la hormona D no parece ejercerse en forma directa sobre la matriz ósea, sino mediante una elevación de la calcemia y de la fosforemia a un nivel tal que el producto de multiplicar el uno por el otro sea igual a 40 (expresado en ml/‰), considerado por algunos autores como el nivel crítico para que ocurra la síntesis de la molécula de hidroxiapatita



## CUADRO I

IEEM - 1974

Niveles de acción de la 1,25 - (OH)<sub>2</sub> - D<sub>3</sub>

1. Nivel intestinal:	a) transporte de calcio b) absorción de fósforo
2. Nivel óseo:	a) estimula la calcificación de la matriz ósea b) permite la acción descalcificante ósea de la parathormona

## CUADRO II

IEEM - 1974

Causas de déficit en Vitamina D

1. Deficiente radiación solar
2. Deficiente aporte alimentario
3. Deficiente absorción intestinal: síndrome de malabsorción, esprue, insuficiencia hepatobiliar y pancreática
4. Insuficiencia hepática crónica
5. Insuficiencia renal crónica.

(P<sub>2</sub>Ca<sub>2</sub>), que constituye la forma de cristalización del calcio óseo.<sup>1</sup>

Por otro lado se conoce que la presencia de la hormonovitamina D es necesaria para que la parathormona ejerza su acción movilizadora del calcio óseo. No obstante, se desconocen los mecanismos por los que esta hormonovitamina hace permisible la acción de la parathormona.

Otro hecho interesante a señalar es el que la vitamina D, en dosis farmacológicas, aún en ausencia de parathormona, tiene una acción descalcificante del hueso.

### *Patologías que crean deficiencias de la actividad hormonovitamina D*

(cuadro II)

Conocidos los mecanismos de aporte, absorción y síntesis de la vitamina D y

su metabolito hormonal, la 1,25-dihidroxicalciferol, podemos inferir que existen una serie de trastornos capaces de provocar una deficiencia de esta hormono-vitamina, y que en la práctica clinicopediátrica se han descrito como causantes de raquitismo:

- a) Disminución a la exposición de los rayos solares, como ocurre en niños con invalidez física o mental que permanecen confinados en cama o reclusos en habitaciones o edificios, sin recibir la acción de los rayos solares.
- b) Deficiente aporte dietético por restricciones alimentarias, malos hábitos dietéticos, situaciones económicas precarias, etc.

- c) Insuficiente aporte biliar, como sucede en las obstrucciones coledocianas tumoral o litiasica, colangélica, etc.
- d) Síndromes de malabsorción por alergia al gluten u otras causas que afecten en forma severa la mucosa del intestino delgado y que impidan la absorción adecuada de la vitamina D y el calcio.
- e) Insuficiencia hepatocelular (cirrosis hepática), por un déficit de la acti-

vidad enzimática colecalciferol-25-hidroxilasa con disminución de la producción del metabolito hormonal activo.

- f) Insuficiencia renal por un déficit de la actividad enzimática 25-colecalciferol-1-hidroxilasa, con el consiguiente déficit en la producción del metabolito hormonal activo.

Recordemos que en el adulto estas afecciones son producto de osteomalacias o más frecuentemente de osteoporomalasia.

#### BIBLIOGRAFIA

1. Norman, A. W., H. Henry. 1-25-Dihidroxy-colecalciferol. A hormonally active form of Vitamin D<sub>2</sub>. *Recent Prog Horm Res* 30: 431, 1974.
2. Pansu, D., M. C. Chapuy. La vitamine D en pathologie humaine. En: *Les Hormones et le calcium*, H. P. Klotz, Ed. Expansion Scientifique Francaise, París, pág. 49, 1971.
3. De Luca, H. F. The role of vitamin D and its relation ship to parathyroid hormone and calcitonin. *Recent Prog Horm Res* 27: 479, 1971.
4. Rasmussen, H. The parathyroid. En: *Tratado de Endocrinología*, Robert H. Williams, Ed. Salvat, S.A. 3ra. Ed., España, pág. 866, 1968.

Recibido el trabajo: febrero 7, 1975.