

Biosíntesis de la vitamina D y su papel clave en la prevención de la osteoporosis

Vitamin D biosynthesis and its key role in the prevention of osteoporosis

Por Paul Limas Quezada, Sergio Rafael Carrillo Patiño y Rogelio Frank Jiménez Ortega

Resumen: La deficiencia de vitamina D por la disminución de la luz solar, dieta inadecuada, lesiones inflamatorias de la mucosa intestinal y estados posresección gastrointestinal conducen al desarrollo de enfermedades del metabolismo óseo, como la osteoporosis. En este trabajo se abordan los mecanismos implicados en la síntesis de la vitamina D y sus efectos en la salud de los huesos.

Palabras clave: vitamina D, posmenopausia, osteoporosis, calcio.

Abstract: Vitamin D deficiency due to decreased sunlight, inadequate diet, inflammatory lesions of the intestinal mucosa, and post-gastrointestinal resection states lead to the development of bone metabolism diseases such as osteoporosis. In this work, we sought to address the mechanisms involved in the synthesis of vitamin D and its effects on bone metabolism.

Keywords: vitamin D, postmenopause, osteoporosis, calcium.

La vitamina D es un metabolito encargado de estimular la absorción del calcio y el fósforo en el intestino, de ahí que sus niveles adecuados en el organismo influyen en la mineralización del esqueleto, la tasa de recambio óseo y la aparición de fracturas por fragilidad. En contraste, su deficiencia constante origina el raquitismo en infantes y osteomalacia en adultos. En los últimos años, se ha estudiado su papel en un número importante de procesos fisiológicos relacionados con el sistema inmune y diversas enfermedades incluídas cáncer, esclerosis múltiple, inflamación intestinal, hipertensión arterial y problemas cardiovasculares (Holick, 2004).

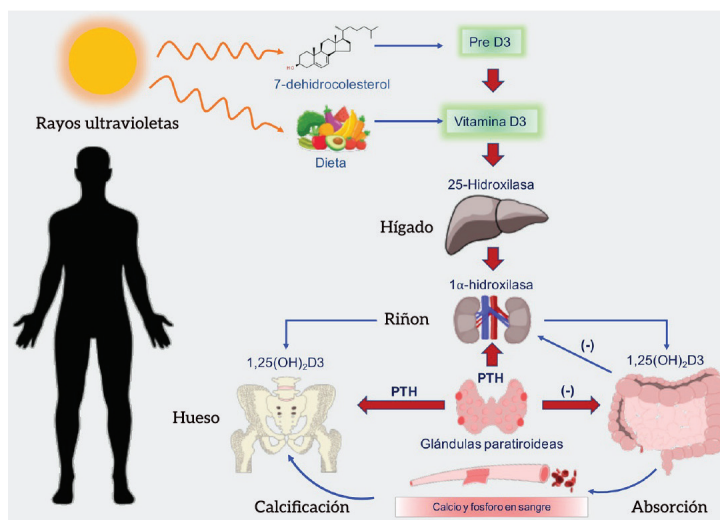
METABOLISMO DE LA VITAMINA D

En la naturaleza, la vitamina D se encuentra en dos formas: ergocalciferol (vitamina D₂) y colecalciferol (vitamina D₃). En los humanos, este elemento proviene de la transformación cutánea del 7-dehidrocolesterol en colecalciferol. Con la presencia de luz ultravioleta (proveniente del sol) que se encuentra entre 290–315 nanómetros, los fotones son absorbidos por el 7-dehidrocolesterol de las membranas celulares de la dermis y epidermis, induciendo la apertura del anillo B de esta molécula y permitiendo la formación del precolecalciferol. Sin embargo, esta sustancia es inestable y rápidamente se convierte en colecalciferol y, a medida que la vitamina D₃ se sintetiza, es liberada al espacio extracelular donde penetra en el lecho vascular de la dermis junto con la proteína transportadora de vitamina D hasta llegar al hígado. Además de la síntesis en la piel, esta vitamina puede obtenerse de los alimentos de origen animal (colecalciferol) o de origen vege-



tal (ergocalciferol), ambas moléculas son liposolubles y requieren la presencia de sales biliares para su absorción, debido a que 80% de la vitamina D es absorbida en el yeyuno y parcialmente en el duodeno. Tanto el colecalfiferol como el ergocalciferol que provienen de la dieta y llegan al hígado a través de la proteína transportadora de vitamina D (Figura 1) (Bikle, 2000).

Figura 1. Esquema representativo del metabolismo y producción de la vitamina D



Como se puede observar en la figura 1, durante la exposición solar, el 7-dehidrocolesterol (7-DHC) la piel absorbe los rayos ultravioletas del sol y los convierte a precolecalciferol (PRE-D3), el cual será transformado a colecalfiferol. Por otro lado, la vitamina D proveniente de los alimentos entra al sistema circulatorio y viaja hasta el hígado, donde es transformada por la acción de la 25-hidroxilasa en 25-hidroxivitamina D3 (25(OH)D3), la cual es nuevamente puesta a disposición en el sistema circulatorio hasta llegar a los riñones, donde a través de la 1 α -hidroxilasa se transformará en 1,25-dihidroxivitamina D3 (1,25-(OH)₂D3). La 1,25-(OH)₂D3 ejerce su efecto en distintos órganos regulando el metabolismo del calcio. Aunque puede ser sintetizada a través de la piel o adquirida mediante el consumo de los alimentos para realizar sus acciones metabólicas, la vitamina D requiere de dos hidroxilaciones: primero se realiza una en la posición 25 de la molécula a través de la enzima 25-hidroxilasa en el hígado y, una vez sintetizada la 25 (OH), la vitamina D (25(OH)D) pasa al sistema circulatorio manteniéndose unida a la proteína transportadora hasta llegar al

riñón, donde ocurre la segunda en el túbulo proximal, se hidroxila en la posición 1 a través de la 1-hidroxilasa y esto da lugar a su forma activa: 1,25(OH)₂D2 o calcitriol. Por otro lado, en el riñón se produce la 24,25(OH)₂D debido a la acción de la enzima 24-hidroxilasa. Sin embargo, esta vitamina es mucho menos activa y su papel biológico no está del todo claro. Una vez ejercida su acción, la vitamina D se inactivará en el hígado por medio de una reacción de gluco y sulfoconjugación para que sea eliminada mediante la vía biliar, sufriendo un ciclo enterohepático, es decir, que las sales biliares en el hígado pasan al intestino y contribuyen a la digestión de las grasas.

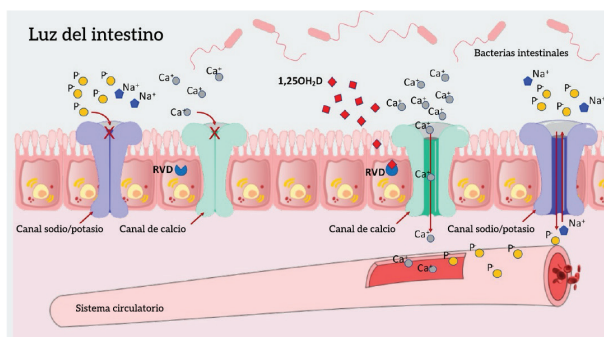
FISIOPATOLOGÍA DE LA PÉRDIDA ÓSEA EN PACIENTES CON DEFICIENCIA DE VITAMINA D

La función fisiológica de la 1,25(OH)₂D consiste en abrir los canales de calcio en el intestino, propiciar la formación de proteínas transportadoras en células intestinales y la absorción de calcio y fosfato, para dar lugar a la mineralización ósea. Este mecanismo es un proceso pasivo siempre que se disponga de suficiente calcio y 1,25(OH)₂D en el medio (Figura 2). Los niveles de 1,25(OH)₂D están relacionados con la densidad mineral ósea (dmo) y se ha demostrado a través de estudios de asociación en población mexicana que existe una relación entre la 1,25(OH)₂D sérica y la dmo de cuello femoral y espina lumbar (Aparicio-Bautista et al., 2024).

En el hueso, la 1,25(OH)₂D interacciona con el receptor de vitamina D (vdr) estimulando la diferenciación de osteoblastos (células formadoras de hueso) y

la producción de proteínas de unión al calcio óseo, entre las que se encuentran la osteocalcina y la osteopontina. Esta interacción también ayuda a la producción de citoquinas y factores de crecimiento que promueven la actividad y la formación de osteoclastos (células resorptivas de hueso), por lo que las acciones de la $1,25\text{OH}_2\text{D}$ aumentan la actividad y el número de osteoclastos, además de movilizar el calcio óseo. Otro mecanismo de absorción de calcio similar al de nivel intestinal es a través del riñón, donde el calcitriol (forma activa de la vitamina D) incrementa los niveles del transportador de membrana de calcio (ECaC), los niveles de calbindinas para el transporte transcelular y facilita el paso de calcio a través de la membrana basolateral (Valero-Zanuy y Hawkins-Carranza, 2007). También se ha determinado que el calcitriol estimula la osteoclastogénesis (reabsorción ósea): altos niveles de vitamina D pueden suprimir a la hormona paratiroidea (PTH) por acción directa sobre las células paratiroideas o a través del aumento de la absorción intestinal de calcio indirectamente, lo cual puede provocar una disminución de la formación ósea acelerada, de acuerdo con la dosis en la actividad de los osteoclastos (Figura 3) (Sosa-Enríquez y Gómez de Tejada-Romero, 2021).

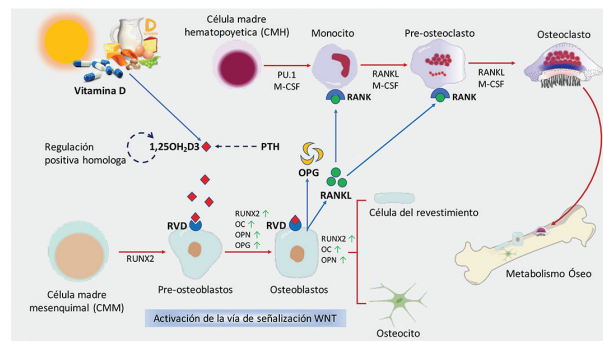
Figura 2. Esquema representativo de la absorción del calcio y fósforo a través del intestino



Se observa que la unión de la vitamina D con el receptor RVD activa la apertura de los canales de calcio y canales de sodio-potasio, permitiendo el paso del calcio, fósforo y sodio de la luz intestinal al sistema circulatorio donde estarán a disposición de diferentes procesos metabólicos, incluido el hueso.

Las acciones de la $1,25\text{OH}_2\text{D}$ aumentan la actividad y el número de osteoclastos, movilizándolo el calcio óseo. Otro mecanismo de absorción de calcio similar al de nivel intestinal es a través del riñón; el calcitriol (forma activa de la vitamina D) incrementa los niveles del transportador de membrana de calcio (ECaC), así como los de calbindinas para el transporte transcelular y activa el paso de calcio a través de la membrana basolateral (Valero-Zanuy y Hawkins-Carranza 2007). También se ha determinado que el calcitriol fomenta la osteoclastogénesis (reabsorción ósea), pues los altos niveles de vitamina D suprimen a la hormona paratiroidea (PTH) por acción directa sobre las células paratiroideas o a través del aumento de la absorción intestinal de calcio indirectamente, lo cual disminuye la formación ósea acelerada y relacionada con la dosis en la actividad de los osteoclastos (Figura 3) (Sosa-Enríquez y Gómez de Tejada-Romero, 2021).

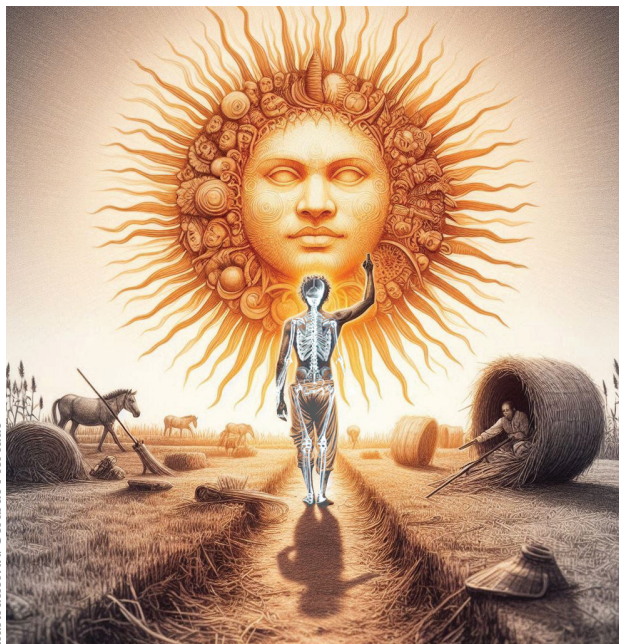
Figura 3. Esquema representativo del efecto de la vitamina D sobre la diferenciación de osteoblastos y osteoclastos



En la figura 3 se observa que la vitamina D_3 presenta la capacidad de autorregulación o responde al estímulo de la hormona paratiroidea (PTH). La unión de la vitamina D con los RVD en los osteoblastos promueve la expresión de citoquinas que favorecen la diferenciación osteoblástica, principalmente a través de la vía de señalización WNT . Al mismo tiempo, la vitamina D_3 incentiva tanto en los precursores de osteoblastos como los osteoblastos diferenciados, la expresión de osteoprotegerina (OPG) y RANKL , una citosina necesaria en la osteoclastogénesis durante todas sus etapas de diferenciación.



Ilustración 1A: Gerardo Mercado



El hueso es un tejido dinámico en constante proceso de remodelación, en el cual la masa ósea aumenta durante la adolescencia y su máxima se alcanza en la tercera década de vida y hasta los 50 años. Posteriormente, la reabsorción ósea supera a la formación con una disminución de la densidad mineral (DMO), proceso que conduce al desarrollo de enfermedades como la osteoporosis (OP). Sin embargo, las enfermedades que afectan al hueso tienen un origen multifactorial; aspectos genéticos, biomecánicos y ambientales influyen en el metabolismo óseo. Por tanto, bajos niveles de vitamina D contribuyen a crear alteraciones en el desarrollo de estructuras óseas e intervenir con el metabolismo del calcio y el fósforo. A la fecha, se ha reportado que la suplementación con vitamina D en relación con la osteoporosis mejora los índices de dmo y reduce la incidencia

de OP, por esta razón se recomienda hacer un tratamiento continuo, principalmente en mujeres y adultos mayores. La fortificación con vitamina D a través de los alimentos básicos, como los productos lácteos y de harina, pueden aumentar las concentraciones séricas de 25(OH)D y reducir el riesgo de enfermedades óseas como la osteoporosis. 

Referencias

- Aparicio-Bautista, Diana I. *et al.* (2024). "Interaction between MARK3 (rs11623869), PLCB4 (rs6086746) and GEMIN2 (rs2277458) variants with bone mineral density and serum 25-hydroxyvitamin D levels in Mexican Mestizo women", en *Frontiers Endocrinology*, vol. 15, núm. 1, doi: 10.3389/fendo.2024.1392063.
- Bikle Daniel D. (2021). "Vitamin D: Production, Metabolism and Mechanisms of Action", en *Endotext*. <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK278935/>>.
- Holick, Michael F. (2004). "Sunlight and vitamin D for bone health and prevention of autoimmune diseases, cancers, and cardiovascular disease", en *American Journal of Clinical Nutrition*, vol. 80, núm. 6, doi: 10.1093/ajcn/80.6.1678S.
- Sosa-Henríquez M y MJ Gómez de Tejada-Romero (2021). "La suplementación de calcio y vitamina D en el manejo de la osteoporosis. ¿Cuál es la dosis aconsejable de vitamina D?", en *Revista de Osteoporosis y Metabolismo Mineral*, vol. 13, núm. 2.
- Valero-Zanuy, M.Á. y F. Hawkins-Carranza (2007). "Metabolismo, fuentes endógenas y exógenas de vitamina D", en *Revista Española de Enfermedades Metabólicas Óseas*, vol. 16, núm. 4, 63-70, doi: 10.1016/S1132-8460(07)73506-7.



Paul Limas Quezada es egresado de la Universidad Popular Autónoma de Veracruz. Actualmente es estudiante de la Maestría en Ciencias de la Acupuntura, donde, en colaboración con el Instituto Nacional de Medicina Genómica, se encuentra realizando su proyecto de investigación.



Sergio Rafael Carrillo Patiño es Licenciado en Biología y Maestro en Ciencias por la UNAM. Actualmente es profesor de asignatura de la Universidad ETAC campus Coacalco y estudiante del Doctorado en Ciencias Biológicas de la UNAM, donde trabaja en el análisis de RNA largos no codificantes asociados con enfermedades óseas como la osteoporosis.



Rogelio Frank Jiménez Ortega es investigador posdoctoral en el laboratorio de Genómica del Metabolismo Óseo del Instituto Nacional de Medicina Genómica (INMEGEN) y profesor adscrito a la Maestría en Ciencias de la Acupuntura de la Universidad Estatal del Valle de Ecatepec (UNEVE). Actualmente trabaja en el análisis de variantes polimórficas, MicroRNAs y bioinformática de enfermedades asociadas al metabolismo óseo como la osteoporosis.