

VITAMINA

NEWSLETTER



#05 AÑO 03 ENERO 2017



1. 25-hidroxivitamina D plasmática y riesgo de cáncer colorrectal según el estado inmunitario tumoral.

Song M, Nishihara R, Wang M, Chan AT, Qian ZR, Inamura K, et al.
Gut. 2016; 65(2):296-304.

OBJETIVO: Las evidencias sugieren efectos protectores de la vitamina D y de la inmunidad antitumoral sobre el riesgo de cáncer colorrectal. En el microambiente tumoral las células inmunitarias pueden transformar la 25-hidroxivitamina D [25(OH)D] en la forma bioactiva $1\alpha,25$ -hidroxivitamina D₃, con influencias neoplásicas y sobre células inmunes como un factor autocrino y paracrino. Por eso, propusimos la hipótesis de que la relación inversa entre vitamina D y riesgo de cáncer colorrectal podría ser mayor en cánceres con altos niveles de respuesta inmune que en aquellos con menor respuesta inmune.

DISEÑO: Diseñamos un estudio caso-control anidado (318 casos de carcinoma rectal y de colon y 624 controles) en el Nurses' Health Study and Health Professionals Follow-up Study, utilizando bases de datos epidemiológicas de patología molecular. Se empleó regresión logística multivariante condicional para valorar la asociación entre 25(OH)D plasmática y subtipos tumorales según el grado de reacción linfocítica, infiltración tumoral de células T [CD3+, CD8+, CD45RO+ (PTPRC) y FOXP3+], inestabilidad de microsátélites o fenotipo metilador de islotes CpG.

RESULTADOS: La asociación de 25(OH)D plasmática con carcinoma colorrectal difirió según grado de reacción intratumoral periglandular (heterogeneidad de $p = 0,001$); valores altos de 25(OH)D se asociaron a menor riesgo de tumor con alto nivel de reacción (comparando los percentiles más altos con los más bajos: OR 0,10; IC95% 0,03 a 0,35; tendencia de $p < 0,001$), pero no al riesgo de tumor con más bajos niveles de reacción (tendencia de $p > 0,50$). Se encontró una diferencia no significativa para la asociación entre 25(OH)D con subtipos de tumor según densidad de células T CD3+ (heterogeneidad de $p = 0,03$; nivel de significación estadística ajustado $\alpha = 0,006$).

© Reservados todos los derechos. El contenido de la presente publicación no puede ser reproducido ni transmitido por ningún procedimiento electrónico o mecánico, incluyendo fotocopia, grabación magnética, ni registrado por ningún medio, sin la previa autorización por escrito del titular de los derechos de explotación de la misma.

COORDINA:

Prof. D. Faustino R. Pérez-López
Jefe de Servicio de Obstetricia y Ginecología,
Hospital Universitario Lozano Blesa,
Zaragoza

COORDINA:

Drecc



CONCLUSIONES: Altos niveles plasmáticos de 25(OH)D se relacionaron con menor riesgo de cáncer colorrectal con reacción inmune intensa, apoyando el papel de la vitamina D en la inmunoprevención del cáncer a través de la interacción con la presentación tumoral.

2. Metabolismo óseo durante el embarazo.

Salles JP.

Endocrinol (Paris). 2016; 77(2):163-8.

Durante el embarazo las concentraciones de minerales, de calcio y fósforo en particular, se mantienen en niveles elevados en sangre fetal para que el desarrollo del esqueleto pueda disponer de un contenido mineral adecuado. La placenta transporta activamente minerales con este propósito. La absorción intestinal materna aumenta para hacer frente a las demandas fetales de calcio, lo que sólo depende parcialmente del calcitriol. La regulación mineral depende esencialmente de la hormona paratiroidea (PTH) y de la proteína relacionada con la PTH (PTHrP). El receptor sensible al calcio (CaSR) regula la producción de PTH y PTHrP. Si el aporte de calcio es insuficiente el esqueleto materno experimentará resorción a causa de la PTHrP. Después del nacimiento, ocurre un cambio de la homeostasis fetal a la neonatal por un aumento en la PTH y calcitriol y la adaptación de riñón e intestino al remodelado óseo, aportando minerales adicionales a la circulación. La absorción de calcio se va activando progresivamente y depende del calcitriol. El esqueleto postnatal puede presentar transitoriamente osteoporosis, pero una dieta adecuada en minerales, habitualmente conduce a la restauración. Se pueden identificar casos de osteoporosis primaria. Durante la lactancia puede aparecer pérdida de hueso trabecular, para proporcionar calcio al recién nacido. Esta pérdida programada ósea es dependiente de un circuito "cerebro-mamas-óseo". La resorción ósea fisiológica durante la reproducción no suele causar fracturas u osteoporosis persistentes. Las mujeres con fracturas probablemente tienen otras causas de pérdida ósea.

3. Vitamina D y prevención de enfermedad cardiovascular.

Pilz S, Verheyen N, Grübler MR, Tomaschitz A, März W.

Nat Rev Cardiol. 2016; 13(7):404-17.

La vitamina D es un precursor de la hormona esteroidea calcitriol, que es crucial para el metabolismo óseo y mi-

neral. Tanto la alta prevalencia de déficit de vitamina D en población general como la identificación del receptor de la vitamina D en el corazón y los vasos sanguíneos aumentaron el interés por los potenciales efectos cardiovasculares de la vitamina D. Estudios experimentales han demostrado acciones protectoras de la vitamina D, pero se sabe que la intoxicación por vitamina D en animales induce calcificación vascular. En un metaanálisis de estudios epidemiológicos, la deficiencia de vitamina D se ha asociado con un aumento del riesgo cardiovascular. Los hallazgos de estudios aleatorios mendelianos y ensayos clínicos controlados no indican efectos significativos de un suplemento generalizado con vitamina D sobre los resultados cardiovasculares. No obstante, los ensayos clínicos previos no estaban adecuadamente diseñados para valorar efectos extraesqueléticos y no estaban focalizados en el déficit individual de vitamina D. Por lo tanto, la evidencia disponible no apoya los beneficios cardiovasculares de la suplementación de vitamina D a las dosis habituales y debería valorarse si la vitamina D tiene efectos en individuos con déficit de vitamina D. Aquí presentamos una puesta al día de estudios clínicos de vitamina D y riesgo cardiovascular, analizando las investigaciones de vitamina D en curso y considerando el manejo de la deficiencia de vitamina D desde una perspectiva de salud cardiovascular.

4. La vitamina D hipotalámica mejora la homeostasis de la glucosa y reduce el peso.

Sisley SR, Arble DM, Chambers AP, Gutiérrez-Aguilar R, He Y, Xu Y, Gardner D, et al.

Diabetes. 2016; 65(9):2732-41.

A pesar de la clara asociación entre déficit de vitamina D y obesidad y/o diabetes tipo 2, no se ha establecido una relación causal. Los receptores de vitamina D (VDR) se encuentran en numerosos tejidos, incluyendo el cerebro. Dada la importancia del cerebro en el control, tanto de los niveles de glucosa como del peso corporal, propusimos la hipótesis de que la activación de los VDR estaba relacionada con la regulación de la homeostasis de la glucosa y la energía por parte de la vitamina D. De hecho, encontramos que pequeñas dosis de la forma activa de vitamina D, 1,25-D₃ (calcitriol) en el tercer ventrículo del cerebro mejoran la tolerancia a la glucosa e incrementan notablemente la sensibilidad hepática a la insulina, un efecto que es dependiente de los VDR de los núcleos paraventriculares del hipotálamo. Además, la administración central crónica de 1,25-D₃ disminuye de forma importante el peso corporal, al reducir la

ingesta de alimentos en roedores obesos. Nuestros datos indican que los cambios mediados por la 1,25-D3 en la ingesta se producen a través de la acción sobre el núcleo arqueado. Encontramos que los VDR actúan sobre las neuronas reguladoras del apetito del arqueado, concretamente las neuronas pro-opiomelanocortina (POMC). Estos hallazgos definen una nueva vía sobre la regulación del metabolismo por la vitamina D, con papeles únicos y divergentes para las señales VDR. Específicamente, nuestros datos sugieren que la vitamina D regula la homeostasis de la glucosa vía núcleo paraventricular y la energía vía núcleo arqueado.

5. La progestina inhibe el CYP24A1 calcitriol-inducido y sinérgicamente inhibe la viabilidad de las células ováricas cancerosas: una oportunidad para la quimioprotección.

Rodríguez GC, Turbov J, Rosales R, Yoo J, Hunn J, Zappia KJ, et al.

Gynecol Oncol. 2016. pii: S0090-8258(16)30154-8.

OBJETIVOS: Con anterioridad habíamos demostrado que en células endometriales la progesterona (P4) y el calcitriol [CAL, 1,25(OH)2D3] estimulan de forma sinérgica la apoptosis y que la progestina induce la expresión del receptor de vitamina D. En el estudio actual examinamos la combinación progestina / vitamina D sobre células ováricas y buscamos otros efectos relacionados con la progestina sobre el metabolismo de la vitamina D que pudieran subyacer en la novedosa interacción entre progestina y vitamina D, incluyendo si la progestina inhibe el CYP24A1, el enzima que inactiva el CAL.

MÉTODOS: Investigamos el impacto de la P4 en la expresión de CYP24A1 CAL-inducido en líneas celulares cancerosas que expresan receptores de progesterona (PRs), [OVCAR-5, OVCAR-3-PGR (PR-transfectada OVCAR-3 línea ovárica), y T47D-WT, T47D-A y T47D-B (líneas mamarias que expresan PRs o isoformas individuales PR)] o líneas que no los expresan (OVCAR-3 y T47D-Y). Examinamos la expresión de CYP24A1 mediante RT-PCR y Wester Blott y la apoptosis mediante TUNEL. También investigamos la inhibición P4 de CYP24A1 en ovarios de ratones tratados con CAL.

RESULTADOS: El tratamiento con CAL induce la expresión CYP24A1. Cuando co-tratamos con P4 las líneas celulares que expresan PRs mostraron una inhibición marcada de la expresión de CYP24A1 ($p < 0,001$) junto a incrementos de apoptosis ($p < 0,01$); las células que no expresan PRs no lo hicieron. Los ovarios de ratones mostraron una reducción significativa en CAL-inducido CYP24A1 mRNA ($p < 0,001$) y proteína ($p < 0,01$) en respuesta a la P4.

CONCLUSIONES: Mostramos por primera vez que la progestina y la vitamina D, de forma sinérgica, reducen la viabilidad celular e inducen apoptosis en células ováricas y que la progestina dependiente de PR inhibe la CYP24A1 CAL-inducida y de este modo prolonga la actividad CAL. La combinación de progestina y vitamina D merece mayor consideración como una estrategia para la inhibición de la carcinogénesis ovárica.

6. El análogo de vitamina D UVB1 inhibe la progresión del carcinoma colorrectal.

Ferronato MJ, Alonso EN, Gandini NA, Fermento ME, Villegas ME, Quevedo MA, et al.

J Steroid Biochem Mol Biol. 2016. pii: S0960-0760(16)30149-2.

La vitamina D ha demostrado poseer una amplia gama de efectos antitumorales, pero su empleo terapéutico es limitado, a causa de sus efectos secundarios. Hemos diseñado y sintetizado un análogo de calcitriol tipo Gemini (UVB1) que ha demostrado efectos antineoplásicos en diferentes líneas celulares, sin provocar hipercalcemia. El objetivo de este estudio ha sido investigar, tanto in vitro como in vivo, si el UVB1 inhibe la progresión del carcinoma colorrectal humano. Demostramos que el UVB1 induce muerte celular por apoptosis y retrasa la migración e invasión celular en células HCT116 de carcinoma colorrectal. Además, el análogo reduce el volumen tumoral in vivo, y modula la expresión en tejidos tumorales animales de Bax, E.caderina y β -catenina nuclear, sin producir efectos tóxicos. Se encontró que el UVB1 mostró mayor afinidad por los receptores de vitamina D que el calcitriol y que algunas características de la conformación tridimensional del VDR pueden influir sobre sus efectos biológicos. Estos resultados demuestran que el análogo de la vitamina D tipo Gemini afecta al desarrollo del cáncer colorrectal y sugieren que el UVB1 es un potencial agente quimioterápico para el tratamiento de esta enfermedad.

7. La vitamina D reduce la contractilidad y el remodelado inducidos por la inflamación del músculo liso de la vía aérea en asmáticos.

Britt RD Jr, Thompson MA, Freeman MR, Stewart AL, Pabelick CM, Prakash YS.

Ann Am Thorac Soc. 2016;13 Suppl 1:S97-8.

ANTECEDENTES: Aunque numerosos estudios han encontrado una asociación entre déficit de vitamina D (Vit D) y asma, un reciente estudio clínico sugiere la falta de efectos terapéuticos de los suplementos de Vit D. Aun así, el mecanismo por el que la Vit D influye en la estructura y en la función de la vía aérea en el contexto de la inflamación y el asma permanece sin dilucidar. A este respecto, los efectos de la Vit D sobre el músculo liso de la vía aérea (ASM) son importantes, dado el papel de este tipo de células en la hipercontractilidad y remodelado. Nosotros valoramos el mecanismo por el que la Vit D modula el aumento de los efectos de las citoquinas proinflamatorias factor- α de necrosis tumoral (TNF- α) e IL-13 en los niveles intracelulares de Ca(2+) ([Ca(2+)]i) y en el remodelado, en el ASM de asmáticos y en no asmáticos.

MÉTODOS: Se identificó enzimáticamente ASM humano de muestras quirúrgicas de pacientes con asma leve a moderado frente a no asmáticos. Las células se trataron con 10 ng/ml de TNF- α y 50 ng/ml de IL-13 en presencia o ausencia de 100 nM de calcitriol.

MEDIDAS Y RESULTADOS PRINCIPALES: De forma interesante, los niveles de receptor de Vit D (VDR) y de receptor- α de retinoico X se mantuvieron, e incluso aumentaron, en asmáticos cuando fueron tratados con TNF- α e IL-13. Comparadas con las células no tratadas, el calcitriol mitigó el efecto aumentado del TNF- α en el [Ca(2+)]i en respuesta a la histamina en ASM. El calcitriol mitigó particularmente los efectos de TNF- α e IL-13 sobre los depósitos de colágeno y fibronectina, especialmente en ASM de asmáticos. El calcitriol estimuló la dimerización del receptor VDR/retinoico X y la actividad VDR, de forma similar en sujetos con asma y con IL-13, resaltando la funcionalidad retenida. La expresión de histonas diacetilasas 1-3 de Clase I (HDAC) y el conjunto de actividad HDAC fueron menores en ASM expuestos a IL-13, pero el calcitriol mejoró la expresión/actividad de HDAC.

CONCLUSIONES: En ASM de asmáticos se mantiene la funcionalidad de la Vit D, demostrando que el calcitriol

reduce los efectos pre-contráctiles y pre-remodeladores de las citoquinas, particularmente de la IL-13, que son relevantes en el asma. Estos hallazgos resaltan un potencial papel de la Vit D en la patogénesis del asma, especialmente en el contexto de los cambios en fases tempranas de la enfermedad en la estructura y funcionamiento de la vía aérea.

8. Evaluación de las respuestas a la vitamina D3 (colecalfiferol) en pacientes en diálisis: una revisión sistemática y metaanálisis.

Xu C, Li YC, Zhao SM, Li ZX.

J Investig Med. 2016; 64(5):1050-9.

La vitamina D juega un papel crucial en el metabolismo mineral y su déficit se observa a menudo en pacientes en diálisis en fases finales de la enfermedad renal (ESRD). Evaluamos la eficacia y las respuestas a la vitamina D3 (colecalfiferol) en pacientes sometidos a diálisis por ESRD. Se realizó una búsqueda en bases de datos de ensayos clínicos controlados o estudios prospectivos que compararan vitamina D3 con placebo en pacientes con ESRD en diálisis, utilizando los términos de búsqueda "calcitriol/colecalfiferol, vitamina D, enfermedad renal crónica, hemodiálisis, calcio sérico, hormona paratiroidea (PTH), fósforo, 25(OH)D y 1,25(OH)2D". Los resultados analizados fueron niveles de calcio sérico, PTH, fósforo, 25(OH)D y 1,25(OH)2D. De los 259 registros identificados, se escogieron 9 estudios con un total de 368 pacientes para el metaanálisis. La distribución de pacientes en los grupos por número, edad y género fueron comparables. Los resultados ponen de manifiesto un mayor incremento, tanto de 25(OH)D (diferencia agrupada de medias = 0,434; IC95% 0,174 a 0,694, p=0,001) como de 1,25(OH)2D (diferencia agrupada de medias = 0,978; IC95% 0,615 a 1,34, p<0,001) en el brazo de tratamiento al compararlo con placebo. No había diferencias en el calcio sérico ni en la PTH entre los grupos. Sin embargo, los pacientes del brazo de tratamiento mostraron un incremento significativo en los niveles de fósforo (diferencia agrupada de medias = 0,434; IC95% 0,174 a 0,694, p=0,001). Los suplementos de vitamina D facilitaron el mantenimiento o el incremento de los niveles de 25(OH)D y 1,25(OH)2D en pacientes sometidos a diálisis por ESRD. Este aumento de vitamina D no se asoció a hipercalcemia ni a cambios significativos en los niveles de PTH.

9. La potencial acción protectora de la vitamina D en la resistencia insulínica hepática y en la disfunción de los islotes pancreáticos en diabetes mellitus tipo 2.

Leung PS.

Nutrients. 2016;8(3):147.

La deficiencia de vitamina D (por ejemplo, hipovitaminosis D) se asocia con aumentos de la resistencia a la insulina, reducción de la secreción de insulina y mal control de la homeostasis de la glucosa y todo ello se relaciona con el riesgo de enfermedades metabólicas, incluyendo diabetes mellitus tipo 2 (DMT2). El hígado juega un papel importante en el metabolismo glucémico y lipídico, y esta disregulación conduce a alteraciones en la secreción hepática de glucosa y en la acumulación de triglicéridos. Los islotes pancreáticos están constituidos en su mayor parte por células β secretoras de insulina. Consecuentemente, la disfunción de los islotes, como ocurre en la DMT2, produce hiperglucemia. En esta revisión nosotros realizamos una valoración crítica de las acciones moduladoras de la vitamina D sobre la sensibilidad hepática a la insulina y la secreción de insulina en los islotes, y discutimos los papeles potenciales de los mensajes de la vitamina D para la regulación de la función hepática y de los islotes pancreáticos. Esta información proporciona una base científica para el establecimiento de los beneficios de los adecuados niveles de vitamina D en la prevención y mantenimiento de la DMT2 en obesos y del hígado graso no alcohólico.

10. Efectos de la vitamina D sobre la presión sanguínea en pacientes con diabetes mellitus tipo 2.

Lee KJ, Lee YJ.

Int J Clin Pharmacol Ther. 2016; 54(4):233-42.

OBJETIVO: Estudios previos han sugerido que los suplementos de vitamina D pueden disminuir la presión sanguínea en pacientes con diabetes mellitus tipo 2, aunque se han comunicado resultados dispares. El objetivo de este metaanálisis fue evaluar los efectos de los suplementos de vitamina D sobre la presión sanguínea en pacientes con diabetes mellitus tipo 2.

MÉTODOS: Se llevó a cabo un metaanálisis de ensayos clínicos aleatorios. Los estudios elegibles se seleccionaron mediante una búsqueda bibliográfica en MEDLINE (PubMed), EMBASE y la Librería Cochrane hasta el 25 de mayo de 2015. El criterio de valoración del análisis fue el cambio en la presión sanguínea debido al tratamiento con vitamina D en pacientes con diabetes tipo 2. Estos cambios se calcularon como la diferencia entre las medidas inicial y final de cada estudio. Se utilizó un modelo de efectos fijos para calcular los efectos combinados estimados; y un modelo de efectos aleatorios para valorar la heterogeneidad.

RESULTADOS: Se incluyeron 15 publicaciones en el metaanálisis. En los 15 artículos, que incluían 1134 pacientes con diabetes 2, se analizó la presión arterial sistólica (SBP), y en 13 artículos, con 793 pacientes, la presión arterial diastólica (DBP). Los efectos combinados estimados de la intervención con vitamina D sobre la SBP fueron de $-0,121$ mm Hg (IC 95% $-0,355$ a $0,113$, $p=0,311$) y se observó una considerable heterogeneidad entre estudios ($p<0,001$, $I^2=74,2\%$). Para la DBP los efectos combinados estimados fueron $-0,160$ mm Hg (IC 95% $-0,298$ a $-0,022$, $p=0,023$) y no se observó heterogeneidad ($p=0,673$, $I^2=0,0\%$).

CONCLUSIONES: Este estudio es el primer metaanálisis sobre los efectos de los suplementos de vitamina D en la presión sanguínea en diabéticos tipo 2. Este metaanálisis demostró que los suplementos de vitamina D pueden conseguir una reducción de la DBP en pacientes con diabetes tipo 2. Sin embargo, se precisan estudios a más largo plazo y con mayor número de pacientes para establecer una relación entre la vitamina D y la presión sanguínea en pacientes con diabetes tipo 2.

11. El papel de la vitamina D3 en el desarrollo y neuroprotección de las neuronas dopaminérgicas del cerebro medio.

Orme RP, Middleditch C, Waite L, Fricker RA.

Vitam Horm. 2016; 100:273-97.

La vitamina D siempre ha sido sinónimo de buena salud. En los últimos tiempos, nuevos beneficios para la salud se asocian continuamente con la vitamina D, incluyendo el campo de las propiedades neuroprotectoras. Esto ha generado un enorme interés en los últimos años en

el potencial de la vitamina D para ser utilizada, no sólo como un tratamiento de la enfermedad neurodegenerativa, sino también como un biomarcador y un indicador de riesgo. Con especial énfasis en la enfermedad de Parkinson, este artículo analiza recientes evidencias que apoyan la aseveración de que la vitamina D puede ser un agente terapéutico útil en combinación con otros tratamientos existentes; y el desarrollo de nuevos tratamientos que utilicen el potencial de la vitamina D. Además, presentamos evidencias previas no publicadas que muestran que en un modelo unilateral de enfermedad de Parkinson, la vitamina D puede, no sólo disminuir la extensión de la denervación, sino que también se refleja en beneficios funcionales en animales. El potencial de la vitamina D se va, poco a poco, teniendo en consideración; en el futuro se relacionará con más elementos que únicamente la salud ósea y, quizá pueda contribuir al esquivo tratamiento de las enfermedades neurodegenerativas.

12. Efectos de los suplementos prenatales con vitamina D en asma o sibilancias recurrentes en la descendencia de 3 años: el ensayo clínico VDAART.

Litonjua AA, Carey VJ, Laranjo N, Harshfield BJ, McElrath TF, O'Connor GT, et al.

JAMA. 2016; 315(4):362-70.

JUSTIFICACIÓN: El asma y las sibilancias comienzan de forma temprana en la vida y el déficit prenatal de vitamina D se ha relacionado de forma diversa con esta alteración en la descendencia.

OBJETIVO: Determinar si los suplementos prenatales de vitamina D (colecalférol) pueden prevenir el asma o las sibilancias recurrentes en la infancia temprana.

DISEÑO, ESCENARIO Y PARTICIPANTES: El Vitamin D Antenatal Asthma Reduction Trial fue un ensayo clínico aleatorio, doble ciego, llevado a cabo en 3 centros en Estados Unidos. La captación comenzó en octubre de 2009 y se completó el seguimiento en enero de 2015. Se aleatorizaron en la semana 10 a 18 de embarazo a 881 embarazadas de 18 a 39 años con alto riesgo de tener niños con asma. A cinco participantes se les consideró no adecuadas al poco de la aleatorización y abandonaron el estudio.

INTERVENCIONES: Se aleatorizó a 440 mujeres para recibir diariamente 4.000 UI de vitamina D más una dosis prenatal de 400 UI de vitamina D, y 436 mujeres se aleatorizaron para recibir placebo más una dosis prenatal de 400 UI de vitamina D.

PRINCIPALES RESULTADOS Y MEDIDAS: Resultados coprimarios de (1) informes de los padres sobre diagnósticos médicos de asma o sibilancias recurrentes hasta los 3 años de edad y (2) niveles maternos de 25-hidroxivitamina D en el tercer trimestre.

RESULTADOS: 810 niños nacieron en el estudio, y 806 se incluyeron en el análisis de 3 años. 218 niños desarrollaron asma o sibilancias recurrentes: 98 de 405 (24,3%, IC95% 18,7-28,5%) en el grupo de 4400 UI frente a 120 de 401 (30,4%; IC95% 25,7-35,1) en el grupo de 400 UI (cociente de riesgo 0,8; IC95% 0,6-1,0; P = 0,051). De las mujeres del grupo de 4400 UI en que se valoraron los niveles sanguíneos, 289 (74,9%) tuvieron niveles de 25-hidroxivitamina D iguales o superiores a 30 ng/mL en el tercer trimestre de embarazo, comparadas con 133 de 391 (34,0%) en el grupo de 400 UI (diferencia 40,9%; IC95% 34,2-47,5%, P<0,001).

CONCLUSIONES Y RELEVANCIA: En embarazadas con riesgo de tener hijos con asma los suplementos de 4400 UI de vitamina D, comparados con 400 UI, aumentaron de forma significativa los niveles sanguíneos. La incidencia de asma y sibilancias recurrentes en niños a los 3 años de edad fue menor (6,1%), pero sin alcanzar significancia estadística, aunque el estudio pudo haber adolecido de escasa potencia. Existen en marcha estudios a más largo plazo para determinar si esta diferencia es clínicamente importante.

13. Vitamina D: una nueva prometedora terapia para la ictiosis congénita.

Sethuraman G, Marwaha RK, Challa A, Yenamandra VK, Ramakrishnan L, Thulkar S, et al.

Pediatrics. 2016; 137(1):1-5.

Déficits graves de vitamina D y raquitismo tienen una alta prevalencia entre niños con ictiosis congénita. Nosotros informamos de una observación adicional sobre la excelente respuesta de las escamas y la rigidez de la piel en niños con ictiosis congénita tras suplementos a corto plazo con altas dosis de vitamina D, que no se había descrito con anterioridad. Siete niños con ictiosis congénita (5 con ictiosis autosómica recesiva y

2 con ictiosis epidermolítica) y déficit importante de vitamina D (y/o raquitismo) recibieron 60.000 UI por vía oral de colecalciferol al día durante 10 días. A todos se les recomendó continuar posteriormente con 400 a 600 UI al día de colecalciferol. La medida de resultado principal observada y estudiada fue la reducción en las escamas y en la rigidez de la piel en las extremidades. Todos los casos tenían importantes déficits de vitamina D (25-hidroxivitamina D sérica < 4 ng/mL) e hiperparatiroidismo secundario. Seis pacientes tenían evidencias clínicas y radiológicas de raquitismo. En el día 5 se comunicó una notable mejoría en las escamas de la piel, mostrando mejorías más importantes a partir del día 10 en 6 de los 7 casos. Al mes la piel tenía un aspecto casi normal en todos los casos de ictiosis congénita autosómica recesiva. También se observó una importante reducción en la rigidez de la piel en todos los niños. La suplementación con dosis altas de vitamina D, seguida de tomas diarias, parece ser una forma de tratamiento adecuada para la ictiosis congénita con déficit de vitamina D.

14. Respuesta de la concentración de vitamina D a la administración de vitamina D3 en ancianos no expuestos al sol: un ensayo clínico aleatorio, doble ciego.

Schwartz JB, Kane L, Bikle D.
J Am Geriatr Soc. 2016; 64(1):65-72.

OBJETIVOS: Determinar la relación dosis-respuesta entre 25-hidroxivitamina D [25(OH)D] y suplementos de vitamina D3 en ancianos de una residencia.

DISEÑO: Investigación aleatoria, doble ciego.

ESCENARIO: Residencia de ancianos.

PARTICIPANTES: De los 81 seleccionados, 51 mujeres y 30 hombres, con una media de edad de 87 + 8 años, 72 completaron el estudio.

INTERVENCIÓN: 16 semanas de administración oral de vitamina D3 a dosis de 800, 2.000 o 4.000 UI al día o 50.000 UI a la semana.

MEDIDAS: La principal fue las concentraciones de 25(OH)D (espectrometría de masas) tras 16 semanas. También se analizaron la 25(OH)D libre y la hormona pa-

ratiroidea íntegra (iPTH). Se monitorizó por seguridad el calcio y el filtrado glomerular, así como la adherencia y el estado general.

RESULTADOS: Las concentraciones de 25(OH)D aumentaron con las dosis ($p < 0,001$) y fueron mayores con 50.000 UI/semana ($p < 0,001$) que con las demás dosis y con 4.000 UI/día que con 800 o con 2.000 UI/día, pero no difirieron con 800 UI y 2.000 UI. Una persona que recibió 800 UI/día tuvo concentraciones por debajo de 20 ng/mL. Todos los que recibieron 2.000 UI/día tuvieron niveles > 20 ng/mL. Las concentraciones de 25(OH)D libre aumentaron con las de 25(OH)D total. La 25(OH)D total y libre se correlacionaron con las concentraciones de calcio; sólo la 25(OH)D libre estaba relacionada con la iPTH.

CONCLUSIÓN: La 25(OH)D aumentó de forma lineal con 800 a 4.000 UI/día y con 50.000 UI/semana de vitamina D3, sin un efecto techo. Los datos sugieren que algunos ancianos podrían necesitar más de 800 UI/día de vitamina D3 para asegurar niveles adecuados de vitamina D. Los cambios en la 25(OH)D con la vitamina D3 estaban relacionados con los niveles iniciales (mayores con menores concentraciones y sin cambios con 800 y 2.000 UI/día si 20-40 ng/mL). Las relaciones entre calcio sérico y iPTH y 25(OH)D libre sugieren el potencial de la 25(OH)D libre para definir las concentraciones óptimas de 25(OH)D.

15. Contenido de vitamina D en leche materna humana: un estudio de 9 meses de seguimiento.

við Streyms S, Højskov CS, Møller UK, Heickendorff L, Vestergaard P, Mosekilde L, et al.
Am J Clin Nutr. 2016; 103(1):107-14.

ANTECEDENTES: A los padres se les aconseja que no expongan a sus recién nacidos directamente al sol. Por lo tanto, los niveles de vitamina D de los recién nacidos criados exclusivamente al pecho, dependen totalmente de la vitamina D de la leche materna.

OBJETIVOS: Exploramos las concentraciones de ergocalciferol (vitamina D2) y colecalciferol (vitamina D3) (vitamina D) y 25-hidroxivitamina D2 más D3 (25-hidroxivitamina D [25(OH)D]) en la leche inicial y final durante los primeros 9 meses de lactancia e identificamos índices importantes sobre las concentraciones.

DISEÑO: Recogimos muestras sanguíneas y de leche materna de las madres a las 2 semanas (n=107), 4 meses (n=90) y 9 meses (n=48) postparto. Las muestras sanguíneas de los lactantes se recogieron a los 4 y 9 meses tras el nacimiento. Medimos las concentraciones de los metabolitos de vitamina D en muestras sanguíneas y de leche con la ayuda de un espectrómetro de masas.

RESULTADOS: Las concentraciones de vitamina D y de 25(OH)D se correlacionaron significativamente y fueron mayores en la leche definitiva que en el calostro. Las concentraciones en leche también se correlacionaron con las concentraciones plasmáticas maternas de 25(OH)D. En leche inicial y final las medianas de las concentraciones (IQR) fueron respectivamente del 1,35% (1,04-1,84%) y del 2,10% (1,63-2,65%) de las concentraciones plasmáticas maternas de 25(OH)D ($p < 0,01$). Las concentraciones en leche mostraron una marcada variación estacional. Las madres que habían tomado suplementos de vitamina D tuvieron niveles más altos que aquellas que no. Las medianas (IQRs) de los ingresos diarios en los niños mediante la lactancia de vitamina D y 25(OH)D fueron de 0,10 μg (0,02-0,04 μg) y de 0,34 μg (0,24-0,47 μg) respectivamente, lo que equivale a una mediana de actividad antirraquítica (IQR) de 77 UI/día (52-110 UI/día).

CONCLUSIONES: El aporte de vitamina D procedente de la leche materna es limitado. Los niños con sólo lactancia materna recibieron $< 20\%$ de la dosis diaria recomendada por el Instituto de Medicina para niños durante el primer año de vida.

16. Un estudio prospectivo sobre las concentraciones plasmáticas de 25-hidroxivitamina D y el riesgo de cáncer de próstata.

Deschasaux M, Souberbielle JC, Latino-Martel P, Sutton A, Charnaux N, Druetne-Pecollo N, et al.

Br J Nutr. 2016; 115(2):305-14.

Algunas hipótesis sugieren que la vitamina D y la estrechamente relacionada hormona paratiroidea (PTH) pueden estar involucradas en la carcinogénesis prostática. No obstante, la evidencia epidemiológica es escasa para la PTH e inconsistente para la vitamina D. Nuestros objetivos fueron investigar prospectivamente la asociación entre rango de vitamina D, polimorfismos genéticos

relacionados con la vitamina D, PTH y riesgo de cáncer de próstata. Se seleccionaron 129 casos diagnosticados de la cohorte Supplémentation en Vitamines et Minéraux Antioxydants en un estudio de caso-control anidado y emparejados con 167 controles (13 años de seguimiento). Se valoraron en muestras plasmáticas basales las concentraciones de 25-hidroxivitamina D (25(OH)D) y PTH. Se analizaron modelos de regresión logística condicional. Concentraciones más elevadas de 25(OH)D se asociaron a una disminución del riesgo de cáncer de próstata (OR Q4 v Q1 0,30; IC95% 0,12-0,77, tendencia de $P = 0,007$). Las concentraciones de PTH no se asociaron con riesgo de cáncer de próstata (tendencia de $P = 0,4$) ni tampoco los polimorfismos genéticos relacionados con la vitamina D estudiados. En este estudio prospectivo, el riesgo de cáncer de próstata estaba inversamente relacionado con las concentraciones de 25(OH)D, pero no con las concentraciones de PTH. Estos resultados proporcionan una nueva contribución al conocimiento de la relación entre vitamina D y cáncer de próstata, lo que merece más investigaciones.

17. Vitamina D y caries dental en niños.

Schroth RJ, Rabbani R, Loewen G, Moffatt ME.

J Dent Res. 2016; 95(2):173-9.

La propuesta de este estudio fue valorar la relación entre el estado de la vitamina D y la caries dental en niños canadienses en edad escolar participantes en el Canadian Health Measures Survey (CHMS). El CHMS era un estudio transversal que incluía valoración física, datos de laboratorio y entrevistas. El análisis se restringió a datos de 1.017 niños de 6 a 11 años de edad. Las variables de resultados incluían la presencia de caries y la puntuación total de caries en conjunto (dmft/DMFT index). Los niveles de 25-hidroxivitamina D (25(OH)D) se determinaron en muestras sanguíneas de los participantes. Se emplearon análisis bivariante, regresión logística para la presencia de caries y regresión lineal para la presencia de caries total. La significancia se fijó en $P < 0,05$. En conjunto, el 56,4% de los niños presentaron caries y la media de puntuación del dmft/DMFT fue de 2,47 (IC95% 2,09 a 2,84). La odds sin ajustar de niños con niveles de 25(OH)D >75 nmol/L que habían presentado caries fue de 0,57 (IC95% 0,39 a 0,82), mientras que la odds de caries para niveles >50 nmol/L fue de 0,56 (IC95% 0,39 a 0,89). Tras controlar por otras covariantes, la regresión logística inversa reveló que la presencia de caries estaba asociada de forma significativa con los niveles de 25(OH)D <75 nmol/L y <50 nmol/L, menor educación doméstica, no cepillado dos

veces al día y visita anual al dentista. De forma similar, la regresión lineal múltiple reveló que la puntuación total del índice de caries dmft/DMFT se asoció con las concentraciones de 25(OH)D <75 nmol/L, el no cepillado dos veces al día, menor educación doméstica y visita anual al dentista. Los datos de una muestra representativa nacional de la población infantil canadiense sugieren que existe una asociación entre caries y menor vitamina D sérica. La mejora de los niveles de vitamina D en niños puede ser una medida preventiva para disminuir el riesgo de caries.

18. Los suplementos de vitamina D en adolescentes y adultos jóvenes con lupus eritematoso sistémico juvenil para mejorar la actividad de la enfermedad y las puntuaciones de fatiga: un ensayo clínico aleatorio, doble ciego.

Lima GL, Paupitz J, Aikawa NE, Takayama L, Bonfa E, Pereira RM. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2016; 68(1):91-8.

OBJETIVO: La vitamina D tiene un importante papel inmunomodulador, pero no existen ensayos que se dirijan de forma directa a aumentar los niveles de 25-hidroxivitamina D (25[OH]D) en lupus eritematoso sistémico (LES) de aparición juvenil. El objetivo de este estudio fue evaluar el efecto de los suplementos de vitamina D sobre la actividad de la enfermedad y sobre la fatiga en LES de comienzo juvenil.

MÉTODOS: Ensayo clínico aleatorio, doble ciego, controlado con placebo de 24 semanas de duración. Se aleatorizó (1:1) a 40 pacientes con LES de comienzo juvenil para recibir colecalciferol oral 50.000 UI/semana (LES de comienzo juvenil Vit D) o placebo (LES de comienzo juvenil PL). La medicación se mantuvo estable durante el estudio. Los niveles de 25(OH)D se midieron mediante radioinmunoanálisis. La actividad de la enfermedad se valoró mediante el Lupus Erythematosus Disease Activity Index (SLEDAI) y el European Consensus Lupus Activity Measurement (ECLAM). La fatiga se analizó mediante la Kids Fatigue Severity Scale (K-FSS).

RESULTADOS: Al inicio, los grupos tenían similar edad, índice de masa corporal, afectación orgánica, dosis de

corticoides, utilización de inmunosupresores, SLEDAI, ECLAM, K-FSS y niveles de 25(OH)D. Después de 24 semanas, los niveles medios de 25(OH)D fueron mayores en el grupo LES de comienzo juvenil Vit D que en el grupo LES de comienzo juvenil PL ($P<0,001$). Al final de la intervención, se observó una mejoría en el SLEDAI ($P=0,01$) y en el ECLAM ($P=0,006$) en el grupo LES de comienzo juvenil Vit D comparado con el grupo LES de comienzo juvenil PL. Respecto a la valoración de la fatiga, se encontró una reducción en la fatiga relacionada con la vida social en el grupo LES de comienzo juvenil Vit D comparado con el grupo LES comienzo juvenil PL ($P=0,008$). El colecalciferol se toleró bien, sin presentar efectos adversos importantes.

CONCLUSIÓN: Este estudio sugiere que la suplementación con colecalciferol durante 24 semanas es efectiva para disminuir la actividad de la enfermedad y mejorar la fatiga en pacientes con LES de comienzo juvenil.

19. Tratamiento del hipoparatiroidismo con PTH (1-84): un estudio prospectivo a seis años sobre eficacia y seguridad.

Rubin MR, Cusano NE, Fan WW, Delgado Y, Zhang C, Costa AG, et al.

J Clin Endocrinol Metab. 2016;101(7):2742-50.

CONTEXTO: Se ha aprobado recientemente el uso de rhPTH(1-84) para el tratamiento del hipoparatiroidismo refractario, en base a un ensayo clínico en fase 3. Se necesitan datos a largo plazo, ya que no se puso límite de tiempo al periodo de tratamiento.

OBJETIVO: Estudiamos los efectos a largo plazo del tratamiento con rhPTH(1-84) del hipoparatiroidismo durante más de 6 años.

DISEÑO: Estudio abierto prospectivo.

ESCENARIO: Centro de derivación especializada.

PACIENTES: 33 personas con hipoparatiroidismo.

INTERVENCIONES: Se inició el tratamiento con rhPTH(1-84) a dosis de 100 µg cada dos días, durante 6 años. A causa de la disponibilidad de nuevas dosis

durante el periodo del estudio, las dosis se ajustaron en muchos pacientes a un régimen diario.

PRINCIPALES MEDIDAS DE RESULTADO:

Requerimientos suplementarios de calcio y vitamina D y calcio sérico y urinario (mensualmente durante 6 meses y a partir de entonces bianual); fósforo sérico, marcadores de remodelación ósea y densidad mineral ósea (BMD) bianualmente.

RESULTADOS: El tratamiento con rhPTH(1-84) redujo progresivamente a lo largo de los 6 años los requerimientos suplementarios de calcio en un 53% ($p < 0.0001$) y los requerimientos de 1,25-hidroxivitamina D en un 67% ($p < 0.0001$). 16 personas (48%) fueron capaces de suprimir totalmente los requerimientos suplementarios de 1,25-hidroxivitamina D. Las concentraciones séricas de calcio permanecieron estables y la excreción urinaria de calcio disminuyó. La BMD aumentó tanto en columna lumbar (3,8+1%, $p = 0,004$) como en cadera total (2,4+1%, $p = 0,02$), mientras que en cuello femoral permaneció estable y en tercio distal de radio disminuyó (-4,4+1%, $p < 0,0001$). Los marcadores de remodelación ósea aumentaron significativamente, alcanzando valores 3 veces superiores a los basales al año, para posteriormente disminuir, pero permaneciendo por encima de los valores pretratamiento. La hipercalcemia fue poco frecuente (12 episodios en los 6 años; 2,5% de todos los valores).

CONCLUSIONES: El tratamiento continuo a largo plazo del hipoparatiroidismo durante 6 años con rhPTH(1-84) se asoció con reducciones en los requerimientos de calcio y calcitriol, con concentraciones séricas estables de calcio y con excreción urinaria de calcio reducida. El perfil de seguridad es bueno. Estos datos representan la experiencia más larga en el uso terapéutico de PTH y demuestra su eficacia a largo plazo y su seguridad en hipoparatiroidismo.

20. Esclerostina y envejecimiento óseo: una mini-revisión.

Hay E, Bouaziz W, Funck-Brentano T, Cohen-Solal M.

Gerontology. 2016. DOI: 10.1159/000446278

La esclerostina, producida principalmente por los osteocitos, se considera actualmente uno de los reguladores mayores de la formación ósea. Identificada en pacientes con una baja masa ósea, la esclerostina inhibe la

vía Wnt relacionada con el LRP5/6 y subsecuentemente aumenta la formación ósea. La esclerostina puede también jugar un papel en la mediación de factores locales y sistémicos como el calcitriol, PTH, glucocorticoides y factor alfa de necrosis tumoral. Los niveles circulantes de esclerostina aumentan con la edad y con la disminución de la función renal. Sin embargo, son sorprendentemente mayores en pacientes con una elevada densidad mineral ósea, lo que sugiere que la esclerostina puede ser un marcador importante del conjunto de osteocitos maduros. Las propiedades anti-anabólicas conducen al desarrollo de bioterapias anti-esclerostina, que se encuentran en fase de evaluación. Los resultados de estos ensayos clínicos podrían abrir nuevas y prometedoras perspectivas para el tratamiento de la osteoporosis y fracturas óseas por fragilidad.

21. Comparación de los efectos farmacológicos del paricalcitol frente al calcitriol en el hiperparatiroidismo secundarios en pacientes en diálisis.

Večerić-Haler Ž, Romozi K, Antonič M, Benedik M, Ponikvar JB, Ponikvar R, et al.

Ther Apher Dial. 2016; 20(3):261-6.

El manejo del hiperparatiroidismo secundario (SHPT) en personas en diálisis incluye la utilización de formas activas de vitamina D, entre las que el paracalcitol había demostrado ser más efectiva en la reducción de las concentraciones de hormona paratiroidea (PTH). Se puso en marcha un estudio prospectivo aleatorizado comparando la efectividad y la seguridad del paricalcitol y del calcitriol por vía oral sobre la supresión de las concentraciones de PTH en 20 pacientes en hemodiálisis. Se comparó su influencia sobre la supresión de PTH, los niveles de calcio (Ca) y fosfato (P) y sobre el producto calcio-fosfato (C_xP). El estudio se llevó a cabo "por intención de tratar" con el objetivo primario de reducción de los niveles de PTH en el intervalo $150 > PTH < 300$ ng/L tras 3 meses. A los 3 meses del tratamiento de inducción, paracalcitol y calcitriol fueron igual de eficientes en corregir los niveles de PTH, mostrando paracalcitol efectos calcémicos significativamente menores que el calcitriol.

HIDROFEROL® 0,266 mg cápsulas blandas Calcifediol

NUEVA Y ÚNICA
presentación de
CALCIFEDIOL en CÁPSULAS BLANDAS

Calcifediol 250HD₃ CALCIDIOL CALCIFEDIOL
250HD₃ Calcifediol
Calcifediol CALCIDIOL 250HD₃
250HD₃ CALCIDIOL 250HD₃
CALCIFEDIOL CALCIFEDIOL
Calcifediol CALCIFEDIOL
250HD₃ CALCIFEDIOL
Calcifediol CALCIFEDIOL
ID₃ CALCIDIOL Calcifediol
CALCIFEDIOL 250HD₃ Calcifediol
D₃ Calcifediol Calcifediol
CALCIFEDIOL CALCIFEDIOL
250HD₃ Calcifediol
CALCIFEDIOL CALCIFEDIOL
CALCIFEDIOL CALCIFEDIOL

35
años

DE EXPERIENCIA
EN LA PREVENCIÓN
Y TRATAMIENTO DE LA
HIPOVITAMINOSIS D

La vitamina D siempre

RENTABILIDAD

53% AHORRO*

FINANCIADO POR EL SNS

APTO PARA
CELÍACOS

SIN
LACTOSA

Cada cápsula contiene 16.000 UI (0,266 mg)



10 cápsulas blandas

* Según ficha técnica Hidroferol® frente a otros compuestos con colecalciferol.