



MEDICIÓN Y SUPLEMENTACIÓN DE VITAMINA D: ¿QUÉ, CUÁNDO, POR QUÉ Y CÓMO?

Graeme L. Close | Instituto de Investigación para las Ciencias del Deporte y el Ejercicio | Universidad Liverpool
John Moores | Reino Unido

PUNTOS CLAVE

- La vitamina D está asociada a varias acciones biológicas importantes relevantes para el atleta, incluyendo la regulación de la salud ósea, la función inmune, el ciclo celular y la homeostasis del músculo esquelético.
- La deficiencia de vitamina D se ha relacionado con una serie de resultados adversos para la salud.
- Las poblaciones de atletas muestran concentraciones de vitamina D considerablemente deficientes, especialmente durante los meses de invierno.
- La deficiencia de vitamina D es reversible a través de la administración de suplementos orales de vitamina D y la exposición solar segura.
- Se necesitan estudios aleatorios controlados bien diseñados para establecer el grado en el que la vitamina D puede impactar al rendimiento deportivo.

REVISIÓN DE LAS INVESTIGACIONES

Antecedentes

La última década ha visto un renacimiento en la investigación de vitamina D. Una sencilla búsqueda en PubMed de "vitamina D" ofrece más de 3,500 artículos a partir del 2013 en comparación con poco más de 1,000 publicados en 1993. Esto es en parte debido a que la reaparición de la enfermedad ósea prevenible, el raquitismo, ha estimulado el interés en el campo. En busca de una mejor comprensión del metabolismo y función de la vitamina D, han surgido una multiplicidad de roles biológicos para la hormona esteroidea. Desde la identificación del receptor de la vitamina D en varios tejidos a través de los cuales la vitamina D ejerce muchos de sus efectos (Demay, 2006), y la generación de ratones genéticamente diseñados (ratón knock-out) para el estudio del receptor de vitamina D (Li et al., 1997), ha habido un gran avance en nuestro conocimiento acerca de las acciones de la vitamina D. En la actualidad se entiende que los aspectos de inmunidad innata y adquirida, la salud cardiovascular y los procesos biológicos dentro del músculo esquelético están regulados por la vitamina D.

A pesar de este creciente conocimiento de la importancia de la vitamina D, grandes estudios poblacionales proporcionan evidencia de que la deficiencia de vitamina D es común en todo el mundo a causa de un estilo de vida sin la exposición ideal al sol y de una dieta pobre en fuentes de vitamina D. Esto plantea un problema único para las poblaciones de atletas ya que la deficiencia puede pasar desapercibida pero contribuir a una función inmune sub-óptima, a una pobre salud ósea y perturbar potencialmente la función muscular y la capacidad de regeneración. Esta breve revisión explorará las consideraciones clave al evaluar e interpretar la medición del estado de vitamina D y los protocolos para la suplementación de la misma.

¿Qué hay que medir?

Hay dos formas naturales de vitamina D, estas son ergocalciferol (vitamina D₂) y colecalciferol (vitamina D₃). La vitamina D₂ está disponible en cantidades limitadas en fuentes vegetales y en algunos suplementos, mientras que la vitamina D₃ se encuentra en fuentes

alimenticias como los pescados grasos y productos lácteos. Sin embargo, la principal fuente de vitamina D₃, contribuyendo con el 90% del aporte de vitamina D, se obtiene a través de una reacción fotosintética en la dermis de la piel que se produce cuando hay una exposición suficiente a la radiación ultravioleta B (UVB). Esta exposición depende de la ropa, etnia, estilo de vida, y de manera importante, del cenit solar, que está influenciado por la ubicación geográfica y la hora del día (Chen, et al., 2007). Independientemente de la vía de entrada, 99% de la vitamina D viaja unida a la proteína transportadora de la vitamina D (DBP), mientras que el resto se une a la albúmina (Chun et al., 2014). Tanto la vitamina D₂ como la vitamina D₃ se someten a

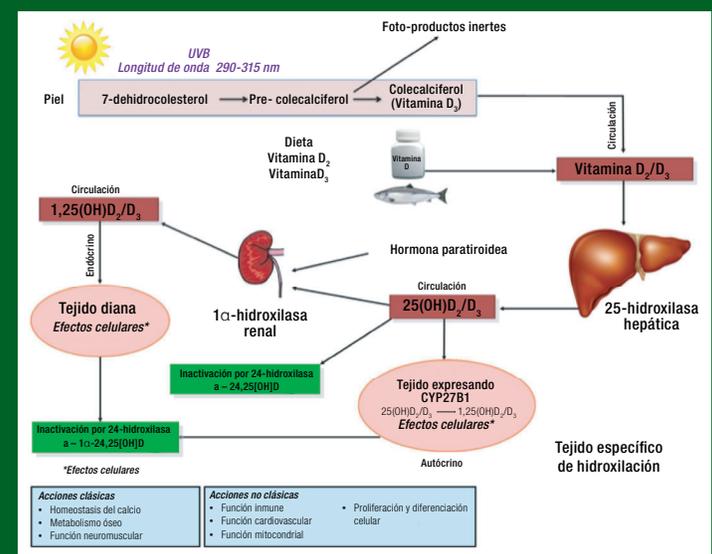


Figura 1. Vías sintéticas y metabólicas de la vitamina D. La vitamina D se obtiene de las reacciones fotosintéticas estimuladas por los rayos UVB o por la ingestión de alimentos. Después de la hidroxilación del carbono 25 vía 25-hidroxilasa y en el carbono 1 α por la 1 α -hidroxilasa, la vitamina D se "activa". A través de la interacción con el receptor de la vitamina D, la vitamina D activa regula la expresión genética pero también estimula cascadas de señalización rápida en varios tejidos. Ver texto para abreviaciones. (Redibujado de Owens y Close, 2013).

hidroxilación en el hígado, catalizada por 25-hidroxilasa para formar 25-hidroxivitamina D (25(OH)D), más la hidroxilación en los riñones o en los tejidos diana expresando la enzima 1- α -hidroxilasa para formar la estructura biológicamente activa de la vitamina D, 1- α -dihidroxivitamina₂D₃ (1- α ,25(OH)D) (Figura 1).

Sin embargo, es el producto de la primera etapa de hidroxilación, 25(OH)D, la medición de elección para evaluar el estado de vitamina D. Esto plantea la pregunta “¿por qué es preferible medir una forma biológicamente inactiva de la vitamina D y no la forma activa?”. La respuesta es que la 25-hidroxilasa hepática está regulada solamente por la concentración de 25(OH)D y no hay otro estímulo como la hormona paratiroidea (PTH por sus siglas en inglés), la cual estimula la producción renal de 1 α ,25(OH)D cuando las concentraciones de 25(OH)D son bajas (Kumar y Thompson, 2011). Por lo tanto, la medición de 1 α ,25(OH)D puede dar lugar a una clasificación errónea del estado de vitamina D de un individuo, lo que se traduce en un mal diagnóstico. Además, 1 α ,25(OH)D circula en concentraciones aproximadamente 1,000 veces menores que 25(OH)D (Broadus et al., 1980) y tiene una vida media de ~15 horas mientras que 25(OH)D tiene una vida media de ~15 días (Jones, 2008).

¿Cómo medirla?

En resumen, la sangre se colecta normalmente a través de venopunción y más recientemente de “gotas de sangre” de un simple piquete en el dedo de la persona que se está evaluando. El suero (de la venopunción) o la sangre (de la gota de sangre) se separa y se utiliza en la prueba que será empleada. Existen varios métodos para evaluar 25(OH)D para determinar el estado de la vitamina D. Las técnicas disponibles comercialmente (abreviadas por sus siglas en inglés) incluyen:

- Cromatografía de líquidos de alta presión con espectrometría de masas (LC-MS/MS)
- Radioinmunoensayo (RIA)
- Inmunoensayo enzimático (EIA)
- Técnica de unión competitiva a proteínas (CPBA)
- Técnica de unión a proteína quimioluminiscente automatizada (CLPBA)
- Inmunoensayo quimioluminiscente (CLIA)

Al elegir una técnica, es esencial considerar la validez y confiabilidad de la herramienta de medición. En particular, los reportes sugieren que existe una considerable variabilidad entre las técnicas. Sin embargo, se acepta que la LC-MS/MS es el método más válido y confiable para la medición de 25(OH)D, mientras que la peor es CLIA (Snellman et al., 2010). El Esquema de Control de Calidad Externo para Vitamina D (DEQAS por sus siglas en inglés) existe para garantizar la confiabilidad analítica de las técnicas de determinación de 25(OH)D. DEQAS puede probar de forma independiente el desempeño del método de análisis que implementa un laboratorio para medir 25(OH)D y proporcionar la certificación de competencia.

¿Qué nos dicen los números?

En primer lugar, es importante notar que dependiendo de la ubicación, las concentraciones de metabolitos circulantes de vitamina D pueden expresarse en diferentes unidades. Las dos unidades de medición reportadas más comúnmente son ng/mL y nmol/L, donde 1ng/mL = 2.496 nmol/L. La unidad del Sistema Internacional (SI) de la vitamina D es nmol/L y será utilizada en este documento.

Después del análisis de laboratorio por medio de alguna prueba de vitamina D (por ejemplo, LC-MS/MS), se produce una lectura cuantitativa dando una indicación de la vitamina D circulante del individuo. Las vitaminas D₂ (25(OH)D₂) y D₃ (25(OH)D₃) pueden analizarse y referirse juntas como la 25(OH)D total en suero. En la actualidad, hay disparidad en cuanto a qué concentraciones de 25(OH)D totales en suero constituyen deficiencia, adecuación y el estado “óptimo”. El Instituto de Medicina de Estados Unidos (U.S. IOM por sus siglas en inglés) en este momento proporciona las pautas que deben ser aceptadas hasta que sean revisadas (Tabla 1).

25(OH)D Total en suero	Estado
<12 nmol/L	Severamente deficiente
12 - <30 nmol/L	Deficiente
30-50 nmol/L	Inadecuado
>50 nmol/L	Adecuado
>100-250 nmol/L	Óptimo sugerido (Zittermann, 2003)
>120-225 nmol/L	Óptimo sugerido (Heaney, 2011)

Tabla 1. Sistema de clasificación de Vitamina D del Instituto de Medicina de Estados Unidos y las concentraciones óptimas sugeridas (Zittermann, 2003; Heaney, 2011).

Sin embargo, cabe señalar que numerosos investigadores científicos no están de acuerdo con las pautas y plantean que son muy conservadoras y desactualizadas. Según la bibliografía disponible y nuestros propios hallazgos, es evidente que hay una gran variación entre individuos en las concentraciones basales de vitamina D en participantes evaluados en el mismo momento del año. Como un ejemplo, la Figura 2 demuestra hallazgos acumulados de una prueba realizada en nuestro laboratorio durante los meses de invierno en una amplia variedad de disciplinas deportivas. Una observación notable de los datos mostrados a continuación es que la gran mayoría de los atletas evaluados presentaron niveles de vitamina D que se consideran deficientes o inadecuados como sugiere el U.S. IOM.

¿Cómo mejorar el nivel de vitamina D?

Antes de discutir los mecanismos para mejorar el nivel de vitamina D, hay varias consideraciones que deben tomarse en cuenta. Al igual que con las unidades de medición utilizadas para los metabolitos circulantes de vitamina D, hay más de una unidad para la vitamina D suplementaria. Es muy importante distinguir entre las unidades internacionales (UI) y μg . Un ciento de UI = $2.5 \mu\text{g}$ de vitamina D_2/D_3 . Claramente, confundir estas dos unidades podría dar lugar a dosis extremadamente grandes o muy bajas e ineficaces de vitamina D.

Una consideración adicional antes de la suplementación es si la vitamina D_2 o la D_3 es más efectiva. En pocas palabras, la vitamina D_3 es aproximadamente 87% más potente en el aumento y en el mantenimiento de las concentraciones séricas de 25(OH)D y produce un almacenamiento de 2 a 3 veces mayor de vitamina D que una cantidad equimolar de D_2 (Heaney, 2011).

Esto es indiscutible ya que la ruta primaria de obtención de la vitamina D es a través de la síntesis dérmica, un proceso que produce la vitamina D_3 .

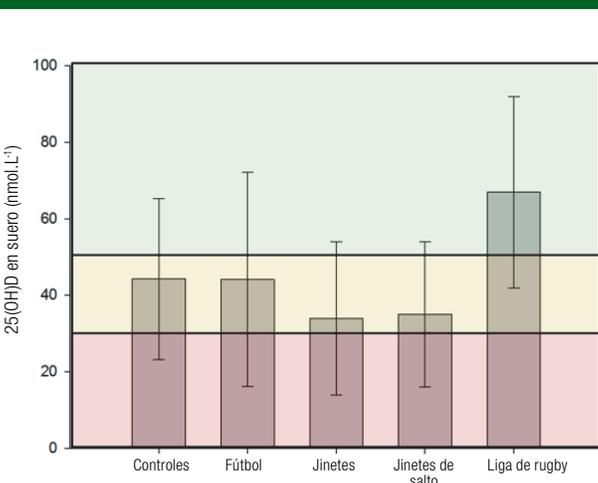


Figura 2. Concentración en suero de 25(OH)D de una variedad de atletas (y controles pareados por edad) en relación a las pautas de clasificación actuales. El área roja representa deficiencia (<30 nmol.L⁻¹), el área amarilla insuficiencia (<50 nmol.L⁻¹) y el área verde suficiencia (>50 nmol.L⁻¹). (Datos redibujados de Close et al., 2013b).

Las concentraciones basales de vitamina D difieren mucho entre individuos (Figura 3) y esto puede tener un profundo impacto en la respuesta a la suplementación. La Figura 3 ilustra una regresión lineal simple redibujada de Close et al. (2013a) y Owens et al. (observación no publicada). La gráfica describe que la concentración de vitamina D basal es un fuerte predictor de la respuesta a la suplementación, es decir, aquellos con bajas concentraciones basales séricas de 25(OH)D muestran la mayor respuesta a la suplementación. Sin embargo, los individuos con valores basales de 25(OH)D similares podrían no responder a la suplementación de una manera comparable ya que la variación genética en el gen de la proteína transportadora de la vitamina D parece influir en la capacidad de respuesta a la suplementación (Nimitphong et al., 2013).

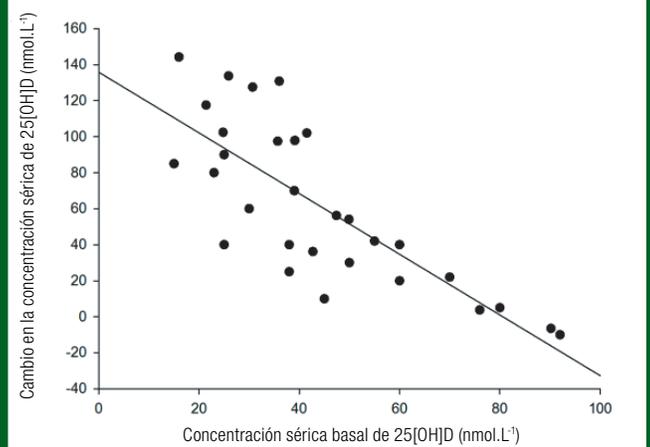


Figura 3. Relación entre las concentraciones séricas basales de 25(OH)D y la magnitud del cambio en 25(OH)D sérica en respuesta a la suplementación de vitamina D_3 . Los datos presentados son una combinación de Close et al. (2013a) y datos no publicados de nuestro laboratorio (Owens et al.). La vitamina D_3 administrada vía oral fue entre 2,000 y 10,000 UI por día.

Con respecto a la dosis, 25(OH)D en suero responde a la suplementación de una manera dependiente de la dosis de vitamina D_3 (Heaney et al., 2003). Sin embargo, la pregunta más adecuada es qué concentración de 25(OH)D sérica es el objetivo a alcanzar, ya que esto (así como la 25(OH)D basal) en realidad impactará en la dosis administrada. Esto sigue siendo un tema de debate polémico y está lejos de establecerse una concentración sérica universal para la optimización de todas las funciones fisiológicas afectadas por la vitamina D. No obstante, llega a ser más comúnmente aceptado que la salud es mejor con concentraciones séricas de 25(OH)D >75nmol/L (Heaney, 2013). Para lograr concentraciones séricas >75nmol/L, hemos demostrado anteriormente que la suplementación con vitamina D_3 por vía oral a una dosis de 5,000 UI/día durante 8 semanas puede alcanzar este valor (Close et al., 2013a). Otros autores han sugerido que las concentraciones séricas estimadas necesarias para otros beneficios de salud están por encima de 100 nmol/L y que se necesita un requerimiento diario de 9,600 UI/día para mantener tales concentraciones séricas (Garland et al., 2011). Para apoyar esto, Michael Holick y sus colegas han demostrado que los adultos en un traje de baño expuestos a 1 dosis de eritema mínima (MED) de la cama de bronceado (UVB) aumenta los niveles sanguíneos de vitamina D a niveles equivalentes a los obtenidos al ingerir entre 10,000 y 25,000 UI de vitamina D (Holick, 2002).

Cabe destacar que estas dosis suplementarias serían consideradas ~8x y ~16x de la ingesta diaria recomendada (RDI por sus siglas en inglés), respectivamente, porque el U.S. IOM ha establecido la RDI para vitamina D como 600 UI/día (para adultos jóvenes) y el límite superior de consumo en 4,000 UI/día. Sin embargo, el U.S. IOM también ha establecido el "límite sin efectos adversos observados" (NOAEL por sus siglas en inglés) en 10,000 UI/día. Sin embargo, es importante considerar que la síntesis dérmica de vitamina D a través de la exposición de UVB es auto-regulada con la pre-vitamina D que ha sido convertida a foto-productos inactivos cuando la síntesis ya

no es necesaria (Holick et al., 1981). Un mecanismo biológico de este tipo no está disponible para la ingestión oral; por lo tanto, si se ingieren dosis extremadamente altas por encima del NOAEL, esto puede causar toxicidad por vitamina D, aunque los reportes de esto son raros.

APLICACIONES PRÁCTICAS PARA EL ATLETA

Dada la presente información, hay una serie de consideraciones a la hora de explorar las aplicaciones prácticas de nuestro conocimiento actual del nivel de vitamina D y de su suplementación.

1. La concentración basal total circulante de 25(OH)D de un atleta debe ser medida teniendo en cuenta las diferencias inter-individuales constantemente observadas.
2. Las mediciones deben realizarse utilizando la técnica más validada disponible, preferentemente LC-MS/MS. El reciente desarrollo de la técnica de la gota de sangre puede ser una forma más práctica de obtener muestras de sangre de los equipos deportivos.
3. De acuerdo con la concentración basal de un individuo, se debe adoptar un método de suplementación adecuado. Si el atleta presenta concentraciones séricas <75nmol/L, entonces una suplementación oral de 5,000 UI/día es un protocolo efectivo para incrementar las concentraciones a >75nmol/L. Si el atleta presenta una severa deficiencia de vitamina D (<30nmol/L) y una deficiencia particularmente severa (<12.5 nmol/L), la suplementación de 10,000 UI/d puede ser efectiva para incrementar las concentraciones rápidamente en 4 semanas, que posteriormente puede ser sostenida con 5,000 UI/día.
4. El muestreo regular de sangre puede ser apropiado especialmente durante los meses de invierno para monitorear la eficacia del protocolo de suplementación.
5. La exposición al sol de todo el cuerpo con eritema mínimo en sesiones de 30 minutos durante el verano, pueden ayudar a elevar el total de 25(OH)D sin suplementación. En las latitudes septentrionales por encima de 50°N esto puede ser difícil de lograr.

RESUMEN

En resumen, los datos sugieren que la deficiencia de vitamina D es endémica y su frecuencia va en aumento, una observación consistente en sub-grupos atléticos. Esto puede deberse principalmente a un estilo de vida con una baja exposición al sol y una dieta pobre en fuentes de vitamina D. El costo de la deficiencia de vitamina D es la función biológica sub-óptima en muchos tejidos y por lo tanto, la medición es necesaria en los atletas, particularmente en los meses de invierno cuando la exposición al sol es baja. Se deben adoptar los métodos bioquímicos adecuados para la evaluación del nivel de vitamina D y debe implementarse la correcta interpretación de resultados. Es poco probable que la RDI actual de vitamina D (600 UI/día) sea efectiva para prevenir la deficiencia en ausencia de la exposición al sol. Si es necesario (al presentar concentraciones séricas de 25(OH)D <75 nmol/L) es recomendable suplementar con vitamina D₃ vía oral y la dosis dependerá de la necesidad de los cambios requeridos en 25(OH)D en suero.

REFERENCIAS

- Broadus, A.E., R.L. Horst, R. Lang, ET. Littledike, and H. Rasmussen (1980). The importance of circulating 1,25-dihydroxyvitamin D in the pathogenesis of hypercalciuria and renal-stone formation in primary hyperparathyroidism. *N. Engl. J. Med.* 302:421-426.
- Chen, T.C., F. Chimeh, Z. Lu, J. Mathieu, K.S. Person, A. Zhang, N. Kohn, S. Martinello, R. Berkowitz, and M.F. Holick (2007). Factors that influence the cutaneous synthesis and dietary sources of vitamin D. *Arch. Biochem. Biophys.* 460:213-217.
- Chun, R.F., B.E. Peercy, E.S. Orwoll, C.M. Nielson, J.S. Adams, and M. Hewison (2014). Vitamin D and DBP: The free hormone hypothesis revisited. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* 144:132-137.
- Close, G.L., J. Leckey, M. Patterson, W. Bradley, D.J. Owens, W.D. Fraser, and J.P. Morton (2013a). The effects of vitamin D3 supplementation on serum total 25(OH) D concentration and physical performance: a randomised dose-response study. *Br. J. Sports Med.* 47:692-696.
- Close, G.L., J. Russell, J.N. Cobley, D.J. Owens, G. Wilson, W. Gregson, W.D. Fraser, and J.P. Morton (2013b). Assessment of vitamin D concentration in non-supplemented professional athletes and healthy adults during the winter months in the UK: implications for skeletal muscle function. *J. Sports Sci.* 31:344-353.
- Demay, M.B. (2006). Mechanism of vitamin D receptor action. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 1068:204-213.
- Garland, C.F., C.B. French, L.L. Baggerly, and R.P. Heaney (2011) Vitamin D supplement doses and serum 25-hydroxyvitamin D in the range associated with cancer prevention. *Anticancer Res.* 31:607-611.
- Heaney, R.P. (2011). Assessing vitamin D status. *Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care* 14:440-444.
- Heaney, R.P. (2013). Health is better at serum 25(OH)D above 30ng/mL. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* 136:224-228.
- Heaney, R.P., K.M. Davies, T.C. Chen, M.F. Holick, and M.J. Barger-Lux (2003). Human serum 25-hydroxycholecalciferol response to extended oral dosing with cholecalciferol. *Am. J. Clin. Nutr.* 77:204-210.
- Heaney, R.P., P.R. Recker, J. Grote, R.L. Horst, and L.A. Armas (2011). Vitamin D3 is more potent than vitamin D2 in humans. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 96:E447-452.
- Holick, M.F. (2002) Sunlight and vitamin D: both good for cardiovascular health. *J. Gen. Intern. Med.* 17:733-735.
- Holick, M.F., J.A. MacLaughlin, and S.H. Doppelt (1981). Regulation of cutaneous previtamin D3 photosynthesis in man: skin pigment is not an essential regulator. *Science* 211:590-593.
- Jones, G. (2008) Pharmacokinetics of vitamin D toxicity. *Am. J. Clin. Nutr.* 88:582S-586S.
- Kumar, R., and J.R. Thompson (2011). The regulation of parathyroid hormone secretion and synthesis. *J. Am. Soc. Nephrol.* 22:216-224.
- Li, Y.C., A.E. Pirro, M. Amling, G. Dellling, R. Baron, R. Bronson, and M.B. Demay (1997). Targeted ablation of the vitamin D receptor: an animal model of vitamin D-dependent rickets type II with alopecia. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 94:9831-9835.
- Nimitphong, H., S. Saetung, S. Chanprasertyotin, L.O. Chailurkit, and B. Ongphiphadhanakul (2013). Changes in circulating 25-hydroxyvitamin D according to vitamin D binding protein genotypes after vitamin D3 or D2 supplementation. *Nutr. J.* 12:39.
- Owens, D.J., and G.L. Close (2013). Vitamin D and athletic performance. *Agro FOOD Industry Hi Tech*, vol 24.
- Snellman, G., H. Melhus, R. Gedeberg, L. Byberg, L. Berglund, L. Wernroth, and K. Michaëlsson (2010). Determining vitamin D status: a comparison between commercially available assays. *PLoS One* 5:e11555.
- Zittermann, A. (2003). Vitamin D in preventive medicine: are we ignoring the evidence? *Br. J. Nutr.* 89:552-572.

TRADUCCIÓN

Este artículo ha sido traducido y adaptado de: Close, G(2015). Vitamin D measurement & supplementation: what, when, why & how?. *Sports Science Exchange* 147, Vol. 28, No. 147, 1-4, por L.N. Nidia Rodríguez Sánchez y Lourdes Mayol, M.Sc.