

# Asociación entre la vitamina D y las enfermedades inflamatorias intestinales

## Association between vitamin D and inflammatory bowel diseases

Alina Baz-López<sup>1</sup> , Manuel Barreiro-de-Acosta<sup>2</sup> 

<sup>1</sup> Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario Lucus Augusti, Lugo, España.

<sup>2</sup> Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario Santiago de Compostela, España.

Recibido: 20/06/2023 - Aprobado: 25/08/2023

### RESUMEN

La vitamina D es una hormona conocida desde larga fecha, por sus efectos sobre la salud ósea y la regulación del metabolismo del fósforo y calcio. Desde el descubrimiento de receptores para esta molécula en un gran número de células del organismo, se ha abierto el campo para el estudio de sus efectos sobre el sistema inmune. Sus relaciones con las células del sistema inmune, genes y microbiota hace que el interés sea grande en relación con enfermedades inmunomediadas. Muchos datos indican que esta vitamina tiene efectos preventivos, moduladores y controladores de los efectos adversos de las Enfermedades Inflamatorias Intestinales (EII) en la salud ósea, aunque es difícil demostrar la causalidad de forma taxativa. En esta revisión intentamos resumir la situación actual y los temas de controversia en este interesante campo, centrándonos en las enfermedades inflamatorias intestinales.

**Palabras clave:** *Enfermedades Inflamatorias del Intestino; Enfermedad de Crohn; Colitis Ulcerosa; Vitamina D (fuente: DeCS-Bireme).*

### ABSTRACT

Vitamin D is a hormone known for a long time, for its effects on bone health and the regulation of phosphorus and calcium metabolism. Since the discovery of receptors for this molecule in a large number of cells in the body, the field has been opened for the study of its effects on the immune system. Its relationships with the cells of the immune system, genes, and microbiota cause great interest in relation to immune-mediated diseases. Many data indicates that this vitamin has preventive, modulating and controlling effects of the adverse effects of Inflammatory Bowel Diseases (IBD) on bone health, although it is difficult to definitively demonstrate causality. In this review, we try to summarize the current situation and controversial issues in this interesting field, focusing on inflammatory bowel diseases.

**Keywords:** *Inflammatory Bowel Diseases; Crohn Disease; Colitis, Ulcerative; Vitamin D (source: MeSH NLM).*

## Introducción

Enfermedades inflamatorias intestinales (EII) es el término con el que nos referimos a un grupo de enfermedades inmunomediadas que producen inflamación crónica en el intestino. Dichas patologías son fundamentalmente la enfermedad de Crohn (EC) y la colitis ulcerosa (CU).

Las EII son patologías gastroenterológicas de manejo común en la práctica clínica habitual. La prevalencia e incidencia de CU y EC van en aumento a nivel mundial. El diagnóstico de las EII se realiza por medio de la combinación de datos clínicos, radiológicos y analíticos; a la fecha, no se dispone de un único criterio para hacer el diagnóstico.

En cuanto a la etiología, se postula una mezcla de predisposición genética y factores ambientales. Son muchos los factores ambientales estudiados en varios

estudios epidemiológicos y los podemos ver resumidos en un artículo reciente de Sing <sup>(1)</sup>. Entre ellos destacan la forma de vida y condiciones higiénicas, la dieta, cirugías previas, uso de antibióticos, o contacto con patógenos gastrointestinales.

Para la EC se han identificado varios genes que confieren predisposición a su desarrollo. La EC es más prevalente en países con mayor desarrollo socioeconómico, lo cual actualmente coincide con zonas con menor exposición solar; y se ha asumido clásicamente un gradiente nort-sur en el hemisferio norte. Con el progresivo desarrollo de otras economías del globo, es posible que el escenario cambie en los próximos años.

La vitamina D es un nutriente conocido por sus efectos sobre el metabolismo fosfocálcico. En los últimos años, la vitamina D ha sido objeto de gran atención e interés, al descubrirse e investigarse otras acciones de esta. Estas

Citar como: Baz-López A; Barreiro-de-Acosta M. Asociación entre la vitamina D y las enfermedades inflamatorias intestinales. *Rev Gastroenterol Peru.* 2023;43(3):251-8. doi: 10.47892/rgp.2023.433.1561

nuevas acciones están relacionadas, principalmente, con la regulación del sistema inmunitario. Se abren así posibilidades de mejor comprensión, tanto de sus funciones sobre enfermedades inmunomediadas, infecciosas, neoplasias o las enfermedades cardiovasculares, así como de su fisiopatología. Todos estos efectos están siendo investigados, aunque no sin contradicciones y dificultades.

En esta revisión recordaremos la fisiología básica; asimismo, resumiremos el conocimiento y la controversia actual en relación con los efectos inmunomediadores de la vitamina D y su función en las enfermedades inmunomediadas, centrándonos especialmente en las EII.

### La vitamina D y su rol en el metabolismo fosfo-cálcico

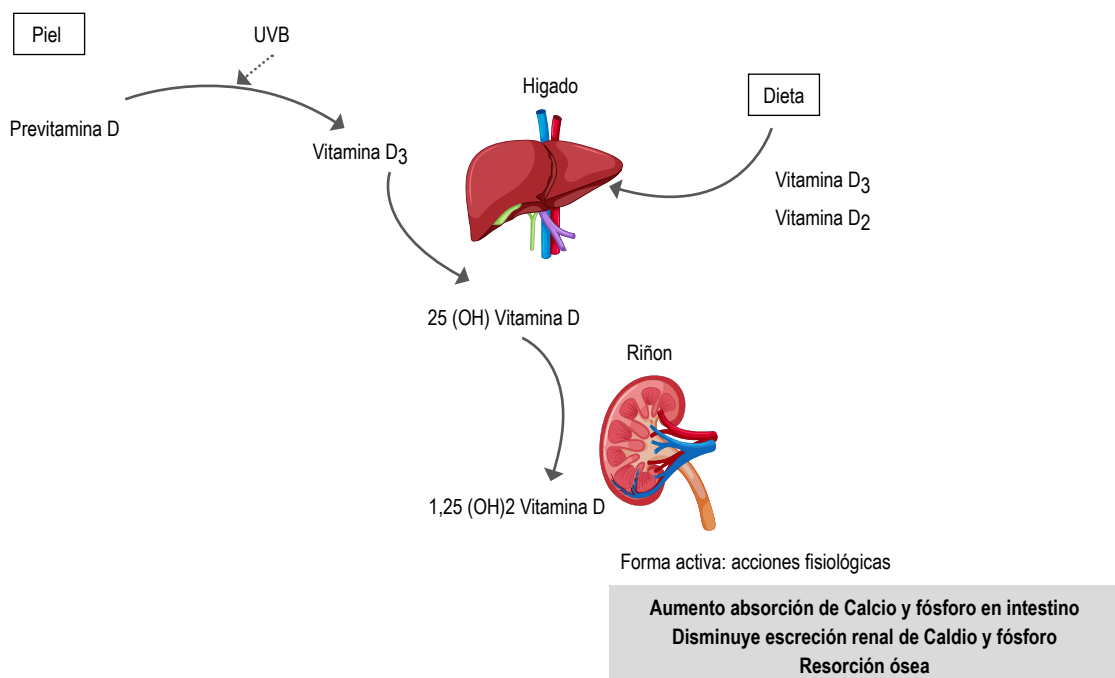
El primer contacto de los seres humanos con la vitamina D ha sido a través de las enfermedades carenciales: el raquitismo y, en menor medida, la osteomalacia.

El raquitismo es una enfermedad conocida desde hace siglos; la primera descripción se remonta al siglo XVII. Sin embargo, hasta el siglo XX no se identificaron las estructuras químicas de las moléculas correspondientes (colecalfiferol, calcidiol, etc.). Desde 1975 a la actualidad se han ido comprendiendo las funciones de estas moléculas y su relación con las patologías en humanos. Además,

han sido descubiertas otras moléculas asociadas a su funcionamiento: receptores, señalizaciones intracelulares, enzimas y transportadores<sup>(2,3)</sup>.

La molécula que denominamos vitamina D es en realidad una prohormona lipídica, con necesidad de acción de la radiación ultravioleta para su correcta síntesis. A modo de recordatorio: este proceso necesita la integridad de tres sistemas: la exposición solar a nivel cutánea, una primera modificación hepática, y otra renal, que nos proporcionará el metabolito activo.

En el esquema de la Figura 1 se explica sintéticamente el proceso de conversión de la previtamina D en vitamina D y en sus metabolitos. Una vez activada la vitamina D (1,25 OH vitamina D) su vida media es muy corta, por lo que a efectos analíticos estimamos el estatus de esta molécula en el organismo midiendo la 25OH VitD con una vida media aproximada de 3 semanas. La forma activa de la vitamina D es fundamental para la correcta homeostasis del metabolismo fosfo-cálcico, en conjunto con la PTH y la calcitonina. Sus acciones son a nivel intestinal y renal, aumentando la absorción de calcio e impidiendo su excreción; y también a nivel óseo, favoreciendo su resorción. Por otro lado, existe un efecto entre la PTH y la vitamina D. La PTH estimula la activación renal de la enzima encargada del paso de la vitamina D a forma activa, bajo el estímulo principal de los niveles séricos bajos de calcio<sup>(4)</sup>.



1. El 7dehidrocolesterol en la piel, se convierte en previtamina D<sub>3</sub> que se transforma por un proceso dependiente de calor en vitamina D<sub>3</sub>. La vitamina D<sub>2</sub> y vitamina D<sub>3</sub> de la dieta se absorben y se incorporan a los quilomicrones transportados por el sistema linfático a la circulación venosa. La vitamina D (vit D<sub>2</sub> o D<sub>3</sub>) fabricada en la piel o ingerida en la dieta puede ser almacenada y liberada por las células grasas. En todo este proceso la vitamina D circula en la sangre unida a la VDBP (Vitamin D binding protein) que la transporta al hígado donde es transformada por la hidrolasa a 25OH vitamina D. Dicha forma de vitamina es la que habitualmente usamos como medición del estatus en analítica. Sin embargo esta no es la forma biológicamente activa. La Hidroxi-vitamina D se activa por acción renal al convertirse en 1,25 OH vitamina D.

Figura 1. Proceso de conversión de la pre-vitamina D en vitamina D y en sus metabolitos. (Adaptado de Engelsen, Nutrients 2010).

Actualmente hay hallazgos sorprendentes en el campo de la fisiología básica, con relación a la vitamina D<sup>(5)</sup>. Entre ellos, la presencia de epímeros con actividad biológica desconocida y la DBP (*"D binding protein"*): proteína a la que se une en la sangre la vitamina D y sus polimorfismos, en parte responsables de la variabilidad genética de las concentraciones séricas de la vitamina D (isoformas). La DBP disminuye en su concentración en enfermedad hepática, síndrome nefrótico, trauma y enfermedades agudas.

### Dificultad para la medición

Hay muchas dudas y controversias sobre la vitamina D, siendo una de ellas su medición en laboratorio<sup>(6)</sup>. Parece obvio que la estandarización y la fiabilidad de los resultados analíticos son fundamentales. Han existido problemas de base en cuanto a la reproducibilidad y precisión de los métodos de medida. El tema no es menor, ya que son muchos los retos a resolver en este campo. Se trata de una molécula lipofílica, unida a transportador, con concentraciones bajas en sangre y que además no es única, ya que presenta múltiples metabolitos y propiedades químicas que, si bien son interesantes, dificultan su medición. Se han realizado esfuerzos para la estandarización iniciada con el lanzamiento de DEQAS (*The Vitamin D External Quality Assessment Scheme*).

Un problema añadido es que la inflamación modifica la concentración sérica de micronutrientes<sup>(7)</sup>. Con variaciones de PCR (proteína C reactiva) el selenio, las Vitaminas A, B, C y D presentarían fluctuaciones medianas de más del 40%. Este punto es crucial con las EI.

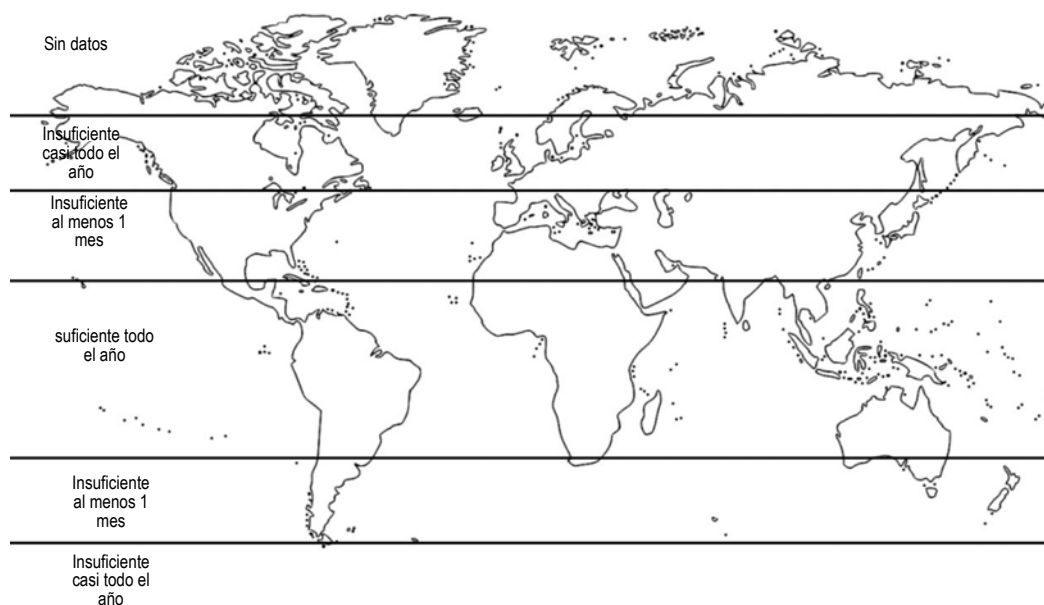
### Déficit general poblacional

Desde los primeros estudios ha resultado patente que el déficit de vitamina D es muy prevalente en la población general. En España y en individuos mayores de 65 años se han descrito valores de 25OHD por debajo de 20 ng/ml en un 80-100% de las personas; en población menor de 65 años dicho déficit es aproximadamente del 40%<sup>(8)</sup>. Llama la atención el alto porcentaje de dicho déficit, que parece mantenerse estable en la mayoría de los países, y a lo largo de las últimas décadas. Se han postulado varios factores en relación con hábitos de vida de reciente adquisición: la ingesta inadecuada de alimentos ricos en vitamina D, la escasa exposición al sol y el uso de protección solar. Asimismo, es conocido que con el avance en edad la piel pierde capacidad de síntesis de la previtamina D<sup>(9)</sup>.

### El problema de la radiación

Como ya hemos mencionado, la radiación solar es fundamental para la síntesis de vitamina D. Hay factores que aumentan o disminuyen cuanto radiación llega a la superficie corporal. Los principales factores asociados son<sup>(10,11)</sup>:

- Ángulo de cenit solar (i.e.: latitud y estación)
- Presencia de nubes
- Capa de ozono
- Reflexión de la luz sobre algunas superficies
- Altitud
- Cremas de protección solar
- Conducta/ patrón de comportamiento
- Tipo de piel: Partiendo del postulado que pieles más melánicas necesitan mayor exposición a radiación ultravioleta para la síntesis de vitamina D, en



**Figura 2.** Representación aproximada y esquemática de las zonas de radiación UVB y su suficiencia o insuficiencia para la síntesis de vitamina D. (Adaptado de *Sci Am*. 2007 Tavera-Mendoza, John White.)

estudios recientes, personas con fototipos oscuros han demostrado mayor capacidad de síntesis de lo previamente asumido <sup>(12)</sup>.

- Obesidad.
- Edad: Con la edad, especialmente en ancianos se pierde capacidad de síntesis.
- Ropa: A menor superficie corporal expuesta, menor síntesis de vitamina D

Se han propuesto modelos matemáticos aunando todos estos conceptos que permiten hacer estimaciones, por ejemplo "Duration of Vitamin D Synthesis in Human Skin" (disponible en <https://fastrt.nilu.no/VitD.html>). En relación con todo esto, ha surgido el concepto de "invierno de vitamina D". Se estima que, dado el ángulo de incidencia de los rayos solares, existen zonas del globo terráqueo en las que, en algunos meses del año, la radiación que llega a la superficie es insuficiente para la síntesis de vitamina D (Figura 2) <sup>(10)</sup>.

## Valores de normalidad y estandarización

### Sobre las guías actuales

La controversia se extiende a los valores de normalidad en sujetos sanos y para las implicaciones establecidas de la vitamina D. La Sociedad de Endocrinología Norteamericana y el IOM (Institute of Medicine) mencionan valores diferentes de normalidad/referencia en dos guías de práctica clínica en 2011 <sup>11,12)</sup>. La Sociedad Española de Endocrinología no recomienda hacer un cribado generalizado en la población <sup>(8)</sup>, pero sí en situaciones de riesgo, resumidas en la Tabla 1.

### Consenso 2018 y actualización 2021

Se han realizado intentos de homogeneización de criterios. En 2018 se realizó en Italia la Segunda Conferencia sobre Controversias en Vitamina D; el resumen de dicha reunión ha sido publicado en 2020 <sup>(9)</sup>. En el documento de consenso se recogen aspectos muy interesantes y las dudas actuales

**Tabla 1.** Indicaciones de investigación niveles de vitamina D

Indicaciones de investigación niveles de vitamina D	
Raquitismo	Enfermedad hepática
Osteomalacia	Síndromes de malabsorción:
Osteoporosis	Fibrosis quística
	Cirugía bariátrica
Enfermedad renal crónica	Enfermedad inflamatoria intestinal
	Enteritis post-radioterapia
Embarazo y lactancia	Obesidad
Hiperparatiroidismo	Fármacos: anticonvulsivos, glucocorticoides, antifúngicos, colestiramina, para el VIH
Ancianos institucionalizados o con historia caídas o fracturas	Exposición solar insuficiente
Enfermedades granulomatosas (TBC, sarcoidosis...)	Algunos linfomas

en cuanto a esta molécula. Como resumen mencionaremos los siguientes aspectos:

- Esfuerzos específicos como DEQAS (*The Vitamin D External Quality Assessment Scheme*) y el programa de estandarización de medida (Vitamin D Standardization Program, VDSP).
- En cuanto a los puntos de corte de normalidad: Se menciona la necesidad de un consenso. Al día de hoy valores de 25(OH)D por debajo de 30 nmol/L se deben considerar de riesgo para osteomalacia/raquitismo, y las concentraciones entre 50-125 nmol/L parecen seguras y suficientes en la población general para la salud ósea.
- Factores constitucionales del individuo que afectan a los niveles de vitamina D: Se corrobora la importancia de la obesidad. El tejido adiposo es una diana de la vitamina D, que regula este tejido en cuanto a distribución y actividad.
- Se menciona el estudio VITAL <sup>(13)</sup>. Este gran estudio poblacional planteaba un seguimiento de hasta 5 años en sujetos sanos; el objetivo primario fueron las enfermedades inmunomediadas incidentes. Se evidenció una disminución del riesgo con el aporte de vitamina D en la incidencia de enfermedades autoinmunes. Este beneficio fue mayor a lo largo del tiempo del estudio.

La actualización del consenso en la Conferencia del año 2021 ha sido relevante <sup>(14)</sup>. De las conclusiones surgió un artículo únicamente para la patología gastrointestinal. Como principales conclusiones: no se estableció un valor de vitamina D específico para EI, si bien se asume que 25(OH)vit D > 75 nmol/l (> 30 ng/ml) sería deseable.

### Posibles implicaciones sistémicas

El interés en relación con los efectos pleiotrópicos de la vitamina D, ha ido creciendo tras el descubrimiento del receptor de dicha molécula en gran parte de las células del organismo, en especial en las del sistema inmune. A través de dicho receptor, se estima que la vitamina D modularía la acción de parte significativa del genoma aproximadamente el 3% <sup>(10)</sup> y la forma activa de la vitamina D (1,25OHvitD) induce, entre otros, el desarrollo de linfocitos T, Th2 regulares y un aumento de la proporción de citoquinas antiinflamatorias y una disminución de la actividad de células dendríticas.

La relación entre el riesgo de otras enfermedades inmunomediadas (Lupus eritematoso sistémico, DM, psoriasis, polimialgia reumática, etc.) y los niveles de vitamina D parece ser inversa. Es más, algunos polimorfismos del receptor de vitamina D se han relacionado con enfermedades específicas. Los estudios preclínicos y los observacionales asocian claramente el déficit grave de vitamina D con malos resultados de salud esquelética.

### Genes y receptores

#### NOD2 <sup>(15-17)</sup>

La EI es compleja, existiendo cierto grado de heredabilidad y se han intensificado algunos genes asociados a mayor

predisposición a la enfermedad. De los diversos *loci* identificados, uno de los que parece estar asociado a una mayor proporción de riesgo es NOD2, si bien las mutaciones de este gen por sí solas no parecen suficientes para el desarrollo de la enfermedad. Curiosamente, y pese a las grandes diferencias fenotípicas entre la EC y la CU, ambas entidades comparten hasta el 30-40% de los genes de riesgo identificados, si bien parece que el factor ambiental es más potente en CU que en EC.

El NOD2 (relacionado con la inmunidad innata) codifica un receptor intracelular “reconocedor de patrones”. NOD2, también conocido como CARD15, es por tanto un PRRS (*pattern recognition receptor*) en cargado de reconocer dipéptidos de bacterianos (tanto de bacterias gram positivas como de gram negativas). NOD2 se expresa de forma intracelular en diversos tipos de células, entre ellos: macrófagos, dendríticas, y a menor nivel células epiteliales intestinales y linfocitos T. Los defectos en la señalización de NOD2, por tanto, implicarían alteraciones en la relación del huésped con la microbiota, interesantes ya que el papel de la microbiota en relación con la EII es ampliamente estudiada. Por otro lado, el propio gen se relaciona con procesos de autofagia; esta constituye un fenómeno fundamental para el remodelado estructural, el control de células con mutaciones anómalas, etc. La relación entre ATG16 y NOD parece establecida. La relación de ambos con la vitamina D resulta interesante, ya que la vitamina D estimula la expresión de NOD2 (por el receptor 1,25 D vinculado a la vitamina D) favoreciendo las vías de NF-κB.

### VDR (vitamin D receptor)

El propio receptor de la vitamina D, a través del cual ésta ejerce su acción, es de gran interés. Se trata de un receptor de la superfamilia de los receptores hormonales esteroides, y modula respuestas inmunes e inflamatorias. Su ligando es la forma activa de la Vitamina D (i.e.: 1,25OHvitD). En relación con el intestino, sabemos que en ratones el bloqueo del receptor VDR produce reacciones inflamatorias anómalas en el tracto gastrointestinal, y mantiene la integridad de la mucosa intestinal<sup>(18)</sup>. VDR presenta además polimorfismos que pueden explicar variaciones en el comportamiento de este receptor en diversos sujetos, y parecen haber variaciones étnicamente importantes. Esta característica también ha sido estudiada en EII<sup>(19,20)</sup>.

### Microbiota

El interés por la microbiota o microbioma (conjunto de microorganismos de la flora comensal intestinal) es creciente. Se considera una de las barreras para la protección contra infecciones y, según avanza el conocimiento sobre la misma, parece implicarse en más procesos: desde la formación de ácidos grasos de cadena corta, la creación de metabolitos a través de nutrientes de la dieta (complejo vitamínico B y vitamina K entre otros), la regulación inmune e incluso el correcto funcionamiento de algunos órganos. La microbiota varía a lo largo de la edad, la zona del tracto gastrointestinal, no siendo la misma en cuanto a cantidad de especies, la frecuencia de unas tasas frente a otras, ni la

densidad de flora. La dieta tiene un gran efecto sobre la misma, así como diversas enfermedades, como la EII.<sup>(21-22)</sup>

En la EII, la microbiota está alterada, quedando pendiente resolver: si es causa o consecuencia de la enfermedad; identificar patrones dentro de la misma; y aprovechar los patrones para objetivos terapéuticos. En este amplio y complejo campo, también es de interés la relación con la vitamina D. La interacción de la vitamina D con la flora intestinal ocurre en varios sentidos. Estudios en ratones a los que se les induce una colitis (modelo DSS) muestran que la administración de vitamina D indujo un patrón de comportamiento a nivel de mucosa favorable a nivel inflamatorio<sup>(23)</sup>. Se conoce que la composición de la microbiota es diferente en pacientes con EII respecto de sujetos sanos, y se ha apuntado a la microbiota como un posible factor para el tratamiento<sup>(24)</sup>. Los trasplantes de microbiota para CU, tienen resultados dispares y tristemente no tan significativos como en la infección por *C.difficile*. La microbiota, además, altera los niveles de vitamina D circulante y se puede ver afectada por aporte de probióticos. Parece que los probióticos podrían aumentar los niveles de vitamina D, y se han planteado futuras opciones terapéuticas en este sentido<sup>(25)</sup>.

### Enfermedad inflamatoria intestinal

El déficit de vitamina D es muy frecuente en pacientes con EII. Dicho déficit, en un estudio italiano, llegó al 62% de los pacientes con insuficiencia y un 22% con deficiencia<sup>(26)</sup>. Existen varias posibles explicaciones para estos datos, que son llamativos respecto de la población general: la propia inflamación, que puede impedir la absorción de nutrientes; las dietas restrictivas; menor exposición solar; malabsorción de sales biliares, etc.<sup>(27)</sup>. Además, persiste la duda del posible consumo de la prohormona secundaria al brote.

En la práctica clínica nos podríamos plantear varias situaciones:

- Relación con “estatus” de vitamina D y relación con la aparición de EII
- Riesgo de desarrollar un brote de EII en relación con niveles de vitamina D
- Vitamina D con inmunomediador y por tanto terapia adyacente para EII activa
- Cuidado de la salud osteomuscular de pacientes con EII.

### Niveles bajos de vitamina D y su relación con el desarrollo de EII

En la EII como en otras enfermedades inmunomediadas, por ejemplo: la esclerosis múltiple, se ha planteado la idea de Gradiente Norte-Sur (en terminología del hemisferio norte). La enfermedad es más frecuente en zonas más alejadas geográficamente del ecuador. El estudio de Munger (2006)<sup>(28)</sup> realizado en personal militar de Estados Unidos demostró el hecho del gradiente norte-sur en pacientes; niveles mayores de vitamina D se asociaban a menor riesgo de desarrollar esclerosis múltiple.

En EII, la relación con la exposición solar en función de la latitud, el nivel de vitamina D y la prevalencia de enfermedad han generado mucho interés y cohortes de seguimiento para establecer relaciones causales.<sup>(29)</sup> La cohorte norteamericana de la Nurses Health Study, siguió de forma prospectiva a más de 70 mil mujeres; los niveles elevados de vitamina D se asociaron con una disminución del riesgo de desarrollo de EII en un periodo de hasta 22 años. La asociación fue estadísticamente significativa en relación con EC<sup>(30)</sup>. Blanck *et al.*<sup>(31)</sup> presentaron una revisión de historias clínicas de pacientes con CU entre los años 2007-2009, demostrando que los pacientes con déficit de vitamina D tenían mayor probabilidad en realizar actividad de enfermedad. Este hallazgo fue independiente de la estación del año.

Estos estudios y observaciones plantean preguntas interesantes, pero dificultan el dar el salto hacia establecer una relación de causalidad. ¿La vitamina D disminuye por el brote o el brote es consecuencia de niveles inferiores de vitamina D?

### **Evolución de la enfermedad, aporte farmacológico de vitamina D, predisposición a brote**

Existen estudios para valorar si la suplementación de la vitamina D cambia el curso clínico de la enfermedad. Gutaban *et al.*<sup>(32)</sup> siguieron a pacientes con CU en remisión durante 12 meses: los niveles bajos de vitamina D (<35 ng/mL) predispusieron al rebrote de la enfermedad. El estudio en población pediátrica de El Amrousy<sup>(33)</sup> aleatorizó a 120 pacientes con EII y deficiencia de vitamina D en dos grupos, uno que recibió vitamina D y otro placebo. El grupo que recibió vitamina D por 6 meses no sólo aumentó el nivel sérico de vitamina D, sino que también mejoró la calprotectina, las escalas clínicas y otros parámetros de inflamación medidos en la analítica. Además, y de forma interesante, se midieron interleukinas como la IL12 e IL23 con disminución significativa con la suplementación.

El estudio de Jorgensen<sup>(34)</sup>, evaluó 94 pacientes con EC en remisión tomando 1200UI de vitamina D diaria o placebo; el grupo que recibió vitamina D, al cabo de un año, presentó menor número de recaídas (29% vs. 13%;  $p=0.06$ ). Si bien el resultado no fue estadísticamente significativo, sugiere realizar más estudios de mayor poder.

Garg<sup>(35)</sup> realizó un estudio piloto en pacientes con CU y EC activas, donde se suplementó con dosis altas de vitamina D durante el brote para intentar modificar su intensidad, con aceptables resultados. En otro estudio en el que se suplementó vitamina D para valorar la recurrencia post-quirúrgica de la EC<sup>(36)</sup>: se consiguió aumentar los niveles de vitamina D, pero no prevenir la recurrencia de la enfermedad a las 26 semanas. El estudio de Arihiro *et al.*<sup>(37)</sup>, evaluó si el aporte de vitamina D en EII, previene las infecciones respiratorias (entre ellas, la gripe), y evidenció una disminución de infecciones respiratorias en pacientes con IBD y suplementados con Vitamina D, sin bien en el subanálisis no afectó al CDAI de los pacientes con EC.

En 2017 se publicó el estudio de Marthur *et al.*<sup>(38)</sup>, un ensayo clínico para la valorar el tratamiento con vitamina D en CU a pacientes con déficit, independientemente de fármacos u otros parámetros. Se evaluaban dos dosis de suplementos de vitamina D (2000 UI y 4000 UI/ diarias) y el seguimiento se realizó a 90 días. La  $n$  fue de solo 18 pacientes aleatorizados a estas dos dosis. Se evidenció mayor subida de vitamina D con dosis mayores, y el Score Mayo parcial mejoró en ambos grupos. Dicha mejoría era algo superior en dosis mayores de vitamina D, pero los hallazgos no fueron estadísticamente significativos.

### **Patología ósea en EII**

La EII predispone a patología ósea. Se ha descrito una prevalencia estimada de osteoporosis en EII variable, pero en cifras muy elevadas de 12 hasta 46%<sup>(39)</sup>, con estudios y metaanálisis que parecen indicar un *odds ratio* para fracturas vertebrales superior a la población general<sup>(40)</sup>. Los factores son múltiples, pero se ha de tener en cuenta que está establecido que las vías proinflamatorias actúan favoreciendo la activación de los osteoclastos y por tanto la resorción ósea<sup>(41)</sup>.

Además de la propia inflamación, existen otros factores favorecedores de la osteopenia y osteoporosis: en casos de actividad muy severa, la propia desnutrición y la baja masa corporal e incluso los cuadros de malabsorción, la baja actividad física por los propios condicionantes de la enfermedad (diarrea, miedo a no tener aseos cercanos, etc.). A todo ello habría que sumar factores perjudiciales como el uso de fármacos que contribuyen a la desmineralización ósea, siendo los principales los corticoides (aunque éstos se intentan evitar en lo posible en la práctica clínica, intentando como objetivo la remisión libre de esteroides); la ingesta de escaso calcio; pérdidas de magnesio y potasio por diarrea; y tabaquismo. Por otro lado, los antiTNF, al controlar las vías inflamatorias serían beneficiosos para la salud ósea.

De acuerdo con documentos de consenso europeo ECCO 2016 sobre manifestaciones extraintestinales, se debería estudiar esta patología con la densitometría como primera prueba diagnóstica.<sup>(42)</sup>

### **Conclusiones y perspectivas**

La causalidad es difícil de establecer, como en casi todos los campos científicos, por muchos factores de confusión. Es difícil homogeneizar, la EII (Crohn o colitis), afectación en intestino delgado, fármacos, exposición solar, ingesta de vitamina D en la dieta, actividad física, tiempo libre de corticoides, etc. Resulta difícil predecir los brotes *per se* en EII, por lo que en contexto de remisión el riesgo de brote parece un tema elusivo. También cabe resaltar la dificultad de medición de la propia molécula de vitamina D y que ni siquiera tenemos claramente establecidos los niveles de normalidad.

Existen pocos ensayos aleatorizados de vitamina D, todos con el problema añadido, de incorporar un pequeño número de pacientes. Varios estudios evalúan pacientes con

CU, e incluyen a la vez pacientes en remisión y actividad, llegando a la conclusión que no sería lo mismo suplementar vitamina D durante el brote que con la enfermedad en remisión, porque las necesidades fisiológicas parecen ser diferentes. Se ha postulado la mayor necesidad de dosis de carga de vitamina D en procesos de estrés, extrapolado de estudios en paciente críticos<sup>(43)</sup>. En cuanto a la prevención del brote, el tiempo de seguimiento de pacientes hasta la aparición de un brote parece difícil de calcular a la hora de diseñar un estudio puesto que no es predecible.

La EI incluye un amplio espectro de pacientes con clínica dispar, en diferentes niveles de severidad, criterios para evaluar la respuesta y tratamiento que puede ir desde mesalazina, inmunosupresores, corticoides o biológicos, incluso a dosis intensificadas. Este concepto de diversidad de poblaciones hace que los diseños de lo estudio para abordar este problema, sea aún más complicados.

La vitamina D parece un importante inmunomodulador, hoy en día hay estudios que apuntan hacia aún posible papel en la EI en cuanto a un posible agente que module su actividad. Sin embargo, parece importante contar con más estudios al respecto, tanto para establecer la causalidad, como la dosis y forma de tratamiento, si se confirmase su efecto.

**Fuentes de financiamiento:** Los autores no recibieron ningún tipo de financiamiento para la realización del presente estudio.

**Conflictos de interés:** Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Singh N, Bernstein CN. Environmental risk factors for inflammatory bowel disease. *United European Gastroenterol J*. 2022 Dec;10(10):1047-1053. doi: 10.1002/ueg2.12319.
- Wolf G. The discovery of vitamin D: the contribution of Adolf Windaus. *J Nutr*. 2004 Jun; 134(6): 1299-302. doi: 10.1093/jn/134.6.1299. Erratum in: *J Nutr*. 2004 Aug;134(8):2015.
- Jones G. 100 years of Vitamin D: Historical aspects of vitamin D. *Endocr Connect*. 2022 Apr 22;11(4):e210594. doi: 10.1530/EC-21-0594.
- Hall J, Guyton AC. Tratado de fisiología médica. McGraw-Hill; 2004.
- Bouillon R, Bikle D. Vitamin D Metabolism Revised: Fall of Dogmas. *J Bone Miner Res*. 2019 Nov;34(11):1985-1992. doi: 10.1002/jbmr.3884.
- Máčová L, Bičíková M. Vitamin D: Current Challenges between the Laboratory and Clinical Practice. *Nutrients*. 2021 May 21;13(6):1758. doi: 10.3390/nu13061758.
- Duncan A, Talwar D, McMillan DC, Stefanowicz F, O'Reilly DS. Quantitative data on the magnitude of the systemic inflammatory response and its effect on micronutrient status based on plasma measurements. *Am J Clin Nutr*. 2012 Jan;95(1):64-71. doi: 10.3945/ajcn.111.023812.
- Varsavsky M, Rozas Moreno P, Becerra Fernández A, Luque Fernández I, Quesada Gómez JM, Ávila Rubio V, et al. Recommended vitamin D levels in the general population. *Endocrinol Diabetes Nutr*. 2017 Mar;64 Suppl 1:7-14. doi: 10.1016/j.endinu.2016.11.002.
- Giustina A, Adler RA, Binkley N, Bollerslev J, Bouillon R, Dawson-Hughes B, et al. Consensus statement from 2nd International Conference on Controversies in Vitamin D. *Rev Endocr Metab Disord*. 2020 Mar;21(1):89-116. doi: 10.1007/s11154-019-09532-w.
- Engelsen O, Brustad M, Aksnes L, Lund E. Daily duration of vitamin D synthesis in human skin with relation to latitude, total ozone, altitude, ground cover, aerosols and cloud thickness. *Photochem Photobiol*. 2005 Nov-Dec;81(6):1287-90. doi: 10.1562/2004-11-19-RN-375.
- Ross AC, Manson JE, Abrams SA, Aloia JF, Brannon PM, Clinton SK, et al. The 2011 report on dietary reference intakes for calcium and vitamin D from the Institute of Medicine: what clinicians need to know. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011 Jan;96(1):53-8. doi: 10.1210/jc.2010-2704.
- Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, Gordon CM, Hanley DA, Heaney RP, et al. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011 Jul;96(7):1911-30. doi: 10.1210/jc.2011-0385. Erratum in: *J Clin Endocrinol Metab*. 2011 Dec;96(12):3908.
- 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*. 2022 Jan 26;376:e066452. doi: 10.1136/bmj-2021-066452.
- Giustina A, di Filippo L, Allora A, Bikle DD, Cavestro GM, Feldman D, et al. Vitamin D and malabsorptive gastrointestinal conditions: A bidirectional relationship? *Rev Endocr Metab Disord*. 2023 Apr;24(2):121-138. doi: 10.1007/s11154-023-09792-7.
- Fritz T, Niederreiter L, Adolph T, Blumberg RS, Kaser A. Crohn's disease: NOD2, autophagy and ER stress converge. *Gut*. 2011 Nov;60(11):1580-8. doi: 10.1136/gut.2009.206466. Epub 2011 Jan 19.
- Dionne S, Calderon MR, White JH, Memari B, Elimrani I, Adelson B, et al. Differential effect of vitamin D on NOD2- and TLR-induced cytokines in Crohn's disease. *Mucosal Immunol*. 2014 Nov;7(6):1405-15. doi: 10.1038/mi.2014.30.
- Verway M, Behr MA, White JH. Vitamin D, NOD2, autophagy and Crohn's disease. *Expert Rev Clin Immunol*. 2010 Jul; 6(4):505-8. doi: 10.1586/eci.10.31.
- Kong J, Zhang Z, Musch MW, Ning G, Sun J, Hart J, et al. Novel role of the vitamin D receptor in maintaining the integrity of the intestinal mucosal barrier. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2008 Jan;294(1):G208-16. doi: 10.1152/ajpgi.00398.2007.
- Mao S, Huang S. Association between vitamin D receptor gene BsmI, FokI, Apal and TaqI polymorphisms and the risk of systemic lupus erythematosus: a meta-analysis. *Rheumatol Int*. 2014 Mar;34(3):381-8. doi: 10.1007/s00296-013-2898-6.
- Pei FH, Wang YJ, Gao SL, Liu BR, DU YJ, Liu W, et al. Vitamin D receptor gene polymorphism and ulcerative colitis susceptibility in Han Chinese. *J Dig Dis*. 2011 Apr;12(2):90-8. doi: 10.1111/j.1751-2980.2011.00483.x.
- Akimbekov NS, Digel I, Sherelkhan DK, Lutfor AB, Razaque MS. Vitamin D and the Host-Gut Microbiome: A Brief Overview. *Acta Histochem Cytochem*. 2020 Jun 26;53(3):33-42. doi: 10.1267/ahc.20011. Epub 2020 Jun 16.
- Battistini C, Ballan R, Herkenhoff ME, Saad SMI, Sun J. Vitamin D Modulates Intestinal Microbiota in Inflammatory Bowel Diseases. *Int J Mol Sci*. 2020 Dec 31;22(1):362. doi: 10.3390/ijms22010362.
- Elimrani I, Koenekoop J, Dionne S, Marcil V, Delvin E, Levy E, et al. Vitamin D Reduces Colitis- and Inflammation-Associated Colorectal Cancer in Mice Independent of NOD2. *Nutr Cancer*. 2017 Feb-Mar;69(2):276-288. doi: 10.1080/01635581.2017.1263346. Epub 2017 Jan 3.
- Ni J, Wu GD, Albenberg L, Tomov VT. Gut microbiota and IBD: causation or correlation? *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2017 Oct;14(10):573-584. doi: 10.1038/nrgastro.2017.88. Epub 2017 Jul 19.

25. Pagnini C, Di Paolo MC, Graziani MG, Delle Fave G. Probiotics and Vitamin D/Vitamin D Receptor Pathway Interaction: Potential Therapeutic Implications in Inflammatory Bowel Disease. *Front Pharmacol.* 2021 Nov 24;12:747856. doi: 10.3389/fphar.2021.747856.
26. Burrelli Scotti G, Afferrì MT, De Carolis A, Vaiarello V, Fassino V, Ferrone F, *et al.* Factors affecting vitamin D deficiency in active inflammatory bowel diseases. *Dig Liver Dis.* 2019 May;51(5):657-662. doi: 10.1016/j.dld.2018.11.036.
27. Vernia F, Valvano M, Longo S, Cesaro N, Viscido A, Latella G. Vitamin D in Inflammatory Bowel Diseases. Mechanisms of Action and Therapeutic Implications. *Nutrients.* 2022 Jan 9;14(2):269. doi: 10.3390/nu14020269.
28. Munger KL, Levin LI, Hollis BW, Howard NS, Ascherio A. Serum 25-hydroxyvitamin D levels and risk of multiple sclerosis. *JAMA.* 2006 Dec 20;296(23):2832-8. doi: 10.1001/jama.296.23.2832.
29. Khalili H, Huang ES, Ananthakrishnan AN, Higuchi L, Richter JM, Fuchs CS, *et al.* Geographical variation and incidence of inflammatory bowel disease among US women. *Gut.* 2012 Dec;61(12):1686-92. doi: 10.1136/gutjnl-2011-301574.
30. Ananthakrishnan AN, Khalili H, Higuchi LM, Bao Y, Korzenik JR, Giovannucci EL, *et al.* Higher predicted vitamin D status is associated with reduced risk of Crohn's disease. *Gastroenterology.* 2012 Mar;142(3):482-9. doi: 10.1053/j.gastro.2011.11.040.
31. Blanck S, Aberra F. Vitamin D deficiency is associated with ulcerative colitis disease activity. *Dig Dis Sci.* 2013 Jun;58(6):1698-702. doi: 10.1007/s10620-012-2531-7.
32. Gubatan J, Mitsuhashi S, Zenlea T, Rosenberg L, Robson S, Moss AC. Low Serum Vitamin D During Remission Increases Risk of Clinical Relapse in Patients With Ulcerative Colitis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2017 Feb;15(2):240-246.e1. doi: 10.1016/j.cgh.2016.05.035.
33. El Amrousy D, El Ashry H, Hodeib H, Hassan S. Vitamin D in Children With Inflammatory Bowel Disease: A Randomized Controlled Clinical Trial. *J Clin Gastroenterol.* 2021 Oct 1; 55(9): 815-820. doi: 10.1097/MCG.0000000000001443.
34. Jørgensen SP, Agnholt J, Glerup H, Lyhne S, Villadsen GE, Hvas CL, Bartels LE, Kelsen J, Christensen LA, Dahlerup JF. Clinical trial: vitamin D3 treatment in Crohn's disease - a randomized double-blind placebo-controlled study. *Aliment Pharmacol Ther.* 2010 Aug; 32(3): 377-83. doi: 10.1111/j.1365-2036.2010.04355.x.
35. Garg M, Rosella G, Rosella G, Wu Y, Lubel JS, Gibson PR. Evaluation of a 12-week targeted vitamin D supplementation regimen in patients with active inflammatory bowel disease. *Clin Nutr.* 2018 Aug;37(4):1375-1382. doi: 10.1016/j.clnu.2017.06.011.
36. de Bruyn JR, Bossuyt P, Ferrante M, West RL, Dijkstra G, Witeman BJ, *et al.* High-Dose Vitamin D Does Not Prevent Post-operative Recurrence of Crohn's Disease in a Randomized Placebo-Controlled Trial. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2021 Aug; 19(8): 1573-1582.e5. doi: 10.1016/j.cgh.2020.05.037.
37. Arihiro S, Nakashima A, Matsuoka M, Suto S, Uchiyama K, Kato T, *et al.* Randomized Trial of Vitamin D Supplementation to Prevent Seasonal Influenza and Upper Respiratory Infection in Patients With Inflammatory Bowel Disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2019 May 4;25(6):1088-1095. doi: 10.1093/ibd/izy346.
38. Mathur J, Naing S, Mills P, Limsui D. A randomized clinical trial of vitamin D3 (cholecalciferol) in ulcerative colitis patients with hypovitaminosis D3. *PeerJ.* 2017 Aug 3;5:e3654. doi: 10.7717/peerj.3654.
39. Bernstein CN, Leslie WD, Leboff MS. AGA technical review on osteoporosis in gastrointestinal diseases. *Gastroenterology.* 2003 Mar;124(3):795-841. doi: 10.1053/gast.2003.50106.
40. Komaki Y, Komaki F, Micic D, Ido A, Sakuraba A. Risk of Fractures in Inflammatory Bowel Diseases: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Gastroenterol.* 2019 Jul;53(6):441-448. doi: 10.1097/MCG.0000000000001031.
41. van Bodegraven AA, Bravenboer N. Perspective on skeletal health in inflammatory bowel disease. *Osteoporos Int.* 2020 Apr;31(4):637-646. doi: 10.1007/s00198-019-05234-w.
42. Harbord M, Annesse V, Vavricka SR, Allez M, Barreiro-de Acosta M, Boberg KM, *et al.* The First European Evidence-based Consensus on Extra-intestinal Manifestations in Inflammatory Bowel Disease. *J Crohns Colitis.* 2016 Mar;10(3):239-54. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjv213.
43. Amrein K, Hoffmann M, Lobmeyr E, Martucci G. Vitamin D in critical care: where are we now and what is next? *Curr Opin Crit Care.* 2021 Aug 1;27(4):378-384. doi: 10.1097/MCC.0000000000000849.

**Correspondencia:**

Manuel Barreiro-de Acosta

Dirección: Servicio de Digestivo, Hospital Universitario Santiago de Compostela, España.

Correo: manubarreiro@hotmail.com