



## Editorial

### Vitamina D y enfermedades autoinmunes reumáticas

### Vitamin D and autoimmune rheumatic disease

Mario García-Carrasco<sup>a,b,\*</sup> y José Luis Gálvez Romero<sup>c</sup>

<sup>a</sup> Departamento de Inmunología y Reumatología de la Facultad de Medicina, Benemérita Universidad Autónoma de Puebla, Puebla, México

<sup>b</sup> Unidad de Investigación de Enfermedad Autoinmunes Sistémicas, Hospital General Regional #36 Instituto Mexicano del Seguro Social, Puebla, México

<sup>c</sup> Servicio de Alergología e Inmunología, Hospital Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado, Puebla, México



En las últimas décadas la vitamina D ha destacado por el descubrimiento de sus funciones inmunoregulatorias, contribuyendo a la autotolerancia y mejorando la respuesta inmune innata contra microorganismos. Se ha propuesto que la vitamina D al ser un secoesteroide puede disminuir la respuesta inmunológica de forma similar a los esteroides<sup>1</sup>. Estudios clínicos, epidemiológicos y experimentales muestran el papel potencial de la vitamina D en el desarrollo y perpetuidad de diversas enfermedades autoinmunes, como son: lupus eritematoso sistémico (LES), diabetes mellitus tipo 1 (DM1), esclerosis múltiple (EM) y artritis reumatoide (AR)<sup>2</sup>.

La piedra angular de la inmunorregulación por esta vitamina lo constituye el receptor de la vitamina D (RVD), el cual se encuentra presente en varias células del sistema inmune. La unión de 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> al receptor induce: mejoría de la fagocitosis, disminución de la expresión del complejo principal de histocompatibilidad clase II DR en las células dendríticas; así como, disminución de la expresión y respuesta a moléculas coestimuladoras que regulan su maduración y migración, bloqueando su diferenciación final; inducción a la madurez de la célula natural killer (NK) y de células TCD4+ CD25+ Foxp3 (célula T reguladora) capaces de mediar la tolerancia inmune y, por consecuencia, disminuyendo el desarrollo de trastornos autoinmunes; disminución de la diferenciación y proliferación de linfocitos B a células plasmáticas y apoptosis de las mismas. Respecto a su acción sobre las citocinas inflamatorias, disminuye la producción de las tipo proinflamatorias: IL-17A, IL-17F, IL-22, IL-23, IL-12, IL-2, IL-6, Factor de Necrosis Tumoral alfa (TNF $\alpha$ ) y de interferón  $\gamma$  (IFN $\gamma$ ); al mismo tiempo incrementa la producción de las citocinas antiinflamatorias: IL-10 y factor de crecimiento transformante beta (TGF $\beta$ )<sup>3-10</sup>.

El mecanismo molecular a través del cual actúa la interacción vitamina D/RVD es interfiriendo con el factor nuclear de la célula T Activada (NF-AT), con el factor nuclear  $\kappa$ B (NF- $\kappa$ B); así como, modulando directamente las regiones promotoras en los genes de diversas citocinas<sup>11</sup>, además incrementa la concentración de IL-4<sup>12</sup>, el ARNm de IL-2, así como de citocinas producidas por las

células Treg (CD4+CD25+); también destaca la expresión de TLR4<sup>13,14</sup>. Estos son los mecanismos más importantes que sugieren la capacidad protectora contra la autoinmunidad de la vitamina D.

La concentración sérica de vitamina D depende de varios factores: exposición a la luz solar, edad, etnicidad, índice de masa corporal, uso de medicamentos (esteroides e inmunosupresores) así como suplementos alimenticios<sup>15</sup>.

A pesar de que son varios los factores asociados con la baja concentración sérica de vitamina D, desde el punto de vista epidemiológico, la deficiencia de vitamina D se ha relacionado con la presencia y actividad de enfermedades autoinmunes reumáticas, así como otras enfermedades crónicas entre las cuales destacan enfermedades cardiovasculares, hipertensión y cáncer<sup>16</sup>.

Así, los pacientes con LES no solo muestran alteraciones en el metabolismo óseo; sino también, alteraciones relacionadas con la función inmunológica de la vitamina D a través de los genes del receptor de la vitamina D, genes del complejo principal de histocompatibilidad clase II, micro ARN, sistema renina angiotensina aldosterona, apolipoproteína E, receptor hepático X y receptores tipo Toll. La vitamina D también ejerce una influencia protectora en pacientes con LES ya que protege del daño causado por la luz ultravioleta, metaloproteasas, de la hemo oxigenasa 1, de prostaglandinas, de la ciclooxigenasa 2 y del estrés oxidativo<sup>17</sup>.

Por otro lado, diversos estudios en pacientes con LES, muestran deficiencia o insuficiencia en la concentraciones séricas de vitamina D, las cuales se correlacionan con actividad de la enfermedad. También se correlacionan con la estación del año, con la dosis acumulada de glucocorticoides y con la concentración sérica de creatinina<sup>18</sup>. También hay evidencia que postula a la deficiencia de vitamina D como posible factor de riesgo para desarrollar LES y que la suplementación de ésta vitamina puede ser útil para la prevención o bien como parte del tratamiento de LES; inclusive la adición de vitamina D *in vitro*, revierte varias de las anomalías inmunológicas que caracteriza a estos pacientes<sup>19</sup>. Suplementar vitamina D a pacientes con LES esta indicado para el manejo de las alteraciones relacionadas con la desmineralización ósea y, de existir deficiencia, puede contribuir a disminuir la intensidad en la expresión de la enfermedad<sup>20</sup>.

Se han descrito varios polimorfismos en el gen del receptor de la vitamina D y su relación con la actividad lúpica. Las variantes

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [mgc30591@yahoo.com](mailto:mgc30591@yahoo.com) (M. García-Carrasco).

asociadas al inicio de la enfermedad son Bsm1 y Fok1, las cuales parecen estar condicionadas por infecciones crónicas y bajas concentraciones séricas de vitamina D<sup>21</sup>. Agonistas sintéticos del receptor de la vitamina D muestran propiedades antiproliferativas, anti inflamatorias, inmunomoduladoras y antimicrobianas. Es probable que el empleo de estos agonistas sea una herramienta terapéutica más en el manejo de las enfermedades autoinmunes<sup>22</sup>.

En relación con la AR, Cutolo y cols., puntualizan los cambios en la concentración sérica de la vitamina D y la intensificación de los síntomas articulares en pacientes con esta patología. En concreto, encontraron que la concentración más baja de vitamina D y la mayor actividad de la AR se dan en la temporada invernal. Por otro lado, en poblaciones susceptibles, la ingesta de altas cantidades de vitamina D, disminuye el riesgo de desarrollar AR y en las personas que ya padecen la enfermedad, disminuye la actividad de la enfermedad<sup>23</sup>. Otro estudio en pacientes con AR, describe que la ingesta de dosis altas de vitamina D muestra una relación inversa con la actividad de la enfermedad, e inclusive se ha observado estímulo en proliferación de linfocitos T reguladores así como apoptosis de los linfocitos T autorreactivos<sup>24</sup>.

Otras enfermedades autoinmunes que tienen relación con la deficiencia de vitamina D son: Síndrome de Sjögren<sup>25,26</sup>, enfermedad de Graves<sup>27</sup>, tiroiditis de Hashimoto, DM1<sup>28</sup>, EM<sup>29</sup>, cirrosis biliar primaria<sup>30</sup>, miastenia gravis<sup>31,32</sup>. Así, Bellastella et cols. demostraron niveles séricos significativamente bajos de vitamina D en los 3 tipos de síndrome poliendocrino autoinmune definidos por: tipo 1, DM1; tipo 2, enfermedad de Addison+DM1; tipo 3, enfermedad tiroidea autoinmune + DM1 + otra enfermedad autoinmune, al compararlos con un grupo control, demostrando una relación directa entre niveles bajos de esta vitamina y la presencia de una enfermedad autoinmune<sup>33</sup>.

En conclusión: (1) La vitamina D es una hormona con propiedades inmunomoduladoras, que mejora la respuesta inmune innata e induce autotolerancia en la respuesta inmune adquirida. (2) Existe evidencia epidemiológica que sugiere que bajas concentraciones de vitamina D se relacionan con la severidad de varias enfermedades autoinmunes. (3) La disfunción del receptor de la vitamina D parece ser una de las vías moleculares asociadas con el incremento de las enfermedades autoinmunes. (4) Existe evidencia limitada en relación a la suplementación con vitamina D y enfermedades autoinmunes; sin embargo, con los estudios actuales aún es difícil saber la utilidad clínica de la vitamina D, así como dosis y tiempo adecuado de administración.

## Bibliografía

1. Arnsón Y, Amital H, Shoenfeld Y. Vitamin D and autoimmunity: new aetiological and therapeutic considerations. *Ann Rheum Dis*. 2007;66:1137-42.
2. Schoindre Y, Terrier B, Kahn JE, Saadoun D, Souberbielle JC, Benveniste O, et al. [Vitamin D and autoimmunity. Second part: Clinical aspects]. *Rev Med Interne*. 2012;33:87-93.
3. Korf H, Wenes M, Stijlemans B, Takiishi T, Robert S, Miani M, et al. 1,25-Dihydroxyvitamin D3 curtails the inflammatory and T cell stimulatory capacity of macrophages through an IL-10-dependent mechanism. *Immunobiology*. 2012;217:1292-300.
4. Baeke F, Takiishi T, Korf H, Gysemans C, Mathieu C. Vitamin D: modulator of the immune system. *Curr Opin Pharmacol*. 2010;10:482-96.
5. Prietl B, Treiber G, Pieber TR, Amrein K. Vitamin D and immune function. *Nutrients*. 2013;5:2502-21.
6. Antico A, Tampoia M, Tozzoli R, Bizzaro N. Can supplementation with vitamin D reduce the risk or modify the course of autoimmune diseases? A systematic review of the literature. *Autoimmun Rev*. 2012;12:127-36.
7. Barragan M, Good M, Kolls JK. Regulation of Dendritic Cell Function by Vitamin D. *Nutrients*. 2015;7:8127-51.
8. Chen S, Sims GP, Chen XX, Gu YY, Chen S, Lipsky PE. Modulatory effects of 1,25-dihydroxyvitamin D3 on human B cell differentiation. *J Immunol*. 2007;179:1634-47.
9. Handunnetthi L<sup>1</sup>, Ramagopalan SV, Ebers GC. Multiple sclerosis, vitamin D, and HLA-DRB1\*15. *Neurology*. 2010;74:1905-10.
10. Kolic V, Martinovic Kaliterna D, Radic M, Perkovic D, Cvek M, Capkun V. Relationship between vitamin D, IFN- $\gamma$ , and E2 levels in systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2015.
11. Wobke TK, Sorg BL, Steinhilber D. Vitamin D in inflammatory diseases. *Front Physiol*. 2014;5:244.
12. Colin EM, Asmawidjaja PS, van Hamburg JP, Mus AM, van Driel M, Hazes JM, et al. 1,25-dihydroxyvitamin D3 modulates Th17 polarization and interleukin-22 expression by memory T cells from patients with early rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2010;62:132-42.
13. Gorman S, Judge MA, Hart PH. Gene regulation by 1,25-dihydroxyvitamin D3 in CD4+CD25+ cells is enabled by IL-2. *J Invest Dermatol*. 2010;130:2368-76.
14. Toubi E, Shoenfeld Y. The role of vitamin D in regulating immune responses. *Isr Med Assoc J*. 2010;12:174-5.
15. Pelajo CF, Lopez-Benitez JM, Miller LC. Vitamin D and autoimmune rheumatologic disorders. *Autoimmun Rev*. 2010;9:507-10.
16. Hewison M. An update on vitamin D and human immunity. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2012;76:315-25.
17. vinh quoc Luong K, Nguyen LT. The beneficial role of vitamin D in systemic lupus erythematosus (SLE). *Clin Rheumatol*. 2012;31:1423-35.
18. Toloza SM, Cole DE, Gladman DD, Ibanez D, Urowitz MB. Vitamin D insufficiency in a large female SLE cohort. *Lupus*. 2010;19:13-9.
19. Kamen D, Aranow C. Vitamin D in systemic lupus erythematosus. *Curr Opin Rheumatol*. 2008;20:532-7.
20. Cutolo M, Pizzorni C, Sulli A. Vitamin D endocrine system involvement in autoimmune rheumatic diseases. *Autoimmun Rev*. 2011;11:84-7.
21. Monticciolo OA, Teixeira Tde M, Chies JA, Brenol JC, Xavier RM. Vitamin D and polymorphisms of VDR gene in patients with systemic lupus erythematosus. *Clin Rheumatol*. 2012;31:1411-21.
22. Adorini L, Penna G. Control of autoimmune diseases by the vitamin D endocrine system. *Nat Clin Pract Rheumatol*. 2008;4:404-12.
23. Cutolo M, Otsa K, Uprus M, Paolino S, Serio B. Vitamin D in rheumatoid arthritis. *Autoimmun Rev*. 2007;7:59-64.
24. Szodoray P, Nakken B, Gaal J, Jonsson R, Szegedi A, Zold E, et al. The complex role of vitamin D in autoimmune diseases. *Scand J Immunol*. 2008;68:261-9.
25. Muller K, Oxholm P, Sorensen OH, Thymann M, Hoier-Madsen M, Bendtzen K. Abnormal vitamin D3 metabolism in patients with primary Sjogren's syndrome. *Ann Rheum Dis*. 1990;49:682-4.
26. Erten S, Şahin A, Altunoğlu A, Gemcioğlu E, Koca C. Comparison of plasma vitamin D levels in patients with Sjögren's syndrome and healthy subjects. *Int J Rheum Dis*. 2015;18:70-5.
27. Marinò M, Latrofa F, Menconi F, Chiovato L, Vitti P. Role of genetic and non-genetic factors in the etiology of Graves' disease. *J Endocrinol Invest*. 2015;38:283-94.
28. Pani MA, Regulla K, Segni M, Krause M, Hofmann S, Hufner M, et al. Vitamin D 1 $\alpha$ -hydroxylase (CYP1 $\alpha$ ) polymorphism in Graves' disease, Hashimoto's thyroiditis and type 1 diabetes mellitus. *Eur J Endocrinol*. 2002;146:777-81.
29. Blaney GP, Albert PJ, Proal AD. Vitamin D metabolites as clinical markers in autoimmune and chronic disease. *Ann N Y Acad Sci*. 2009;1173:384-90.
30. Yang CY, Leung PS, Adamopoulos IE, Gershwin ME. The implication of vitamin D and autoimmunity: a comprehensive review. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2013;45:217-26.
31. Szekeley JI, Pataki A. Effects of vitamin D on immune disorders with special regard to asthma, COPD and autoimmune diseases: a short review. *Expert Rev Respir Med*. 2012;6:683-704.
32. Alahgholi-Hajibehzad M, Oflazer P, Aysal F, Durmus H, Gulsen-Parman Y, Marx A, et al. Regulatory function of CD4+CD25++ T cells in patients with myasthenia gravis is associated with phenotypic changes and STAT5 signaling: 1,25-Dihydroxyvitamin D3 modulates the suppressor activity. *J Neuroimmunol*. 2015;281:51-60.
33. Bellastella G, Maiorino MI, Petrizzo M, De Bellis A, Capuano A, Esposito K, Giugliano D. Vitamin D and autoimmunity: what happens in autoimmune polyendocrine syndromes? *J Endocrinol Invest*. 2015;38:629-33.