

**Comentario invitado** | Nutrición, obesidad y ejercicio

Respuestas a la suplementación con vitamina D en personas con sobrepeso y obesidad

Katherine N. Bachmann, MD, MSCI

Los científicos han examinado durante varias décadas los posibles beneficios de la suplementación con vitamina D en una variedad de resultados de salud. Una investigación exhaustiva y de alta calidad, incluidos ensayos clínicos aleatorios, ha demostrado consistentemente el beneficio de la suplementación con vitamina D en los resultados de salud esquelética, incluida la reducción del riesgo de fracturas. Sin embargo, la evidencia del beneficio de la suplementación con vitamina D en los resultados extraesqueléticos es menos clara. Aunque algunos estudios en animales, estudios epidemiológicos y ensayos clínicos más pequeños habían sugerido inicialmente resultados favorables de la vitamina D para la salud extraesquelética,¹ Los ensayos clínicos posteriores más amplios no replicaron consistentemente estos hallazgos.¹⁻⁵ El ensayo de vitamina D y omega-3 (VITAL) fue el ensayo aleatorio controlado con placebo más grande hasta la fecha para examinar los efectos de la suplementación con vitamina D sobre la incidencia de eventos cardiovasculares y cáncer. En el VITAL original publicado en 2019,³ La suplementación con vitamina D (colecalférol), 2000 UI/día, no redujo la incidencia de enfermedades cardiovasculares o cáncer en el grupo en su conjunto. Sin embargo, un análisis secundario preespecificado había informado que el subgrupo con índice de masa corporal (IMC) normal (<25 [calculado como peso en kilogramos dividido por altura en metros al cuadrado]) experimentó una menor incidencia de cáncer invasivo después de la suplementación con vitamina D; Curiosamente, este beneficio no se observó en personas con sobrepeso y obesidad.³ Estos hallazgos del VITAL original motivaron el actual análisis post hoc de VITAL realizado por Tobias y sus colegas.⁶ En este estudio, Tobias y sus colegas investigaron si el IMC modifica el metabolismo de la vitamina D y las respuestas a la suplementación con vitamina D en una muestra muy grande de la cohorte VITAL. Los autores informan concentraciones más altas de marcadores de vitamina D con la suplementación con vitamina D mediante múltiples biomarcadores circulantes detallados a los 2 años de seguimiento, pero estos aumentos se redujeron en personas con sobrepeso y obesidad en comparación con personas con IMC más bajo. Los autores⁶ En última instancia, sugieren que las respuestas atenuadas a la suplementación con vitamina D, como lo demuestran estas múltiples medidas específicas, en personas con sobrepeso y obesidad pueden explicar en parte las menores diferencias en la reducción del cáncer entre aquellos con un IMC más alto, como se observó en el VITAL original.³

+ Artículo relacionado

Las afiliaciones de los autores y la información del artículo se enumeran al final de este artículo.

Que yo sepa, el presente análisis post hoc de Tobias y colegas⁶ es el estudio más grande hasta la fecha que examina si un resultado de salud puede diferir en personas con obesidad debido a los efectos diferenciales del IMC de la suplementación con vitamina D sobre la actividad circulante de la vitamina D. En particular, los autores pudieron analizar datos y biomarcadores en más de 16.000 pacientes al inicio del estudio, de los cuales más de 2.700 pacientes tuvieron análisis repetidos de biomarcadores a los 2 años de seguimiento. Los autores han realizado un análisis muy exhaustivo que incluye múltiples biomarcadores del metabolismo de la vitamina D, incluida la 25-hidroxivitamina D (25-OHD) total, biodisponible y libre, así como la proteína fijadora de vitamina D. Gracias a su gran tamaño de muestra y análisis detallados de biomarcadores, el estudio actual puede proporcionar evidencia novedosa de que las respuestas a la suplementación con vitamina D pueden atenuarse en personas con sobrepeso y obesidad, y que esto puede contribuir a los resultados diferenciales según el IMC observados en el VITAL original.³

La Academia Nacional de Medicina define el umbral de insuficiencia de vitamina D como inferior a 20 ng/dL (para convertir a nanomoles por litro, multiplicar por 2,496). Existe cierto debate sobre el umbral de suficiencia de vitamina D. La Academia Nacional de Medicina define la suficiencia como superior a 20 ng/dL, mientras que otras sociedades médicas profesionales, incluidas la Sociedad Endocrina y la Fundación Nacional de Osteoporosis, recomiendan un objetivo de niveles circulantes de 25-OHD superiores a 30 ng/dL.

Acceso abierto. Este es un artículo de acceso abierto distribuido bajo los términos de la licencia CC-BY.

para la salud ósea, incluida la reducción de fracturas.^{7,8} Alcanzar niveles circulantes de 25-OHD muy por encima de 30 ng/dl no parece conferir beneficios adicionales en la reducción del riesgo de fracturas. Dado este contexto, cabe señalar que la mayoría de los individuos en el VITAL original en realidad tenían niveles circulantes de 25-OHD muy sólidos, incluso al inicio del estudio (con niveles iniciales promedio >28 ng/dL para todas las categorías de IMC) antes de recibir la suplementación. Dado nuestro conocimiento previo de la literatura sobre huesos, esto plantea la cuestión de si esperaríamos aumentos adicionales en los niveles de vitamina D entre las personas que ya tienen suficiente vitamina D para mejorar los resultados de salud, incluida la reducción del riesgo de enfermedad cardiovascular o cáncer, como se ha estudiado. en el VITAL original. Además, incluso entre aquellos individuos con insuficiencia inicial de vitamina D (niveles de 25-OHD <20 ng/dL), la mayoría pudo alcanzar niveles sólidos de vitamina D en el seguimiento (con niveles medios >30 ng/dL). En la práctica, muchos médicos no sentirán la necesidad de recomendar suplementos de vitamina D a personas cuyos niveles de 25-OHD estén por encima de 20 a 30 ng/dL y, si lo hacen, normalmente no apuntarán a un nivel de 25-OHD muy superior a 30 ng/dL. Por lo tanto, algunos médicos pueden dudar de la relevancia clínica de una respuesta embotada en individuos con obesidad cuando muchos pacientes en el análisis actual tenían niveles circulantes sólidos al inicio del estudio e incluso aquellos con insuficiencia de vitamina D diagnosticada todavía alcanzaron niveles finales de 25-OHD mayores o iguales a 30 ng/dL en el seguimiento.

Los autores han intentado abordar estas posibles preocupaciones de varias maneras.⁶ Primero, los resultados principales en VITAL no parecieron diferir según el estado inicial de vitamina D (suficiencia versus insuficiencia). Además, en el presente análisis post hoc, Tobias y colegas⁶ realizó un análisis de sensibilidad en el subconjunto de individuos con niveles iniciales de 25-OHD inferiores a 20 ng/dL, lo que aún sugirió una asociación entre el IMC y la respuesta a la suplementación con vitamina D. Finalmente, el presente estudio proporciona información mecánica detallada sobre las respuestas diferenciales de personas con sobrepeso u obesidad a la suplementación con vitamina D en comparación con personas con IMC más bajo. Incluso después de controlar el nivel inicial de vitamina D (suficiencia versus insuficiencia), el IMC todavía tenía una asociación con múltiples marcadores circulantes de la actividad de la vitamina D después de la suplementación. Como se analizó en estudios anteriores, las posibles razones de los niveles más bajos de vitamina D circulante en personas con obesidad incluyen una mayor eliminación de vitamina D de la circulación debido al almacenamiento en el tejido adiposo, así como diferencias en las proteínas de unión a vitamina D.

En conclusión, Tobias y colegas⁶ proporcionan evidencia de que las personas con sobrepeso y obesidad experimentan una respuesta embotada en los marcadores circulantes de vitamina D en respuesta a la suplementación con vitamina D. Esta respuesta embotada también puede desempeñar un papel en el beneficio disminuido de la reducción del riesgo de cáncer observado en personas con sobrepeso y obesidad con el VITAL original. Curiosamente, la reducción de la incidencia del cáncer no pareció verse afectada por otros predictores plausibles, incluida la presencia de insuficiencia inicial de vitamina D.

Los hallazgos informados por Tobias et al.⁶ generan cuestiones interesantes, algunas de las cuales han sido planteadas anteriormente en otros contextos. Por ejemplo, estos implican el umbral ideal de vitamina D circulante y si el umbral difiere según el resultado (p. ej., fractura, riesgo de cáncer) o según el estado de obesidad. Curiosamente, en el VITAL original, a pesar de que la mayoría de las personas en todo el espectro del IMC (bajo peso, peso normal, sobrepeso y obesidad) tenían niveles sólidos de vitamina D al inicio del estudio, la suplementación con vitamina D parecía reducir la incidencia de cáncer en las personas con bajo peso o peso normal, pero no en aquellos con sobrepeso y obesidad. Los problemas relacionados con este hallazgo incluyen si los individuos con obesidad están experimentando una resistencia a la actividad de la vitamina D en el nivel del tejido u órgano diana que no es capturada completamente por los niveles circulantes de vitamina D y si existe una medición más apropiada de la actividad de la vitamina D que tiene aún no se han descubierto, como la medida específica a nivel de tejido o de órgano diana. Se necesitan más estudios para determinar la dosis óptima o el nivel circulante de vitamina D en personas con obesidad para obtener resultados relacionados con la salud no esquelética.

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Publicado: 17 de enero de 2023. doi:[10.1001/jamanetworkopen.2022.50695](https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2022.50695)

Acceso abierto: Este es un artículo de acceso abierto distribuido bajo los términos de la [Licencia CC-BY](#). © 2023 Bachmann KN. *Red JAMA abierta*.

Autor correspondiente: Katherine N. Bachmann, MD, MSCI, División de Diabetes, Endocrinología y Metabolismo, Vanderbilt University Medical Center, 2213 Garland Ave, MRB IV, Ste 7465, Nashville, TN 37232 (katherine.n.bachmann@vanderbilt.edu).

Afiliaciones de autor: Administración de Salud de Veteranos Tennessee Valley Healthcare System, Nashville, Tennessee; División de Diabetes, Endocrinología y Metabolismo, Departamento de Medicina, Centro Médico de la Universidad de Vanderbilt, Nashville, Tennessee.

Divulgaciones de conflictos de intereses: El Dr. Bachmann informó haber recibido subvenciones del Departamento de Asuntos de Veteranos de EE. UU.

Financiamiento/Apoyo: Este trabajo fue apoyado por el Premio de Desarrollo Profesional #IK2 CX001678 del Programa de Investigación y Desarrollo de Ciencias Clínicas del Departamento de Asuntos de Veteranos de EE. UU. durante la preparación del comentario.

Papel del financiador/patrocinador: La institución financiadora no tuvo ningún papel en el diseño y realización del estudio; recopilación, gestión, análisis e interpretación de los datos; preparación, revisión o aprobación del manuscrito; y decisión de enviar el manuscrito para su publicación.

REFERENCIAS

1. Theodoratou E, Tzoulaki I, Zgaga L, Ioannidis JP. La vitamina D y múltiples resultados de salud: revisión general de revisiones sistemáticas y metanálisis de estudios observacionales y ensayos aleatorios. *BMJ*. 2014;348:g2035. doi:[10.1136/bmj.g2035](https://doi.org/10.1136/bmj.g2035)
2. Hsia J, Heiss G, Ren H, et al; Investigadores de la Iniciativa de Salud de la Mujer. Suplementación de calcio/vitamina D y eventos cardiovasculares. *Circulación*. 2007;115(7):846-854. doi:[10.1161/CIRCULATIONAHA.106.673491](https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.106.673491)
3. Manson JE, Cook NR, Lee IM, et al; Grupo de Investigación VITAL. Suplementos de vitamina D y prevención del cáncer y enfermedades cardiovasculares. *N Engl J Med*. 2019;380(1):33-44. doi:[10.1056/NEJMoa1809944](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1809944)
4. Scragg R, Stewart AW, Waayer D, et al. Efecto de la suplementación mensual con dosis altas de vitamina D sobre las enfermedades cardiovasculares en el estudio de evaluación de vitamina D: un ensayo clínico aleatorizado. *JAMA Cardiol*. 2017;2(6): 608-616. doi:[10.1001/jamacardio.2017.0175](https://doi.org/10.1001/jamacardio.2017.0175)
5. Miao J, Bachmann KN, Huang S, et al. Efectos de la suplementación con vitamina D sobre los biomarcadores cardiovasculares y glucémicos. *Asociación J Am Heart*. 2021;10(10):e017727. doi:[10.1161/JAHA.120.017727](https://doi.org/10.1161/JAHA.120.017727)
6. Tobias DK, Luttmann-Gibson H, Mora S, et al. Asociación del peso corporal con la respuesta a la suplementación y el metabolismo de vitamina D. *Abierto de red JAMA*. 2023;6(1):e2250681. doi:[10.1001/jamanetworkopen.2022.50681](https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2022.50681)
7. Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, et al; Sociedad Endocrina. Evaluación, tratamiento y prevención de la deficiencia de vitamina D: una guía de práctica clínica de la Endocrine Society. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96(7): 1911-1930. doi:[10.1210/jc.2011-0385](https://doi.org/10.1210/jc.2011-0385)
8. Ross AC, Manson JE, Abrams SA, et al. El informe de 2011 sobre la ingesta dietética de referencia de calcio y vitamina D del Instituto de Medicina: lo que los médicos necesitan saber. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96(1):53-58. doi:[10.1210/jc.2010-2704](https://doi.org/10.1210/jc.2010-2704)