



# La **vitamina D** & sus **Metabolitos**

**Marta Olivé**

**Andersen SA**

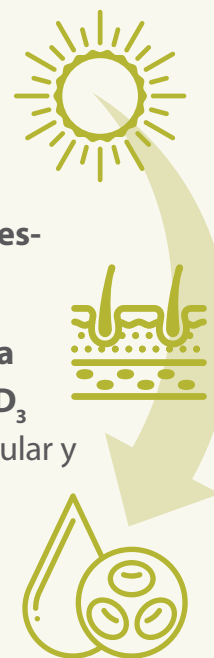
*Adaptación del artículo publicado  
por A. Blanch y M. Olivé (2014)*



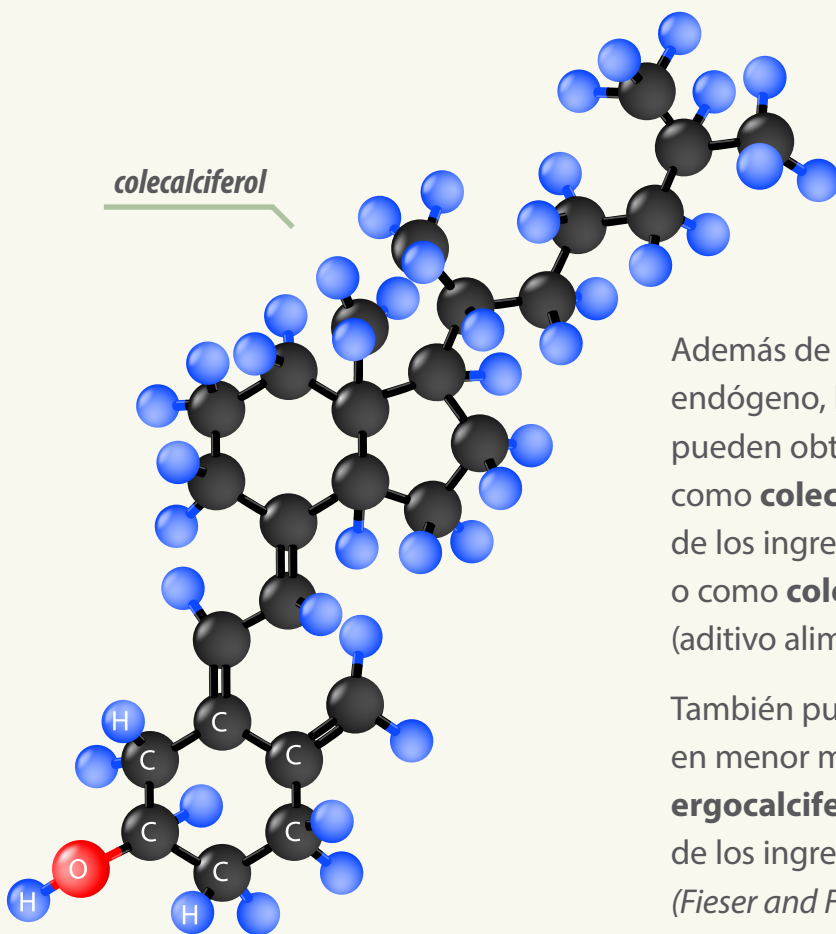
# METABOLISMO DE LA VITAMINA D

La **vitamina D** es una **vitamina liposoluble** que los animales **obtienen de forma natural a partir del metabolito 7-dehidrocolesterol** cuando están expuestos al sol.

Dicho metabolito se encuentra en la **membrana de las células de la dermis y epidermis**, y se transforma en **colecalfiferol** o **vitamina D<sub>3</sub>** por efecto de la **luz ultravioleta**, siendo liberada al espacio extracelular y pasando posteriormente al torrente sanguíneo.



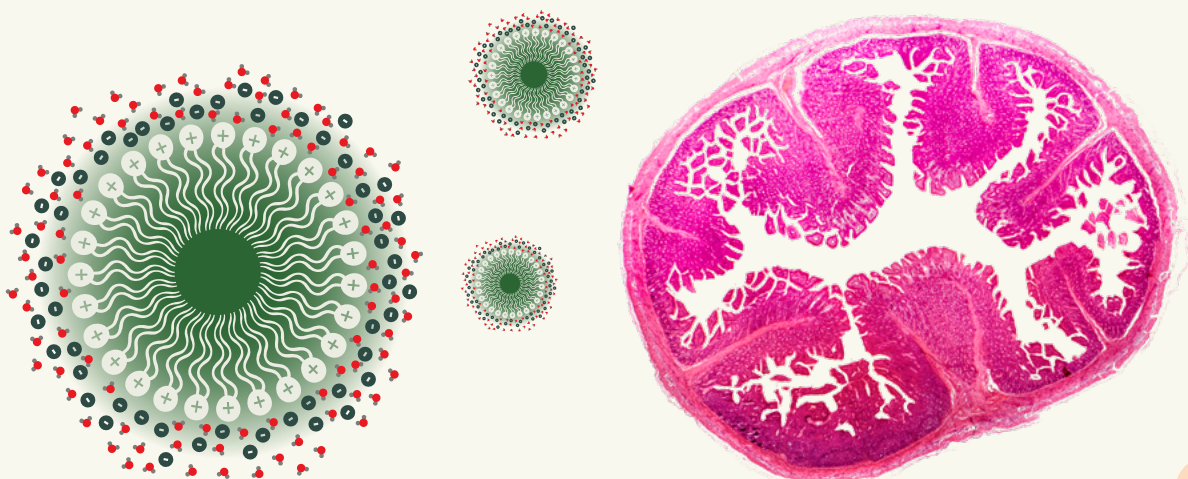
*colecalfiferol*



Además de la vitamina D de origen endógeno, los animales también pueden obtenerla a partir de su dieta como **colecalfiferol natural** propio de los ingredientes de origen animal o como **colecalfiferol sintético** (aditivo alimentario).

También pueden obtenerlo, aunque en menor medida, en forma de **ergocalciferol** (vitamina D<sub>2</sub>) a partir de los ingredientes de origen vegetal (Fieser and Fieser, 1959).

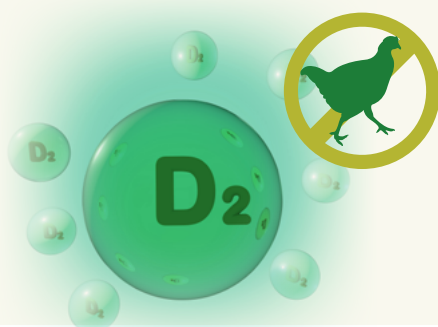
Debido a su naturaleza liposoluble, la vitamina D de la dieta es absorbida junto con otros lípidos mayoritariamente en la parte superior del yeyuno por difusión mediante micelas (Holick, 1995).



La **eficacia en su absorción** depende de la **presencia de grasa en el lumen intestinal** y de la **acción de los ácidos biliares** que inician la **emulsión de los lípidos** de la dieta mientras que la **lipasa pancreática hidroliza los triglicéridos**.

Ambos procesos son necesarios para la formación de las micelas, permitiendo así la difusión de la vitamina D a través de los enterocitos.

Una vez absorbida, la vitamina D es captada por los **quilomicrones**, los cuales pasan a nivel sistémico a través de los **vasos linfáticos** y de allí se transfiere a la circulación sanguínea mediante su **proteína transportadora DBP** (vitamin D-Binding-Protein en Inglés) para ser conducida a los distintos tejidos grasos periféricos (Jones, 2008).

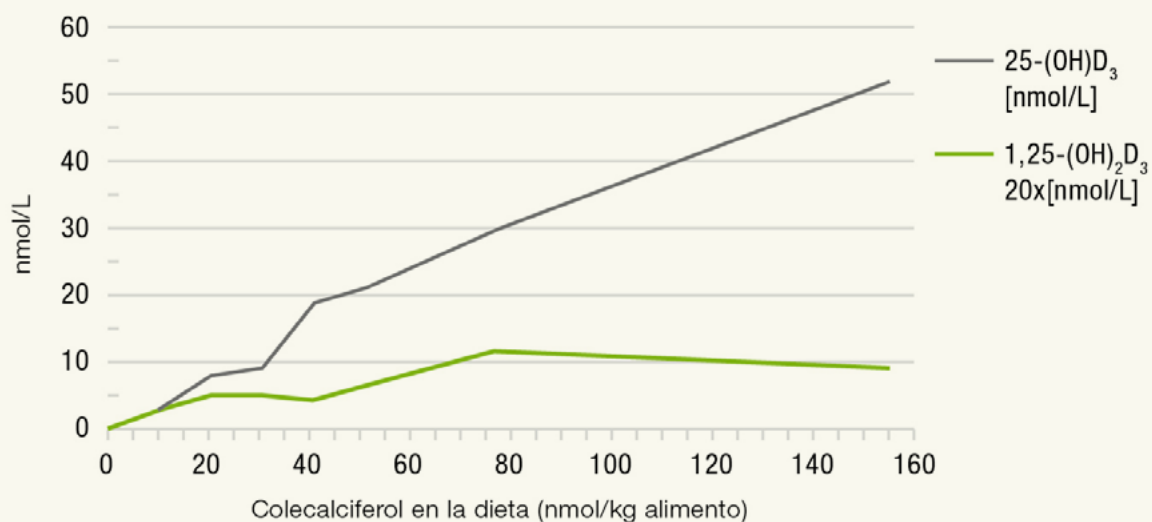
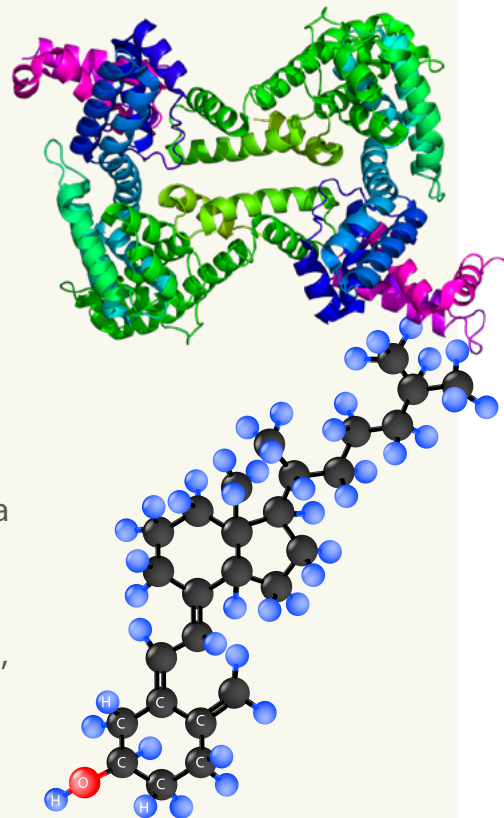


En cuanto a **la vitamina D2**, se sabe que ésta **no se une a la DBP** en aves, tal como indica Soares et al. (1995) y, por lo tanto, **esta forma de origen vegetal no es de utilidad en alimentación avícola**.

La vitamina D no presenta *per se* actividad metabólica, por lo que en realidad **es una provitamina** (Lesson S. y Summers J., 2001; DeLuca., 2004).

Así pues, el colecalfiferol es transportado también por la DBP desde los tejidos adiposos al hígado y ahí es hidroxilado por la enzima 25-hidroxilasa, convirtiéndose en 25-hidroxitamina D<sub>3</sub>, principal forma circulante y de almacenamiento de la vitamina D<sub>3</sub>.

Es muy importante señalar que no se da ningún mecanismo de retroalimentación negativa que regule la enzima 25-hidroxilasa (Strushkevich et al., 2008), por lo que su función no llega a verse limitada y de esta forma **incrementos en la ingesta de vitamina D derivará siempre en un aumento de los niveles sanguíneos de 25-hidroxitamina D<sub>3</sub>**, tal como se muestra en la **figura 1** (Goff y Horst, 1995).



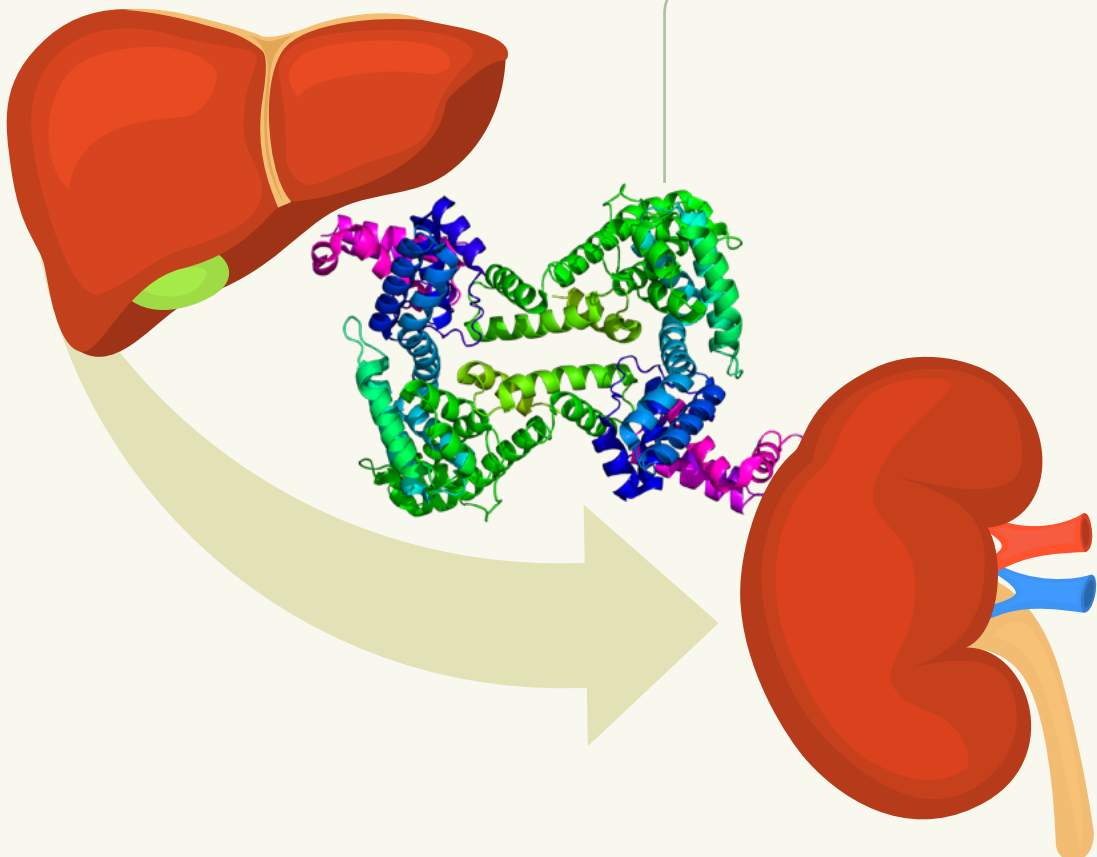
**Figura 1.** Nivel plasmático de 25-dihidroxitamina D<sub>3</sub> y 1,25-dihidroxitamina D<sub>3</sub> post administración de vitamina D<sub>3</sub> en la dieta (Adaptado de Goff y Horst, 1995)

La 25-hidroxivitamina D<sub>3</sub> es un metabolito intermedio y por si solo sigue siendo metabólicamente inactivo.



**Para obtener la forma biológicamente activa de la vitamina D será necesaria una segunda hidroxilación** (DeLuca., 2004).

Así, la 25-hidroxivitamina D<sub>3</sub> es transportada de nuevo por las DBP desde el hígado hasta el riñón, donde se realiza esta segunda hidroxilación por acción de la enzima 1 $\alpha$ -hidroxilasa dando lugar a la 1,25-dihidroxivitamina D<sub>3</sub> o calcitriol, que es finalmente la forma biológicamente activa de la vitamina D (Haussler y Rasmussen, 1972).





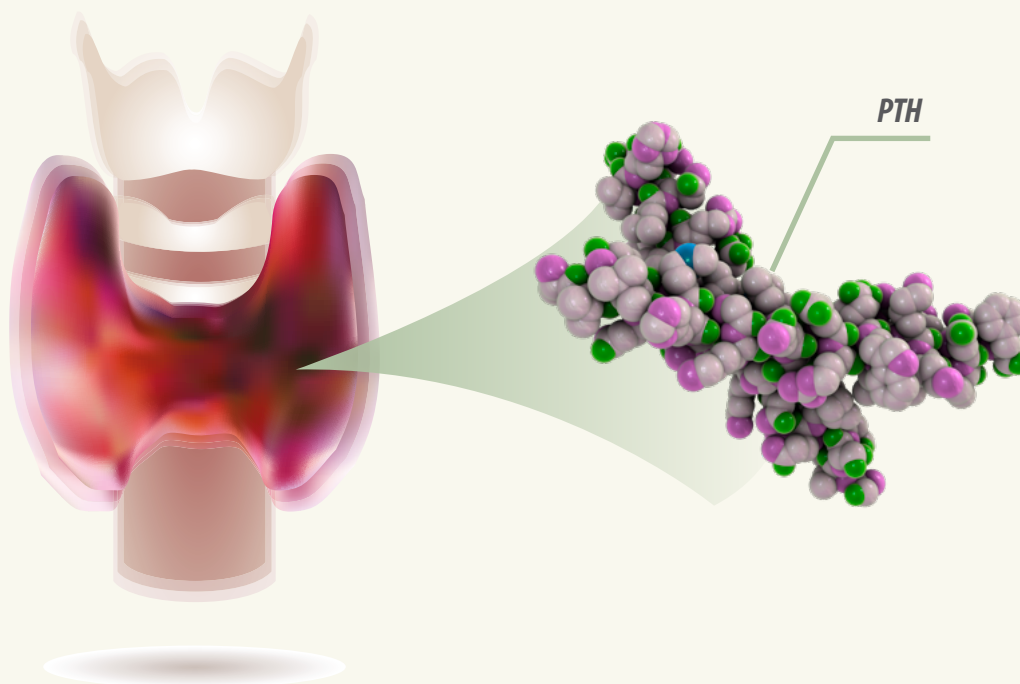


Es importante señalar que la cantidad de vitamina D que llega a convertirse en 1,25-dihidroxitamina  $D_3$  está fuertemente regulada por distintos factores entre los cuales destacan:

- › Los niveles plasmáticos de hormona paratiroidea (PTH)
- › Hormona del crecimiento (HC)
- › Estrógenos (Es)
- › Calcio y fósforo
- › La calcitonina

*(Bachmann, 2004; Jones 2008).*

En este sentido, se ha comprobado que niveles plasmáticos bajos de calcio estimulan la secreción de PTH, la cual activará la  $1\alpha$ -hidroxilasa para la producción del 1,25-dihidroxitamina  $D_3$  mayoritariamente en las células del túbulo renal proximal. Al alcanzar los niveles normales de calcio plasmático se detiene la producción de la PTH y consecuentemente también de la 1,25-dihidroxitamina  $D_3$  (vitamina D activa).



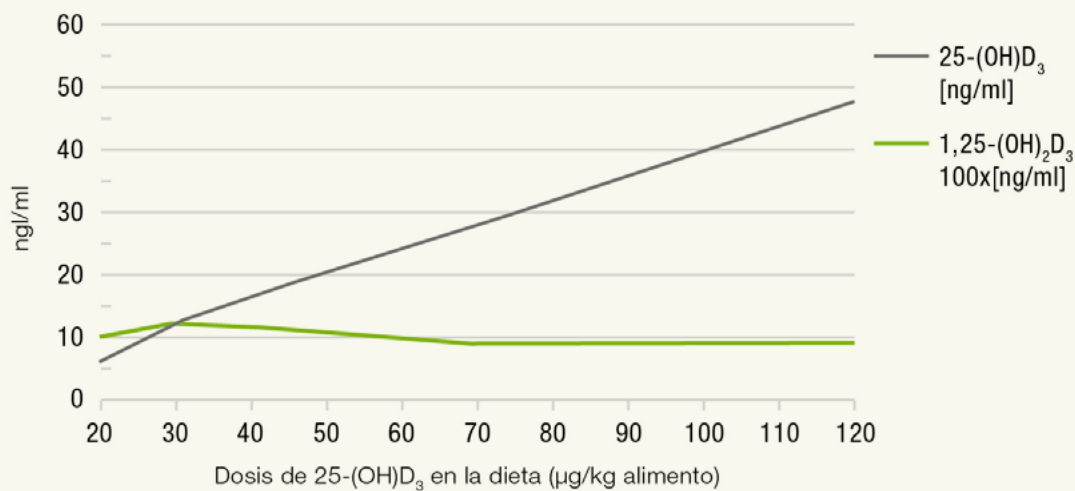


**Este estricto control de la segunda hidroxilación provoca que solo una pequeña parte de la vitamina D llegue a convertirse en su forma biológicamente activa.**

**De ese modo, incrementos en el contenido de vitamina D en la dieta de los animales no derivarán necesariamente en un aumento de la síntesis de la forma activa 1,25-dihidroxitamina  $D_3$  y por tanto tampoco de sus niveles en plasma tal como observaron Goff y Horst (1995) en pollos de engorde y como se muestra en la figura 1.**



Esta regulación de la enzima  $1\alpha$ -hidroxilasa es también la razón por la cual incrementos en el aporte de 25-hidroxitamina  $D_3$  en la dieta tampoco derivan necesariamente en concentraciones superiores de la forma activa 1,25-dihidroxitamina  $D_3$  en plasma, tal como comprobaron en 1996 Bachmann et al. en pollos de engorde (figura 2).



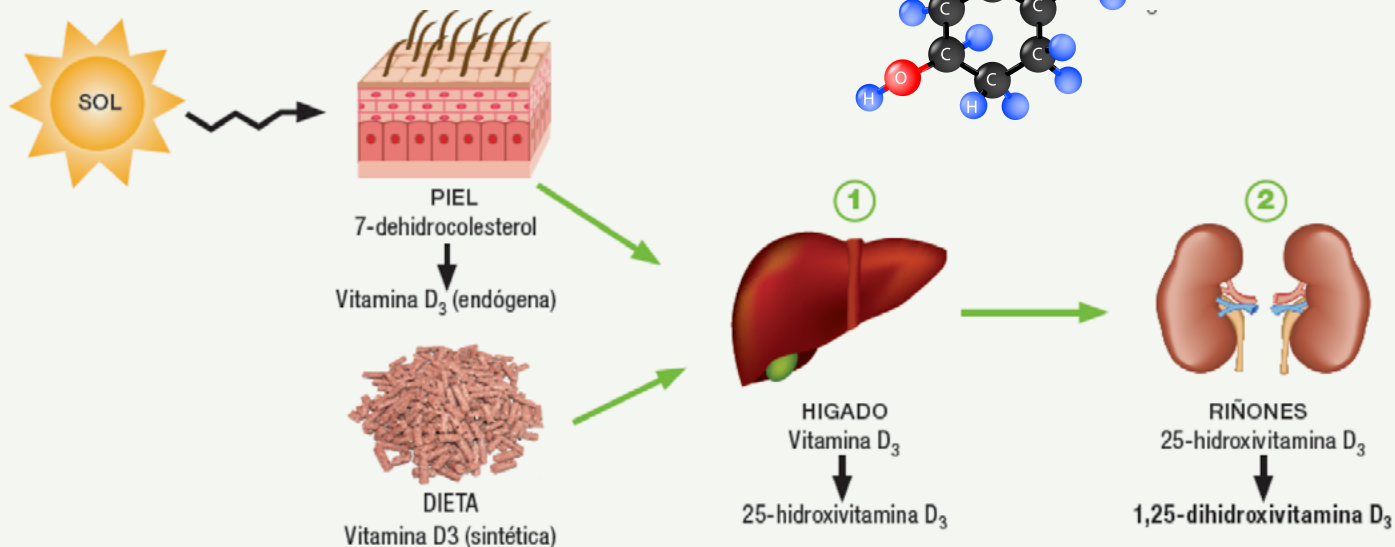
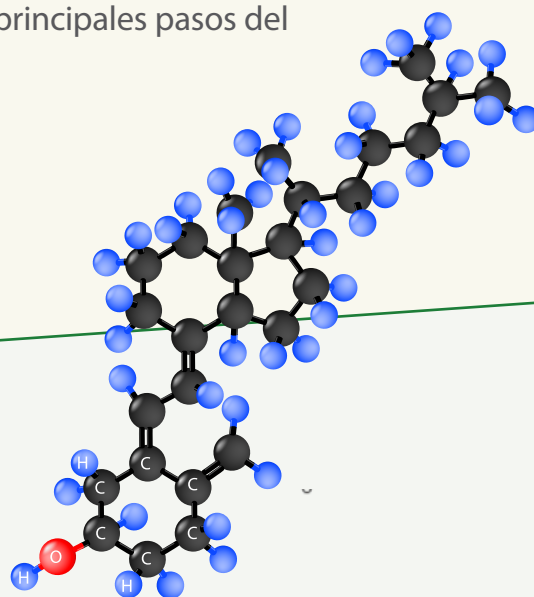
**Figura 2.** Nivel plasmático de 25-hidroxitamina  $D_3$  y 1,25-dihidroxitamina  $D_3$  post administración de 25-hidroxitamina  $D_3$  en la dieta (Adaptado de Bachmann et al., 1996)



Más recientemente se ha demostrado que aquella cantidad de 25-hidroxivitamina D<sub>3</sub> que no puede ser metabolizada a 1,25-dihidroxivitamina D<sub>3</sub> será transformada por la enzima CYP24A1 a 24,25(OH)<sub>2</sub>D, forma inactiva de la vitamina D destinada a la excreción (Jones, 2008).

En la **figura 3** se muestran esquemáticamente los principales pasos del metabolismo de la vitamina D.

 **Figura 3.** Metabolismo de la vitamina D





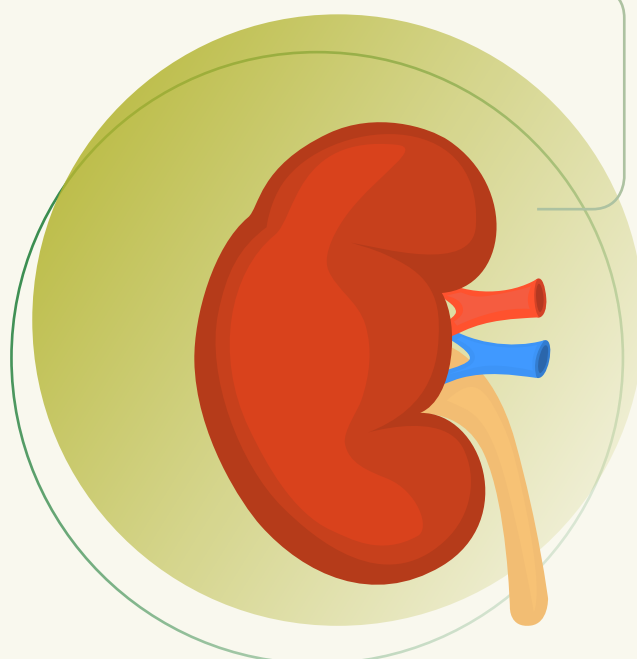
## **FUNCIONES DEL 1,25-DIHIDROXIVITAMINA D<sub>3</sub>**



Por el interés que genera la vitamina D en nutrición, tanto humana como animal, su acción se ha estudiado ampliamente a lo largo de los años. De ese modo, se ha confirmado que **la acción biológica de la vitamina D<sub>3</sub> está condicionada a la unión del 1,25-dihidroxitamina D<sub>3</sub> con los receptores específicos de la vitamina D (VDR)**, situados en el núcleo o en la membrana plasmática de las células de diferentes tejidos.

A diferencia del resto de metabolitos de la vitamina D, como se ha indicado anteriormente, el 1,25-dihidroxitamina D<sub>3</sub> es considerado el único realmente activo y ello es debido a su mayor afinidad por los VDR (Jones, 2008).

Aunque se ha visto que existen varios tejidos que poseen la enzima 1 $\alpha$ -hidroxilasa, esencial para la formación de 1,25-dihidroxitamina D<sub>3</sub>, se mantiene el **riñón como órgano principal para su síntesis**.

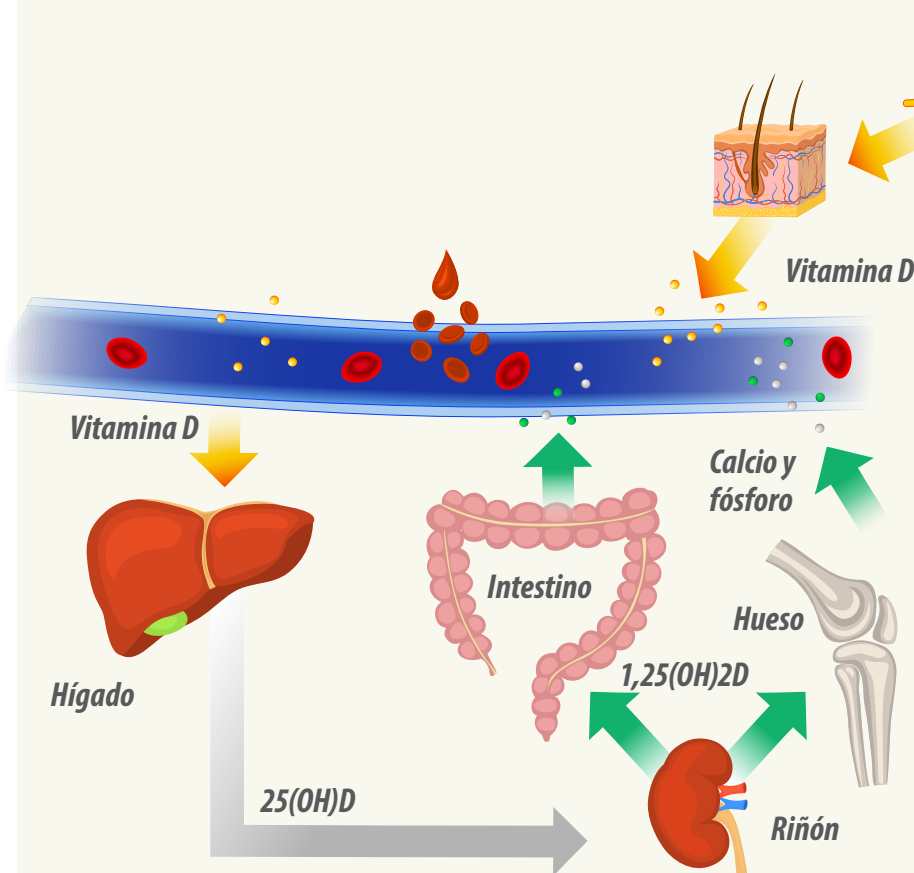




Una vez formado, el **1,25-dihidroxitamina D<sub>3</sub>** pasa a circulación y es transportado hasta todos sus órganos diana. También se ha visto que, en algunos casos, existe una producción paracrina que permite su acción de forma local en las células vecinas (Norman, 2008).

Aunque este mismo autor (Norman, 2008) apunta que existen treinta-y-seis tejidos cuyas células presentan VDR y que, por tanto, pueden producir algún tipo de respuesta cuando el 1,25-dihidroxitamina D<sub>3</sub> está presente, en este artículo nos centramos en los principales tejidos que intervienen en la homeostasis del calcio, puesto que es la acción del metabolito activo de la vitamina D más ampliamente estudiada según la bibliografía científica.

**Así, de forma clásica, se conoce este metabolito por su acción a nivel intestinal favoreciendo la absorción de calcio y fósforo proveniente de la dieta (Cheng, 2004), estimulando la movilización de estos componentes en el hueso y aumentando su reabsorción a nivel renal (Norman, 2008).**



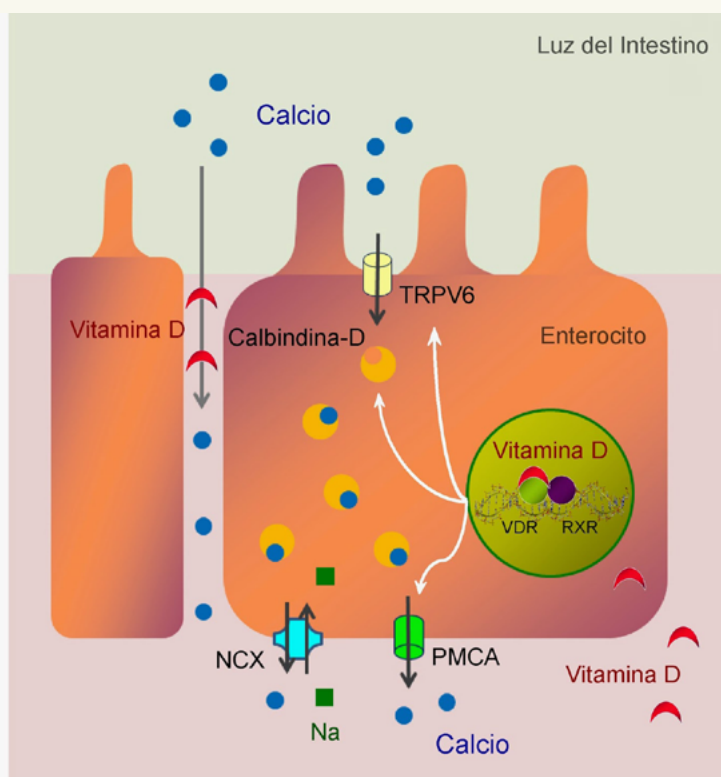
La acción del 1,25-dihidroxitamina D<sub>3</sub> en intestino es una de las más importantes que se asocian a esta molécula.

Por una parte, existe una respuesta rápida de reclutamiento de los canales epiteliales de calcio (ECaC2) presintetizados y canales transportadores CaT1, provocando un aumento de la absorción de calcio.

Por otro lado, se produce una respuesta lenta que consiste en la formación de nuevos canales de calcio y síntesis de proteínas ligadoras (calbindinas) encargadas del transporte intracelular del calcio y de transportadores de calcio.

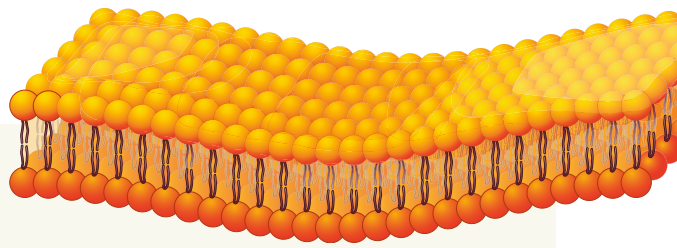


El 1,25-dihidroxitamina  $D_3$  también aumenta la producción de PMCA, la bomba de calcio de la membrana plasmática con acción ATPasa, necesaria para el paso del calcio desde el enterocito hacia la circulación a través de la membrana basolateral (Gil, 2010).



De la misma manera que ocurre a nivel intestinal, los efectos del 1,25-dihidroxitamina  $D_3$  en otros tejidos también se producen mediante mecanismos lentos o genómicos y rápidos o no-genómicos (Norman, 1993), ambos importantes tanto para mantener la homeostasis del calcio como para una correcta **formación y remodelación del esqueleto del animal.**





### RESPUESTA NO-GENÓMICA

La **respuesta no-genómica** aparece como consecuencia de la unión de 1,25-dihidroxitamina  $D_3$  con los VDRs presentes en la membrana plasmática de las células (*Huhtakangas 2004*).

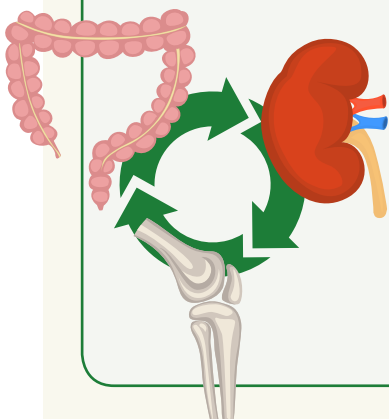
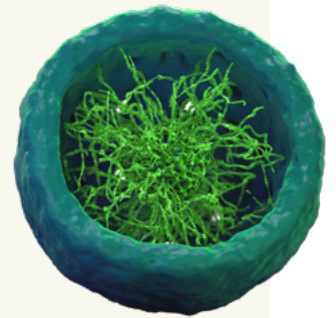
Este mecanismo generalmente conlleva cambios en los canales iónicos de la membrana, activación de sistemas de mensajero secundario y el aumento de la concentración de calcio citoplasmático.

Algunos de los efectos resultantes de esta unión son, por ejemplo, la abertura de canales de calcio y cloruro voltaje dependientes en osteoblastos y la rápida absorción de calcio a nivel intestinal (*Norman, 2006*), como se ha comentado anteriormente.

### RESPUESTA GENÓMICA

Por otro lado, la **respuesta genómica** de los tejidos se debe a la unión de 1,25-dihidroxitamina  $D_3$  a los VDRs que se encuentran en el núcleo de la célula regulando, de ese modo, la transcripción de algunos genes.

Mediante este mecanismo se consigue el control de la expresión de, como mínimo, 11 genes implicados en la homeostasis del calcio y formación-degradación ósea (*Feldman et al, 2011*). Algunas de las células en las que se observa esta respuesta genómica son los osteoblastos y osteoclastos, la maduración de los cuales se ve estimulada por esta vía consiguiendo así una correcta remodelación ósea (*Jurutka et al., 2007; Feldman et al., 2011*).



En definitiva, el 1,25-dihidroxitamina  $D_3$  actúa mediante diferentes mecanismos sobre varios tejidos importantes para la homeostasis del calcio como intestino, riñón y hueso, el cual experimenta, como se explica en *Haussler et al. 2008*, una remodelación asociada al mantenimiento del esqueleto y reducción de fracturas de tipo osteoporótico.

## FUENTES DE 1,25-DIHIDROXIVITAMINA D<sub>3</sub>



En nutrición animal, podemos decir que la vitamina D se obtiene básicamente a través de la dieta puesto que las condiciones intensivas que caracterizan la producción actual no facilitan su síntesis de forma endógena.

Actualmente existen en el mercado varias fuentes, sintéticas y naturales, con algún grado de actividad de vitamina D. Sin embargo, al ser compuestos diferentes, presentan características y efectos distintos.



Entre las fuentes sintéticas encontramos la **vitamina D<sub>3</sub>** o **colecalfiferol**, el compuesto más producido a nivel industrial para alimentación humana y animales domésticos.

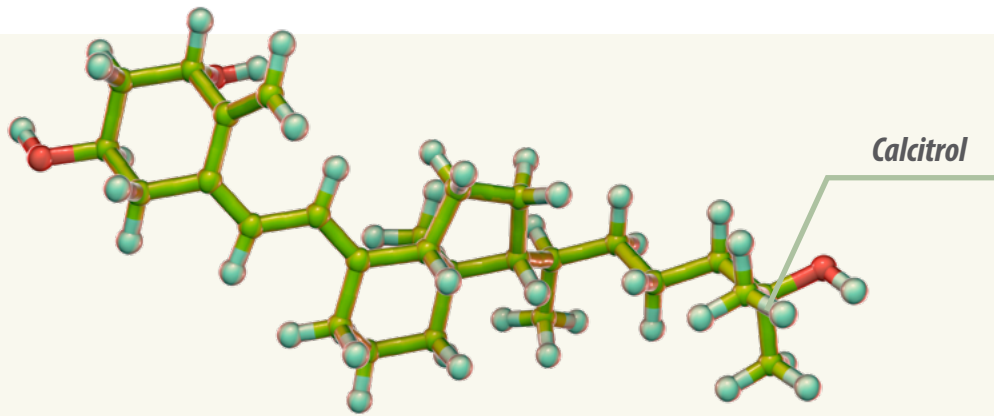
Tal como se ha explicado anteriormente, la vitamina D<sub>3</sub> se considera un metabolito inactivo y, aunque previene problemas de raquitismo, se ha visto que en aves de crecimiento rápido no es capaz de prevenir problemas de discondroplasia tibial (*Edwards H., 1990; Xu T., et al., 1997*).



En la Unión Europea, debido a su acumulación en los tejidos animales, existen **niveles de inclusión máximos de vitamina D<sub>3</sub> en el pienso** (Directiva 70/524/EEC).







Otro aditivo sintético con actividad de vitamina D<sub>3</sub> disponible hoy en día en el mercado es el **calcitriol o 25-hidroxitamina D<sub>3</sub>**. Éste constituye el metabolito intermedio de la vitamina D considerado como forma de almacenaje y su vida media es de entre 10 y 15 días (Jones G., 2008).

Al igual que ocurre con la vitamina D<sub>3</sub>, éste metabolito también puede prevenir y curar problemas de raquitismo, y su uso también está regulado a nivel europeo por la misma directiva anteriormente citada.

Finalmente, entre los compuestos de origen sintético encontramos el **1,25-dihidroxitamina D<sub>3</sub>** sintetizado para su uso farmacéutico en la prevención y cura de la osteoporosis en humanos y así reforzar al mismo metabolito producido de forma fisiológica por el organismo.

Según la bibliografía (Edwards, 1978), este metabolito **es eficaz tanto para combatir problemas de raquitismo como de discondroplasia tibial en aves**, aunque el elevado coste que supone su síntesis no hace rentable su uso en alimentación animal.



Actualmente existe en el mercado el **1,25-dihidroxitamina D<sub>3</sub> de origen natural**, presente en la planta *Solanum glaucophyllum*, comercializada bajo la marca Panbonis®.



Esta planta ha sido ampliamente estudiada y sus efectos en avicultura han sido reportados por diferentes autores (*Horst et al., 2003; Cheng et al., 2004; Fuller et al., 2005; Bachmann, 2013*).

Las investigaciones de algunas plantas del género *Solanum*, el consumo de las cuales aumenta la absorción de calcio, empezaron en los años 70 señalando como sustancia activa de estas plantas el 1,25-dihidroxitamina D<sub>3</sub> glucosídico. Tal como sugería el estudio de *Boland* en 1978, y más tarde confirmado por *Bachmann et al. (2012)*, este metabolito, una vez en intestino y mediante la acción de las enzimas digestivas, sufre una hidrólisis de la parte glucosídica, de manera que el metabolito activo de la vitamina D se libera lentamente para su posterior absorción.



*Solanum glaucophyllum*

El componente glucosídico proporciona termoestabilidad al 1,25-dihidroxitamina D<sub>3</sub> y su lenta liberación garantiza una absorción progresiva. Otra ventaja del 1,25-dihidroxitamina D<sub>3</sub> es la corta duración de su vida media (*Jones, 2008*), reduciéndose sustancialmente el riesgo de toxicidad.



# APLICACIÓN DEL METABOLITO ACTIVO DE LA VITAMINA D

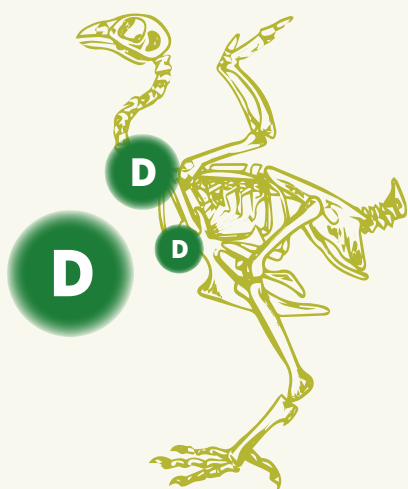
No es ninguna novedad que la productividad en el sector avícola ha aumentado considerablemente en los últimos años gracias a las mejoras genéticas y en la nutrición de las aves.

Las **casas de genética** presentan datos de pollos broiler con mayores crecimientos conseguidos con menos días de vida y estiman crecimientos aún mayores para los próximos años (*The Oxford farming conference, 2014*).



También el **sector de puesta** ha experimentado mejoras productivas, con picos más altos y curvas de producción que se mantienen durante más tiempo.

Sin embargo, *Leeson* señaló en 2012 que en los siguientes 10 o 15 años el límite para el crecimiento y el bienestar de los pollos, así como para la productividad de las gallinas ponedoras, serían las alteraciones metabólicas relacionadas con la integridad de su esqueleto, constituyendo éstas uno de los principales retos para los productores avícolas.



Teniendo en cuenta que las mejoras genéticas no siempre van acompañadas por mejoras en el metabolismo, **la disponibilidad de la forma activa de la vitamina D es y será cada vez más determinante para un correcto desarrollo y mantenimiento del esqueleto de las aves.**

En este sentido, el uso de **1,25-dihidroxitamina D<sub>3</sub> glucosídico** en la dieta de broilers, pavos y, en general, de animales pesados y de rápido crecimiento, **es una buena herramienta para evitar algunos de los efectos de tan exigente producción como los problemas locomotores, de entre los cuales el más común es la discondroplasia tibial.**

En el caso de las gallinas de puesta y reproductoras, la adición de 1,25-dihidroxitamina D<sub>3</sub> a mayores de la dosificación habitual de vitamina D, también ofrece ciertos beneficios a tener en cuenta. Por una parte, podemos ver mejoras en la curva de puesta ya que uno de los factores que limita la producción de huevos es precisamente la disponibilidad de calcio sérico.



Por otro lado, como consecuencia de un mejor metabolismo del calcio y, por lo tanto, de un correcto mantenimiento de la estructura ósea de la gallina, la vida productiva de la misma puede verse alargada.

Finalmente, podemos observar también mejoras en la formación de la cáscara del huevo gracias a la mejor absorción de calcio, parámetro tan importante en ponedoras como en reproductoras ya que se consigue una mejor integridad y resistencia de la cáscara, resultando en una menor cantidad de huevos rotos y/o en fáfara.

Así pues, el uso de **1,25-dihidroxitamina D<sub>3</sub> en piensos para avicultura supondrá un avance en la productividad de las aves ya que su aprovechamiento es independiente de los límites del metabolismo del calcio determinados por la genética del animal.**





Avda. la Llana 123  
08191 - Rubí  
( Barcelona)  
+34 932 126 382

[www.andersensa.com](http://www.andersensa.com)

