

Vitamina D y su relación con la actividad en la artritis reumatoide

Vitamin D and its relationship with activity in rheumatoid arthritis

Araceli Chico Capote¹ <https://orcid.org/0000-0002-7826-5848>

Miguel Hernán Estévez del Toro¹ <https://orcid.org/0000-0003-0574-8707>

Yeniset Sánchez Bruzón¹ <https://orcid.org/0000-0001-5476-8857>

Nelsa Casas Figueredo¹ <https://orcid.org/0000-0002-5608-2776>

Rolando Dayan Puente Carmona^{1*} <https://orcid.org/0000-0003-4021-5754>

Reynaldo Denis de Armas¹ <https://orcid.org/0000-0002-1853-3871>

¹Hospital Clínico Quirúrgico: “Hermanos Ameijeiras”. La Habana, Cuba.

*Autor para correspondencia: rolandopuente93@gmail.com

RESUMEN

Introducción: La artritis reumatoide es una patología de origen desconocido donde varios factores juegan un papel importante en su etiopatogenia, la medición de los niveles de vitamina D es importante ya que su deficiencia es muy prevalente en este grupo. Esta vitamina también puede desempeñar un papel en la modulación de la actividad de la enfermedad y es importante en la osteoporosis.

Objetivo: Determinar los niveles de vitamina D en pacientes con artritis reumatoide y su posible relación con actividad de la enfermedad.

Métodos: Estudio descriptivo, comparativo y transversal que incluye 204 pacientes con artritis reumatoide según criterios del Colegio Americano de Reumatología 1987. La actividad de la enfermedad fue evaluada mediante (*DAS₂₈-VSG*).

Resultados: Se evaluaron 204 pacientes con una edad promedio de $56,6 \pm 14$ años, predominando el sexo femenino (91,2 %) y duración de la enfermedad $8,7 \pm 8$ años. Todos los pacientes tuvieron niveles reducidos de vitamina D con una media de $32,7 \pm 13$ nmol/L, la prevalencia de insuficiencia y deficiencia de esta fue 71,1 % y 28,9 %. Se observó asociación entre niveles séricos y tiempo de evolución mayor a 2 años ($p < 0,05$) pero no con sexo

femenino, factor reumatoide positivo ni índice DAS₂₈-VSG.

Conclusiones: La insuficiencia y deficiencia de vitamina D es común en los pacientes con artritis reumatoide y está asociada con el tiempo de evolución mayor a dos años, pero no tiene relación con el índice de actividad de la enfermedad.

Palabras clave: vitamina D; artritis reumatoide; actividad de la enfermedad.

ABSTRACT

Introduction: Rheumatoid arthritis is a pathology of unknown origin where several factors play an important role in its etiopathogenesis, the measurement of vitamin D levels is important since its deficiency is highly prevalent in this group. This vitamin may also play a role in modulating disease activity and is important in osteoporosis.

Objective: To determine the levels of vitamin D in patients with rheumatoid arthritis and its possible relationship with disease activity.

Methods: Descriptive, comparative and cross-sectional study that included 204 patients with rheumatoid arthritis according to the 1987 American College of Rheumatology criteria. Disease activity was evaluated using (DAS₂₈-VSG).

Results: A total of 204 patients with an average age of 56.6 ± 14 years were evaluated, predominantly female (91.2 %) and disease duration 8.7 ± 8 years. All patients had reduced levels of vitamin D with a mean of 32.7 ± 13 nmol/L, the prevalence of insufficiency and deficiency of this was 71.1 % and 28.9 %. An association was observed between serum levels and evolution time greater than 2 years ($p < 0.05$) but not with female sex, positive rheumatoid factor or DAS₂₈-ESR index.

Conclusions: Vitamin D insufficiency and deficiency is common in patients with rheumatoid arthritis and is associated with evolution time greater than two years, but is not related to the disease activity index.

Keywords: vitamin D; rheumatoid arthritis; disease activity.

Recibido: 24/04/2023

Aceptado: 22/05/2023

Introducción

La artritis reumatoide (AR), una enfermedad autoinmune multisistémica inflamatoria crónica

caracterizada por sinovitis persistente, se sabe que la AR afecta al 0,72 % de la población mundial y se presenta con mayor frecuencia en mujeres mayores de 40 años. Los estudios sobre la incidencia y prevalencia sugieren variaciones entre diferentes poblaciones incluso dentro de un mismo país. Por ejemplo, en Rumania, 200 000 personas sufren de artritis, y las mujeres tienen tres veces más probabilidades de desarrollar la enfermedad. La etiología de la enfermedad podría atribuirse a factores genéticos y no genéticos, como factores hormonales, ambientales e infecciosos. Además, se ha demostrado que la vitamina D (Vit. D) es un factor de riesgo ambiental implicado en la patogenia de esta enfermedad.⁽¹⁾

Los humanos obtienen Vit. D en dos formas: Vit. D2 (ergocalciferol, derivado de ergosteroles vegetales) y Vit. D3 (colecalfiferol), que difieren en el número/ubicación de los dobles enlaces carbono-carbono. La Vit. D2 tiene solo dos enlaces C=C, mientras que la Vit. D3 tiene tres, lo que le otorga a D2 una menor afinidad por la proteína transportadora de Vit. D (DBP), lo que aumenta la eliminación y reduce la biodisponibilidad; por lo tanto, la Vit. D3 es la principal forma de Vit. D utilizada por los seres humanos. La generación de Vit. D3 activa y hormonal implica una serie de procesos enzimáticos y no enzimáticos. En primer lugar, el 7-dehidrocolesterol se convierte en Vit. D3 cuando se expone a la luz UVB en la dermis. Luego, la Vit. D3 se convierte en 25-hidroxicolecalciferol (25-OHD3) mediante la enzima 25-hidroxilasa (CYP2R1), que se encuentra predominantemente en el hígado. El paso final en la generación de 1,25- dihidroxicolecalciferol activo (1,25-(OH)₂ D3) está mediado por la enzima 25- hidroxivitamina D-1 α -hidroxilasa (CYP27B1), que abunda en las células del túbulo proximal del riñón. Este paso es responsable de la mayoría de la 1,25-(OH)₂ D3 circulante, pero CYP27B1 también se expresa en una variedad de tejidos no renales, incluidos varios subconjuntos de células inmunitarias, lo que sugiere que estas las células también tienen una capacidad significativa para generar 1,25-(OH)₂ D3, y este proceso es fundamental en varias respuestas celulares autocrinas y paracrinas a la Vit. D. Además, mientras que el CYP27B1 renal está estrictamente regulado por la hormona paratiroidea, el factor de crecimiento de fibroblastos 23 y la propia 1,25-(OH)₂ D3, el CYP27B1 extrarrenal no parece estar sujeto a las mismas restricciones regulatorias.⁽²⁾

Se ha demostrado que la Vit. D actúa como un actor clave en el inicio y la patogenia de la AR. En la AR murina, la forma de Vit. D activada hormonalmente (1,25- dihidroxivitamina D3 [1,25(OH)₂D3]) se ha implicado en la prevención de la aparición y su patogenia. Los estudios in vitro en diferentes líneas celulares que imitan la patología similar a la AR han revelado que la Vit. D promueve la respuesta antiinflamatoria. Un estudio in vivo en un modelo de ratón transgénico de AR mostró que la eliminación de receptores de Vit. D se asoció con inflamación seguida de pérdida ósea. Se ha encontrado que la prevalencia de la AR disminuye en individuos con un alto consumo de Vit. D, incluidas las formas dietéticas y suplementarias de Vit. D.⁽³⁾

El receptor de la Vit. D (RVD), el cual se encuentra presente en varias células del sistema inmune constituye la piedra angular de la inmunorregulación por esta vitamina. La unión de 1,25 (OH)₂ D3 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 α) y de interferón γ (IFN γ); al mismo tiempo incrementa la producción de las citocinas antiinflamatorias: IL-10 y factor de crecimiento transformante beta (TGF β).⁽⁴⁾

La deficiencia de Vit. D se ha correlacionado con una enfermedad más activa y grave y se ha sugerido como un biomarcador útil para predecir la progresión de la discapacidad durante un año. Sin embargo, es difícil establecer una relación causal entre los niveles bajos de 25D y la actividad de la enfermedad porque es posible que los pacientes con alta actividad de la enfermedad puedan tener una exposición reducida a la luz solar, lo que puede disminuir la síntesis de esta vitamina en la piel.⁽⁵⁻⁸⁾

Métodos

Pacientes

Se realizó un estudio descriptivo transversal que incluyó 204 pacientes con diagnóstico de AR según criterios del Colegio Americano de Reumatología (ACR) 1987 que acudieron a la consulta externa del servicio de Reumatología del Hospital Clínico Quirúrgico "Hermanos Ameijeiras", entre julio de 2015 y diciembre de 2016. Se excluyeron pacientes con otras enfermedades del colágeno, hepatopatía crónica, enfermedad renal crónica, enfermedad paratiroidea, y que reciban altas dosis de esteroides y suplementación de Vit. D. Todos los pacientes firmaron un consentimiento informado en el que autorizaron la participación en el estudio, previa aprobación del comité de Bioética del Hospital.

Variables

Los datos sociodemográficos y clínicos se obtuvieron por medio de una entrevista estructurada que incluyó sexo, raza, edad, tiempo de evolución de enfermedad en años y positividad o no de factor reumatoide (FR).

El suero se recogió en el momento de la inscripción en el estudio (una sola muestra). La 25

(OH) D sérica se midió utilizando un kit de inmunoensayo quimioluminiscente comercial (ensayo TheLIAISON[®]25 OH Vitamin D 2 and 3, Venus Co., Italia; unidad: nmol/l). Se consideró como insuficiencia de Vit. D < 75 nmol/L y niveles deficientes de Vit. D 25 (OH) D < 25 nmol/L. Los sueros se colectaron en tubos de ácido etilendi-aminotetraacético (EDTA) y se mantuvieron a 20°C hasta su medición. La actividad de la enfermedad fue medida mediante la clinimetría que incluye 28 articulaciones y eritrosedimentación (DAS₂₈-VSG) determinando en remisión a los pacientes con un puntaje (< 2.6), actividad baja (> 2.6 a < 3.2), moderada (> 3.2 a < 5.1) y actividad alta (> 5.1).

Análisis estadístico

Se realizó análisis estadístico mediante SPSS 20.0 para Windows, considerando como resultado significativo un valor de $p < 0,05$. Las variables se expresaron según sus respectivas medidas de resumen: cifras absolutas y relativas (porcentajes) para las cualitativas y media y desviación estándar (DE) para las cuantitativas. La prevalencia de insuficiencia y deficiencia fue calculada como la proporción entre el número de pacientes con niveles de 25 (OH) D por abajo del valor de corte. Para evaluar la posible relación entre los niveles séricos y las características clínicas se utilizó el análisis de varianza (ANOVA) de clasificación simple. En el caso de la relación entre los niveles séricos y los índices de actividad de la enfermedad (DAS₂₈-VSG) se empleó el coeficiente de correlación de Spearman.

Resultados

El estudio incluyó 204 pacientes con AR, las características generales se describen en la Tabla 1, el sexo femenino constituye el 91,2 % (186 pacientes) de la muestra, con edad promedio de $56,6 \pm 14$ años, tiempo de evolución de la enfermedad de $8,7 \pm 8$ años, FR positivo en el 64,2 %, y con índice de actividad de la enfermedad que incluye DAS 28 VSG promedio de $2,9 \pm 1$ (tabla 1).

Tabla 1. Características generales de los pacientes

Características demográficas y clínicas	n=204 (%)	Media (DE)	Mínimo	Máximo
Sexo				
Masculino	18 (8,8)			
Femenino	186 (91,2)			

Color de piel				
Blanca	145 (71.1)			
No blanca	59 (28.9)			
Edad (años)		56.62 (14)	18	88
Tiempo de evolución (años)		8,79 (8,0)	1	45
Factor Reumatoide				
Positivo	131 (64,2)			
Negativo	73			
DAS ₂₈ -VSG		2,95 (1,0)	0,4	7,2

Leyenda: DE: desviación estándar; DAS₂₈ VSG: índice de actividad de la enfermedad 28 articulaciones; VSG: velocidad de sedimentación globular.

En la Tabla 2 se observa que el valor promedio de 25(OH) D es 32,74±13 nmol/l, la prevalencia de insuficiencia de Vit. D (25-75 nmol/l) fue de 71,1 % (145 pacientes) y de deficiencia (< 25 nmol/l) fue de 28,9 % (59 pacientes), por lo tanto, el 100 % (204 pacientes) presentaron niveles bajos de Vit. D.

Tabla 2. Niveles de vitamina D (media, deficiencia, insuficiencia) y actividad de la enfermedad

		n= 204 (%)	Media (DE)
Nivel de Vitamina D (nmol/l)		204 (100)	32,74 (13)
Deficiencia (< 25nmol/l)		59 (28,9)	18,10 (7,2)
Insuficiencia (25 – 75nmol/l)		145 (71,1)	38,69 (9,8)
DAS ₂₈ -VSG	Alta	7 (3,4)	26,09 (12,9)
	Moderada	65 (31,9)	34,06 (13,4)
	Baja	53 (25,9)	31,19 (13)
	Remisión	79 (38,8)	33,28 (12,7)

Leyenda: DE: desviación estándar; DAS₂₈ VSG: índice de actividad de la enfermedad 28 articulaciones; VSG: velocidad de sedimentación

globular.

En relación con la actividad de la enfermedad evaluada con DAS₂₈-VSG la mayoría de los pacientes con AR se encontraban en remisión, y solo 3,4 % con actividad alta. En el análisis univariado no se encontró asociación entre los valores medios de Vit. D y la actividad de la enfermedad de acuerdo con la escala DAS₂₈-VSG, los valores medios más altos se encontraron en los pacientes con actividad moderada con 34,0±13,4 y los más bajos en los casos con actividad alta con 26,0 ± 12,8.

Se puede observar en la tabla 3, que al realizar el análisis univariado comparativo entre niveles deficientes e insuficientes y variables clínicas, se evidenció relación estadísticamente significativa para el tiempo de evolución > 2 años ($p = 0,019$). No se encontró asociación significativa entre niveles de Vit. D deficientes e insuficientes y DAS₂₈-VSG.

Tabla 3. Asociación de niveles de vitamina D con variables clínicas

Variables	Vitamina D deficiente n = 59 (%)	Vitamina D insuficiente n = 145	Total	P	
			n (%)		
Sexo femenino	56 (94,9)	130 (89,7)	186 (91,2)	0,230	
Tiempo de evolución > 2 años	53 (89,8)	109 (75,2)	162 (79,4)	0,019	
Factor reumatoide positivo	42 (71,2)	89 (61,4)	131 (64,2)	0,185	
DAS ₂₈ -VSG	Alta	5 (8,5)	2 (1,4)	7 (3,4)	0,067
	Moderada	17 (28,8)	48 (33,1)	65 (31,9)	
	Baja	17 (28,8)	36 (24,8)	53 (26,0)	
	Remisión	20 (33,9)	59 (40,7)	79 (38,7)	

DAS₂₈ VSG: índice de actividad de la enfermedad 28 articulaciones; VSG: velocidad de sedimentación globular.

Discusión

Aunque el clima de nuestro país es cálido y existe una mayor exposición a la luz solar durante todo el año, este estudio demostró que los pacientes con AR presentaban niveles deficientes e insuficientes de Vit. D en un 28,9 % y 71,1 % respectivamente. Lo cual está acorde con lo reportado en la literatura.^(3,8) Pakchotanon y otros,⁽⁹⁾ en un estudio de 2016, encontró una

prevalencia de deficiencia de Vit. D entre el 43 % y el 52 % y una insuficiencia del 84 %, lo cual contrasta con esta investigación.

Los resultados de este estudio mostraron un predominio del sexo femenino y positividad de FR, similar a la descrita por *Olivieri* y otros,⁽¹⁰⁾ aunque se describe que la diferencia de género va disminuyendo cuando se estudia a pacientes mayores de 60 años.

La medición de niveles séricos de 25 (OH) D se considera el método más preciso para evaluar la condición de la Vit. D en el paciente. Los niveles de 25 (OH) D considerados para el análisis difieren de un estudio a otro,⁽³⁾ e, incluso, a pesar de encontrarse disminuidos el tratamiento con Vit. D como suplemento en enfermedades reumáticas no ha proporcionado un beneficio evidente como quedó demostrado por *Wu* y otros⁽¹¹⁾ en su estudio de 2020.

Considerando los efectos inmunorreguladoras, existe un interés en evaluar la influencia sobre la actividad de la AR, sin embargo, la mayoría de los autores han reportado una relación inversa entre los niveles séricos y la actividad o discapacidad de la enfermedad en pacientes con AR. Por lo que en este estudio se analizaron las variables clínicas de la enfermedad con los niveles séricos. *Kerr* y otros.⁽¹²⁾ *Rossini* y otros⁽¹³⁾ y *Cutolo* y otros⁽¹⁴⁾ estudiaron la asociación en pacientes con AR no diagnosticados recientemente y no encontraron asociación entre niveles de Vit. D y actividad clínica, ni diferencias entre DAS_{28} -VSG y pacientes con niveles insuficientes o suficientes. Estudios previos reflejan la posible asociación entre el polimorfismo genético asociado al receptor de la Vit. D (VDR), la susceptibilidad de AR y la severidad de la misma, especialmente en pacientes de Estados Unidos y países europeos.⁽¹⁵⁾

En este estudio tampoco se encontró asociación estadísticamente significativa de niveles séricos, con el sexo femenino, factor reumatoide positivo ni actividad de la enfermedad, pero sí con el tiempo de evolución > a 2 años de la enfermedad, aunque estudios previos de Estados Unidos y Europa encuentran relación inversa entre niveles séricos y actividad de la enfermedad.⁽¹⁶⁾ Similares estudios observaron que en artritis de reciente comienzo se encontró asociación entre DAS_{28} -VSG y niveles de Vit. D solo al inicio de la enfermedad y no después de años de seguimiento.⁽¹⁷⁾

Por todo lo anterior, se puede concluir que no se encontró asociación de niveles insuficientes y deficientes de 25 (OH) D con actividad de la enfermedad evaluada mediante el índice DAS_{28} -VSG.

Referencias bibliograficas

1. Gopal K, Thevarajah M, Ng CM, Raja J. Effects of vitamin D on disease activity and serum interleukin-6 in rheumatoid arthritis. *Int J Rheum Dis.* 2019;22(5):834-41. DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/1756-185X.13484>
2. Harrison SR, Li D, Jeffery LE, Raza K, Hewison M. Vitamin D, autoimmune disease and

- rheumatoid arthritis. *Calcif Tissue Int.* 2020;106(1):58-75. DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s00223-019-00577-2>
3. Aslam MM, John P, Bhatti A, Jahangir S, Kamboh MI. Vitamin D as a principal factor in mediating rheumatoid arthritis-derived immune response. *Biomed Res Int.* 2019;2019:3494937. DOI: <http://dx.doi.org/10.1155/2019/3494937>
4. Fletcher J, Bishop EL, Harrison SR, Swift A, Cooper SC, Dimeloe SK, *et al.* Autoimmune disease and interconnections with vitamin D. *Endocr Connect.* 2022 Mar 31;11(3):e210554. DOI: <http://dx.doi.org/10.1530/EC-21-0554>
5. He L, Liu T, Shi Y, Tian F, Hu H, Deb DK, *et al.* Gut epithelial vitamin D receptor regulates Microbiota-dependent mucosal inflammation by suppressing intestinal epithelial cell apoptosis. *Endocrinology.* 2018;159(2):967–79. DOI: <http://dx.doi.org/10.1210/en.2017-00748>
6. Mittal M, Yadav V, Khadgawat R, Kumar M, Sherwani P. Efficacy and safety of 90,000 IU versus 300,000 IU single dose oral Vitamin D in nutritional rickets: A randomized controlled trial. *Indian J Endocrinol Metab.* 2018;22(6):760. DOI: http://dx.doi.org/10.4103/ijem.ijem_84_18
7. Singh S, Meena N, Garg R, Batta A, Kaur S. Assessment of Vitamin D in rheumatoid arthritis and its correlation with disease activity. *J Nat Sci Biol Med.* 2018;9(1):54. DOI: http://dx.doi.org/10.4103/jnsbm.jnsbm_128_17
8. Sirbu E, Buleu F, Tudor A, Dragan S. Vitamin D and disease activity in rheumatoid arthritis patients: a retrospective study in a Romanian cohort. *Acta Biochim Pol.* 2020; DOI: http://dx.doi.org/10.18388/abp.2020_5360
9. Pakchotanon R, Chaiamnuay S, Narongroeknawin P, Asavatanabodee P. The association between serum vitamin D Level and disease activity in Thai rheumatoid arthritis patients. *Int J Rheum Dis.* 2016;19(4):355-61. DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/1756-185X.12222>
10. Olivieri I, Palazzi C, Peruz G, Padula A. Management issues with elderly-onset rheumatoid arthritis: an update. *Drugs Aging.* 2005;22(10):809-22. DOI: <http://dx.doi.org/10.2165/00002512-200522100-00002>
11. Wu J, Dong J, Li S, Luo J, Zhang Y, Liu H. *et al.* The Role of Vitamin D in Combination Treatment for Patients With Rheumatoid Arthritis. *Front Med (Lausanne).* 2020;7:312. DOI: <http://dx.doi.org/10.3389/fmed.2020.00312>
12. Kerr GS, Sabahi I, Richards JS, Caplan L, Cannon GW, Reimold A, *et al.* Prevalence of vitamin D insufficiency/deficiency in rheumatoid arthritis and associations with disease severity and activity. *J Rheumatol.* 2011;38(1):53-9.
13. Rossini M, Maddali Bongi S, La Montagna G. Vitamin D deficiency in rheumatoid arthritis: prevalence, determinants and associations with disease activity and disability. *Arthritis Res Ther.* 2010;12(6):R216.

14. Cutolo M, Otsa K, Laas K, Yprus M, Lehtme R, Secchi ME, *et al.* Circannual vitamin D serum levels and disease activity in rheumatoid arthritis: Northern versus Southern Europe. *Clin Exp Rheumatol* 2006; 24:702-4.
15. Ata E, Kosem M. Vitamin D Status and Its Association With Quality of Life, Physical Activity, and Disease Activity in Rheumatoid Arthritis Patients. *J Clin Rheumatol.* 2017;23(8):448. DOI: <https://doi.org/10.1097/RHU.0000000000000529>
16. Ao T, Kikuta J, Ishii M. The Effects of Vitamin D on Immune System and Inflammatory Diseases. *Biomolecules.* 2021;11(11):1624. DOI: <https://doi.org/10.3390/biom11111624>.
17. Chandrashekara S, Patted A. Role of vitamin D supplementation in improving disease activity in rheumatoid arthritis: An exploratory study. *Int J Rheum Dis.* 2017;20(7):825-31. DOI: <https://doi.org/10.1111/1756-185X.12770>