

## Correlation between insufficiency or deficiency of vitamin D levels and interleukins 1 $\beta$ and 6

### Correlación entre la insuficiencia o deficiencia de los niveles de vitamina D y las interleucinas 1 $\beta$ y 6

Luis Fernando Zavala-Jonguitud,<sup>1</sup> Juan Carlos Anda,<sup>1</sup> Miguel Guillermo Flores-Padilla,<sup>1</sup> Carla Pérez,<sup>2</sup> José Daniel Juárez-Villa<sup>1</sup>

#### Abstract

**Objectives:** The primary objective of this study was to define the relationship between vitamin D levels and interleukins (IL) 1 $\beta$  and 6 as inflammatory markers in a healthy population. As a secondary objective, to measure the prevalence of insufficiency/ deficiency of vitamin D in the same population.

**Methods:** A sample of 43 healthy blood donors, without chronic-degenerative, inflammatory, or infectious diseases, and without obesity, was selected. Serum levels of IL-1 $\beta$  and IL-6 were measured in individuals with insufficiency or deficiency of vitamin D. The correlation between vitamin D and interleukins was measured using Spearman's rho.

**Results:** No correlation was found between levels of vitamin D and interleukins. In addition, a prevalence of insufficiency/deficiency of vitamin D was found in 95.3% of the sample.

**Conclusions:** In healthy subjects with deficiency or insufficiency of vitamin D, there is no association between the levels of this vitamin and IL-1 $\beta$  and IL-6.

**Key words:** Vitamin D; Inflammation; Interleukin 1 $\beta$ ; Interleukin 6

#### Resumen

**Objetivos:** El objetivo primario de este estudio fue definir la relación entre los niveles de vitamina D y las interleucinas (IL) 1 $\beta$  y 6, como marcadores inflamatorios en población sana. Como objetivo secundario, medir la prevalencia de insuficiencia/deficiencia de vitamina D en la misma población.

**Métodos:** Se seleccionó una muestra de 43 donadores de sangre sanos, sin enfermedades crónico-degenerativas, inflamatorias o infecciosas, y sin obesidad. A los individuos con insuficiencia o deficiencia de vitamina D se les midieron niveles séricos de IL-1 $\beta$  e IL-6. Se midió la correlación de vitamina D e interleucinas mediante rho de Spearman.

**Resultados:** No se encontró correlación entre los niveles de vitamina D y las interleucinas. Adicionalmente, se encontró una prevalencia de insuficiencia/deficiencia de vitamina D en 95.3 % de la muestra.

**Conclusiones:** En sujetos sanos con deficiencia o insuficiencia de vitamina D, no existe correlación entre los niveles de esta vitamina y de IL-1 $\beta$  e IL-6.

**Palabras clave:** Vitamina D; Inflamación; Interleucina 1 $\beta$ ; Interleucina 6

<sup>1</sup>Instituto Mexicano del Seguro Social, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Hospital de Especialidades, Ciudad de México, México

<sup>2</sup>Centro Médico ABC, Departamento de Geriátrica, Ciudad de México, México

Correspondencia: Luis Fernando Zavala-Jonguitud.  
l\_f\_z\_j@yahoo.com

Recibido: 26-03-2021

Aceptado: 22-07-2021

DOI: 10.29262/ram.v68i3.885

## Introducción

La deficiencia de vitamina D (VitD) es un problema de salud pública, cuya prevalencia a nivel mundial se estima en mil millones de personas.<sup>1,2</sup> Los datos en México indican que entre 37 y 91 % de la población tiene insuficiencia de esta vitamina.<sup>3,4,5</sup>

Desde 1849 se documentó que la suplementación de aceite de hígado de bacalao (sustancia rica en VitD) se asociaba con “evidente mejoría” en los pacientes con tuberculosis pulmonar.<sup>6</sup> Fue hasta 1980 cuando se demostró *in vitro* que la suplementación de di-hidroxitamina D3 incrementaba la capacidad de monocitos humanos para controlar la proliferación de *M. tuberculosis*.<sup>7</sup> Ahora sabemos que la VitD no es una “amina vital”, sino una pro-hormona,<sup>8</sup> necesaria para la homeostasis del metabolismo calcio-fósforo y la salud ósea, y que tiene una estrecha relación con el sistema inmune.

Las células del sistema inmune innato y adquirido tienen receptores de vitamina D con múltiples funciones.<sup>9</sup> En macrófagos y neutrófilos induce la síntesis de catelicidina, un péptido con actividad antimicrobiana. Del mismo modo, los patrones de daño asociados con patógenos incrementan la síntesis de la 1,25-hidroxilasa, ejerciendo así una acción paracrina que aumenta la disponibilidad local de la forma activa de esta hormona.<sup>10</sup>

En las células T, la VitD favorece la diferenciación hacia un fenotipo tolerogénico Th2, alejándolas de un fenotipo *helper* Th1. En cultivos celulares *in vitro* se ha documentado que la exposición a 1,25-hidroxivitamina D disminuye la producción de interferón gamma (INF $\gamma$ ) y de interleucina (IL)-2, e incrementan la producción de IL-5 e IL-10.<sup>9</sup> Este patrón de citocinas traduce menos inflamación, consistente con el perfil tolerogénico Th2 mencionado.

La inflamación crónica se considera un factor de riesgo para presentar enfermedades diversas como eventos cardiovasculares y enfermedad renal, pero también otras como cáncer y demencia, que tienen en común envejecimiento y degeneración celular.<sup>11,12,13,14</sup> Esta degeneración celular, medida según el grado de acortamiento telomérico, ha sido ya documentada en estados de deficiencia de VitD.<sup>15</sup>

Más que considerar a la deficiencia de VitD como un factor proinflamatorio, es probablemente la pérdida de un mecanismo de inmunorregulación lo que al final podría traducirse en un estado inflamatorio (Figura 1).

## Objetivos

Determinar la relación entre niveles deficientes e insuficientes de VitD y los niveles séricos de las citocinas IL 1- $\beta$  e IL 6 como marcadores de inflamación, en pacientes sanos, sin otros factores inflamatorios como obesidad, enfermedades crónicas o tabaquismo.

## Métodos

Se realizó un estudio de tipo observacional, diseño transversal y analítico. Se seleccionó una muestra de sujetos sa-

nos que acudieron voluntariamente a donar sangre al Banco Central de Sangre del Hospital de Especialidades, del Centro Médico Nacional Siglo XXI, del Instituto Mexicano del Seguro Social. Criterios de inclusión: Sujetos mayores de 18 años que cumplieran los requisitos para la donación de sangre —entre los que se incluyen signos vitales, biometría hemática y glucosa, urea y creatinina séricas dentro de parámetros normales—, y que aceptaron participar en el estudio. Criterios de exclusión: sujetos con diagnóstico previo de diabetes mellitus, hipertensión arterial, enfermedades autoinmunes, enfermedades granulomatosas, inflamatorias crónicas, cualquier enfermedad crónico-degenerativa, antecedente de o cáncer activo, demencia, infección en los últimos 15 días o índice de masa corporal < 18 o > 30. Se realizó consentimiento informado para la toma de muestra y realización de estudios y recolección de datos. Según el artículo 17 RLGS-MIS: investigación con riesgo mínimo.

A los sujetos incluidos se les midieron de forma inicial los niveles de VitD en un equipo LIAISON XL DiaSorin mediante inmunoensayo con quimioluminiscencia y separación magnética de micropartículas. El suero restante se almacenó a  $-80^{\circ}\text{C}$ . Posteriormente, se seleccionaron los pacientes con niveles de VitD < 30 ng/mL, y se les realizó determinación cuantitativa de IL-1 $\beta$  e IL-6. La determinación de IL-1 $\beta$  se realizó en un equipo IMMULITE SIEMENS por ensayo inmunométrico por quimioluminiscencia en dos sitios, en fase sólida. La determinación de IL-6 se realizó en un equipo IMMULITE SIEMENS mediante ensayo inmunométrico por quimioluminiscencia secuencial marcado por enzima, en fase sólida.

Se realizó el cálculo de tamaño de muestra para un error alfa de 5 % y un error beta de 20 %, con una relación expuestos a no expuestos de 9:1, tomando en cuenta una prevalencia de insuficiencia de VitD de 90 %. Se espera un porcentaje de no expuestos positivos de 5 % y de expuestos positivos de 70 %. Se obtuvo un total de 22, 27 y 43 pacientes por las fórmulas de Elsy, Fleiss y Fleiss con corrección de continuidad respectivamente, por lo que se seleccionó este último.

Se consideraron niveles de suficiencia de VitD  $\geq 30$  ng/mL, deficiencia < 30 ng/mL e insuficiencia < 20 ng/mL.<sup>1</sup> Para la IL-1 $\beta$  se consideran niveles normales  $\leq 5$  pg/mL, y para IL-6 < 3.4 pg/mL, acorde con los valores de corte del laboratorio.

Se dividió a los sujetos en tres grupos, según la medición de VitD: deficiencia, insuficiencia e insuficiencia grave (< 10 ng/mL). Se realizó estadística descriptiva para las variables cualitativas resumidas como frecuencia y porcentajes, para las variables cuantitativas se exploró tipo de distribución usando sesgo y curtosis, y comprobación con la prueba de hipótesis Kolmogorov-Smirnov. Las variables con libre distribución se presentaron como mediana y rango intercuartil, y las de distribución normal como media y desviación estándar. La diferencia entre muestras no relacionadas de distribución libre se calculó por Kruskal-Wallis, y de variables cualitativas de distribución normal por t Student. Se realizó

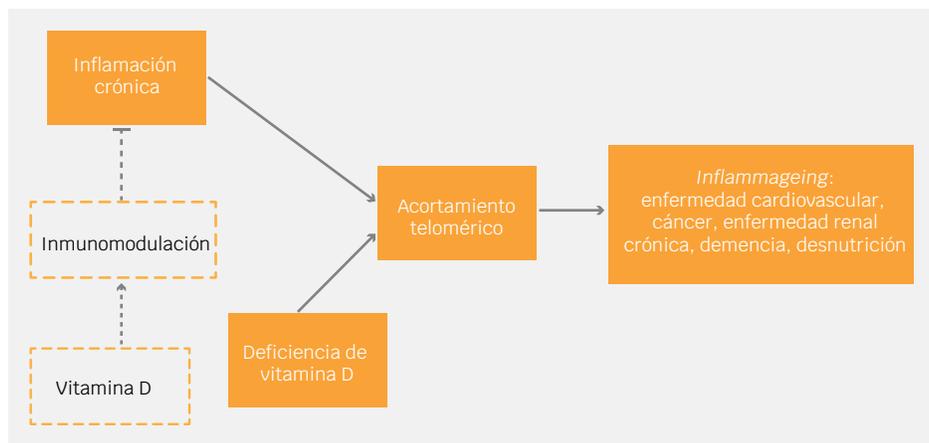


Figura 1. La inflamación crónica y la deficiencia de vitamina D inducen alteraciones similares, como acortamiento telomérico (líneas continuas). Más que por un efecto directo de la vitamina D sobre el ADN, es a través de la pérdida de la inmunomodulación, que se favorece un entorno inflamatorio con todas sus consecuencias (líneas discontinuas).

como medida exploratoria, correlación entre niveles de vitamina D e interleucinas, por medio de la prueba rho de Spearman para variables de libre distribución.

## Resultados

De los 43 pacientes tamizados, 41 (95.3 %) tuvieron niveles de VitD < 30 ng/mL. De estos, 46.3 % fueron mujeres y 53.7 % fueron hombres. La edad media fue de 36.49 años, el peso de 73.78 kg y la talla de 166 cm. El IMC promedio fue de 26.52 kg/m<sup>2</sup>; 70 % presentaba sobrepeso.

En cuanto a los niveles de VitD: 24.3 % de los sujetos tuvo niveles de 20 a 30 ng/mL, 65.8 % tuvo de 10 a 20 ng/mL, y 9.7 % de los pacientes tuvo < 10 ng/mL. Se encontró una mayor prevalencia de insuficiencia e insuficiencia grave entre mujeres, y no hubo diferencia entre los grupos con y sin sobrepeso (Cuadro 1).

De los 41 participantes, solo tres (7.4 %) tuvieron niveles > 5.0 pg/mL de IL-1 $\beta$ . Dos fueron mujeres y uno fue hombre, sus valores de VitD fueron 5.2, 11.3 y 13.5 ng/mL.

Interesantemente, 36/41 sujetos (87.8 %) tuvieron una determinación de IL-6 por encima del límite superior normal, con una mediana de 4.2; un rango intercuartilar de 1.8 y un valor máximo de 15.5 pg/mL.

Se realizó prueba de correlación entre los niveles de VitD y las interleucinas, en la cual no se encontró ninguna relación entre ellas: con IL-1 $\beta$  presentó una  $r$  -0.004, y para IL-6 la  $r$  fue de -0.047.

Se categorizó a los niveles de VitD en deficiente e insuficiente, y en niveles normales y elevados de las IL, para correr un subanálisis de correlación de dos variables con la prueba de Phi, sin encontrar diferencia entre los niveles de deficiencia e insuficiencia.

## Discusión

La relación entre deficiencia/insuficiencia de VitD en pacientes aparentemente sanos, y la elevación de marcadores inflamatorios fue documentado por Elizondo-Montemayor

en población mexicana, al encontrar en un grupo de 23 pacientes, una estrecha asociación entre deficiencia de VitD e incremento en los niveles del factor de necrosis tumoral alfa.<sup>5</sup> En este estudio, en el que se incluyeron sujetos con obesidad y tabaquismo, no se encontró correlación con IL-6.

A pesar de que nosotros excluimos estos factores y de que más de 80 % de nuestra muestra tuvo niveles de IL-6 por encima del rango de referencia, no encontramos que existiera correlación entre los niveles de vitamina D y estas interleucinas.

Como fortaleza de este estudio, encontramos que se excluyeron participantes con causas evidentes de inflamación al seleccionar sujetos que se consideraron sanos, y con signos vitales, BH, glucosa, urea y creatinina séricas dentro de parámetros normales. Sin embargo, sabemos que algunos otros factores, como la actividad física,<sup>16</sup> el tipo de dieta<sup>17</sup> y la exposición a toxinas ambientales,<sup>18</sup> tienen una estrecha correlación con el sistema inmunológico, variables que no fueron estudiadas en el estudio y constituyen su principal limitación al no poder realizar un análisis multivariado entre estas, la variable estudiada y la IL-6, para explicar la causa de la elevación de este marcador en un porcentaje tan alto de la población estudiada.

Por otro lado, llama la atención que dentro de las muestras tomadas en una población de las características antes mencionadas exista una prevalencia estimada tan alta de insuficiencia y deficiencia de VitD. Independientemente de no haber encontrado correlación con el perfil bioquímico inflamatorio en este grupo de pacientes, los efectos de esta hormona sobre la salud ósea y la homeostasis calcio-fósforo son claros, por lo que en opinión de los autores vale la pena considerar realizar un tamizaje, aún en población sana, para iniciar suplementación de ser necesario.

## Conclusiones

En pacientes sanos, con deficiencia o insuficiencia de vitamina D no existe correlación entre los niveles de esta sustancia y los de IL-1 $\beta$  e IL-6. En esta población, la prevalencia

**Cuadro 1.** Niveles de Vitamina D versus características basales de la población

Vitamina D	Suficiencia (n = 2)		Deficiencia (n = 10)		Insuficiencia (n = 27)		Insuficiencia grave (n = 4)		p
	Mediana (RIC)		Mediana (RIC)		Mediana (RIC)		Mediana (RIC)		
Edad	32 (26-38)		36 (31-45)		36 (27-43)		39 (23-47)		0.940*
Peso	81.5 (81-82)		74 (71-88)		75 (65-80)		71 (61-72)		0.219*
Talla	1.76 (1.70-1.83)		1.70 (1.69-1.75)		1.65 (1.60-1.72)		1.57 (1.55-1.59)		0.005*
	n	%	n	%	n	%	n	%	
Sexo									
Mujer	1	50	1	10	14	51.9	4	100	0.002**
Hombre	1	50	9	90	13	48.1	0	0	
IMC									
< 25	1	50	4	44	7	26	1	25	0.358**
> 25	1	50	5	56	20	74	3	75	

\*Valores de p obtenidos por prueba Kruskal-Wallis; \*\*Chi cuadrada de tendencia lineal; RIC = rango intercuartilar.

encontrada de deficiencia de vitamina D es mayor a 95 %, más alta que la reportada previamente en nuestro país.<sup>3,4</sup>

### Conflicto de interés

Los autores declaran no tener conflicto de intereses alguno.

### Financiamiento

Los autores no recibieron patrocinio para realizar este artículo.

### Responsabilidades éticas

El presente estudio cumple con los principios básicos de investigación en humanos, de acuerdo con la Organización

Mundial de la Salud y al Reglamento Nacional General de Salud en Materia de Investigación para la salud, y con la declaración de Helsinki de 1975, enmendado en 1989. De acuerdo con la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud, se considera un estudio de investigación con riesgo mínimo. Fue aprobado por el Comité Local de Investigación en Salud.

### Agradecimiento

Al personal del Banco Central de Sangre y del Laboratorio Clínico del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI.

## Referencias

- Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med.* 2007;357(3):266-281. DOI: 10.1056/NEJMra070553
- Roth DE, Abrams SA, Aloia J, Bergeron G, Bourassa MG, Brown KH, et al. Global prevalence and disease burden of vitamin D deficiency: a roadmap for action in low- and middle-income countries. *Ann N Y Acad Sci.* 2018;1430(1):44-79. DOI: 10.1111/nyas.13968
- Flores M, Sánchez-Romero LM, Macías N, Lozada A, Díaz E, Barquera S. Concentraciones séricas de vitamina D en niños, adolescentes y adultos mexicanos. Resultados de la ENSANUT 2006. México: Instituto Nacional de Salud Pública; 2011.
- Clark P, Vivanco-Muñoz N, Talavera Piña J, Rivas-Ruiz R, Huitrón G, Chico-Barba G, et al. High prevalence of hypovitaminosis D in Mexicans aged 14 years and older and its correlation with parathyroid hormone. *Arch Osteoporos.* 2015;10:225. DOI: 10.1007/s11657-015-0225-4
- Elizondo-Montemayor L, Castillo E, Rodríguez-López C, Villarreal-Calderon JR, Gómez-Carmona M, Tenorio-Martínez S, et al. Seasonal variation in vitamin D in association with age, inflammatory cytokines, anthropometric parameters, and lifestyle factors in older adults. *Mediators Inflamm.* 2017;2017:5719461. DOI: 10.1155/2017/5719461
- Williams CJB. On the use and administration of cod-liver oil in pulmonary consumption. *Lond J Med.* 1849;1(1):1-18. Disponible en:

[https://www.jstor.org/stable/25493680?seq=2#metadata\\_info\\_tab\\_contents](https://www.jstor.org/stable/25493680?seq=2#metadata_info_tab_contents)

7. Rook GAW, Steele J, Fraher L, Barker S, Karmall R, O'Riordan J, et al. Vitamin D3, gamma interferon, and control of proliferation of *Mycobacterium tuberculosis* by human monocytes. *Immunology*. 1986;57(1):159-163. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1453883/>
8. DeLuca HF. Overview of general physiologic features and functions of vitamin D. *Am J Clin Nutr*. 2004;80(6 Suppl):1689S-1896S. DOI: 10.1093/ajcn/80.6.1689S.
9. Kamen DL, Tangpricha V. Vitamin D and molecular actions on the immune system: modulation of innate and autoimmunity. *J Mol Med (Berl)*. 2015;88(5):441-450. DOI: 10.1007/s00109-010-0590-9.
10. Wang TT, Nestel FP, Bourdeau V, Nagai Y, Wang Q, Liao J, et al. Cutting edge: 1, 25-dihydroxyvitamin D3 is a direct inducer of antimicrobial peptide gene expression. *J Immunol*. 2004;173(5):2909-2912. DOI: 10.4049/jimmunol.173.5.2909
11. Franceschi C, Campisi J. Chronic inflammation (inflammaging) and its potential contribution to age-associated diseases. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2014;69(s1):S4-S9. DOI: 10.1093/gerona/glu057
12. Ridker PM, Hennekens CH, Buring JE, Nader R. C-reactive protein and other markers of inflammation in the prediction of cardiovascular disease in women. *N Engl J Med*. 2000;342(12):836-843. DOI: 10.1056/NEJM200003233421202
13. Ferrucci L., Fabbri E. Inflammaging: chronic inflammation in ageing, cardiovascular disease, and frailty. *Nat Rev Cardiol*. 2018;15(9):505-522. DOI: 10.1038/s41569-018-0064-2.
14. Franceschi C, Garagnani P, Parini P, Ciuliani C, Santoro A. Inflammaging: a new immune-metabolic viewpoint for age-related diseases. *Nat Rev Endocrinol*. 2018;14(10):576-590. DOI: 10.1038/s41574-018-0059-4
15. Richards JB, Valdes AM, Gardner JP, Paximadas D, Kimura M, Nessa A, et al. Higher serum vitamin D concentrations are associated with longer leukocyte telomere length in women. *Am J Clin Nutr*. 2007;86(5):1420-1425. DOI: 10.1093/ajcn/86.5.1420
16. Fedewa MV, Hathaway ED, Ward-Ritacco CL. Effect of exercise training on C reactive protein: a systematic review and meta-analysis of randomized and non-randomised controlled trials. *Br J Sports Med*. 2017;21(8):670-676. DOI: 10.1136/bjsports-2016-095999
17. Christ A, Lauterbach M, Latz E. Western diet and the immune system: an inflammatory connection. *Immunity*. 2019;51(5):794-811. DOI: 10.1016/j.immuni.2019.09.020
18. Thompson PA, Khatami M, Baglioni CJ, Sun J, Harris S, Moon EY, et al. Environmental immune disruptors, inflammation and cancer risk. *Carcinogenesis*. 2015;36(Suppl 1):S232-S253. DOI: 10.1093/carcin/bgv038

#### ORCID

Luis Fernando Zavala-Jonguitud, 0000-0002-6405-7810; Juan Carlos Anda, 0000-0003-0290-2078;

Miguel Guillermo Flores-Padilla, 0000-0003-0697-620X; Carla Pérez, 0000-0003-0956-2096; José Daniel Juárez-Villa, 0000-0002-6462-8935