

Vitamina D: A qui, quan i com

GRUP DE TREBALL EN OSTEOPOROSI DE LA CAMFiC



Eduard Mellanby



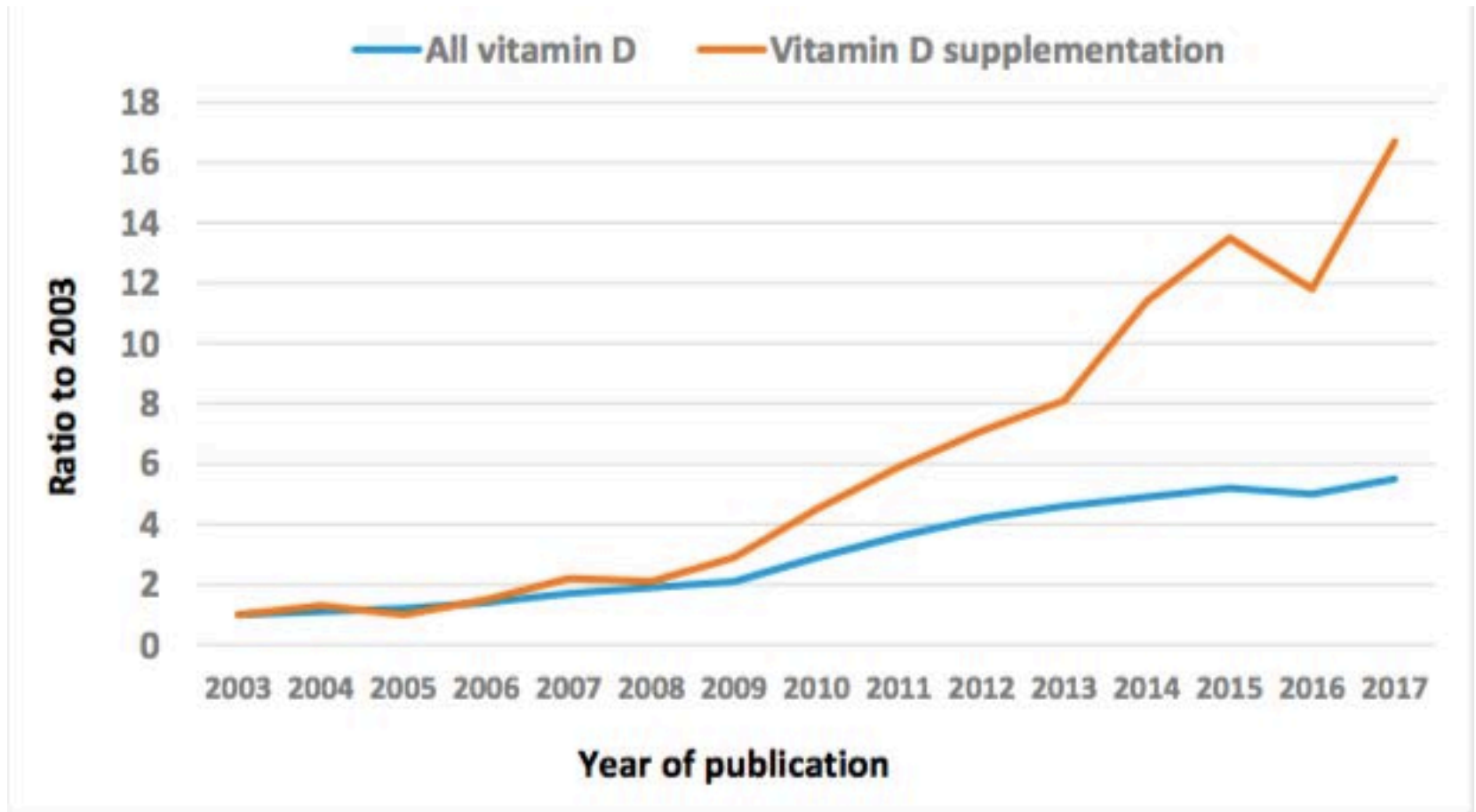
Elmer V Mc Collum

XVIII Jornada
d'Actualització
Terapèutica

Guió

- Vitamina o Hormona?
- Vitamina D: metabolisme i funcions.
- Evidències: Efectes ossis.
- Evidències: Efectes extra-ossis.
- Com es determinen els valors.
- Requeriments i dosis màximes.
- Poblacions d'especial risc.
- A qui i quan determinar valors de 25(OH)D?
- Com suplementar?
- Conclusions

Interès creixent en publicacions de suplementació



Una mica d'història



REVIEW

History of the discovery of vitamin D and its active metabolites

Hector F DeLuca



1600- 1a descripció del raquitisme per **Whistler i Glisson**



1918- **Sir Edward Mellanby** troba una relació dietètica entre el Raquitisme a Escòcia i la dieta, vinculant oli de fetge de bacallà a gossos amb dieta similar (vitamina soluble en greix)

8 April 1884 - 30 January 1955

REVIEW

History of the discovery of vitamin D and its active metabolites

Hector F DeLuca



March 3, 1879 - November 15, 1967

1918. **Elmer V. McCollum** aconseguí destruir per a oxigenació aquesta substància descoberta (vitamina A) i veu que alguns dels seus efectes desapareixen però continua sent efectiva al raquitisme.

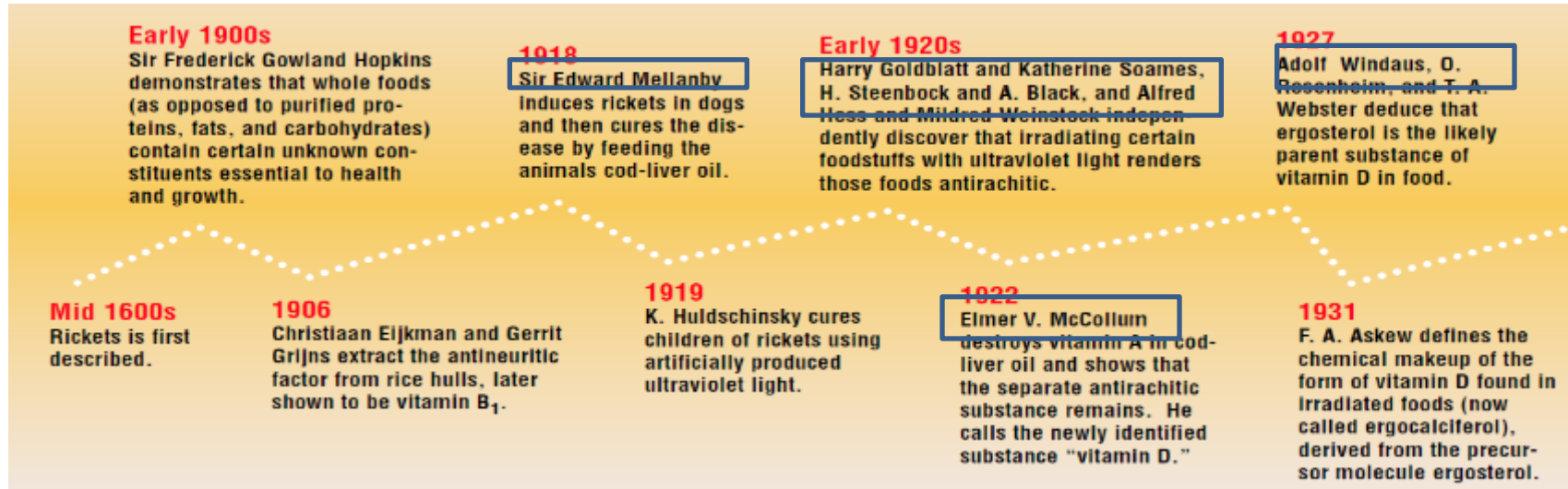
Concloent correctament que el factor que cura el raquitisme és una vitamina, que anomenà vitamina D.

1923 **Goldblatt** i **K. Soames** van demostrar que l'exposició a la llum solar o la llum UV produeix una substància amb propietats similars.

REVIEW

History of the discovery of vitamin D and its active metabolites

Hector F DeLuca



En 1927, 7-dehidrocolesterol es va aïllar per **Adolf Windaus et al.** i la vitamina D₃ va ser identificada al 1937 formada a la pell com a resultat de la irradiació UV de 7-dehidrocolesterol.

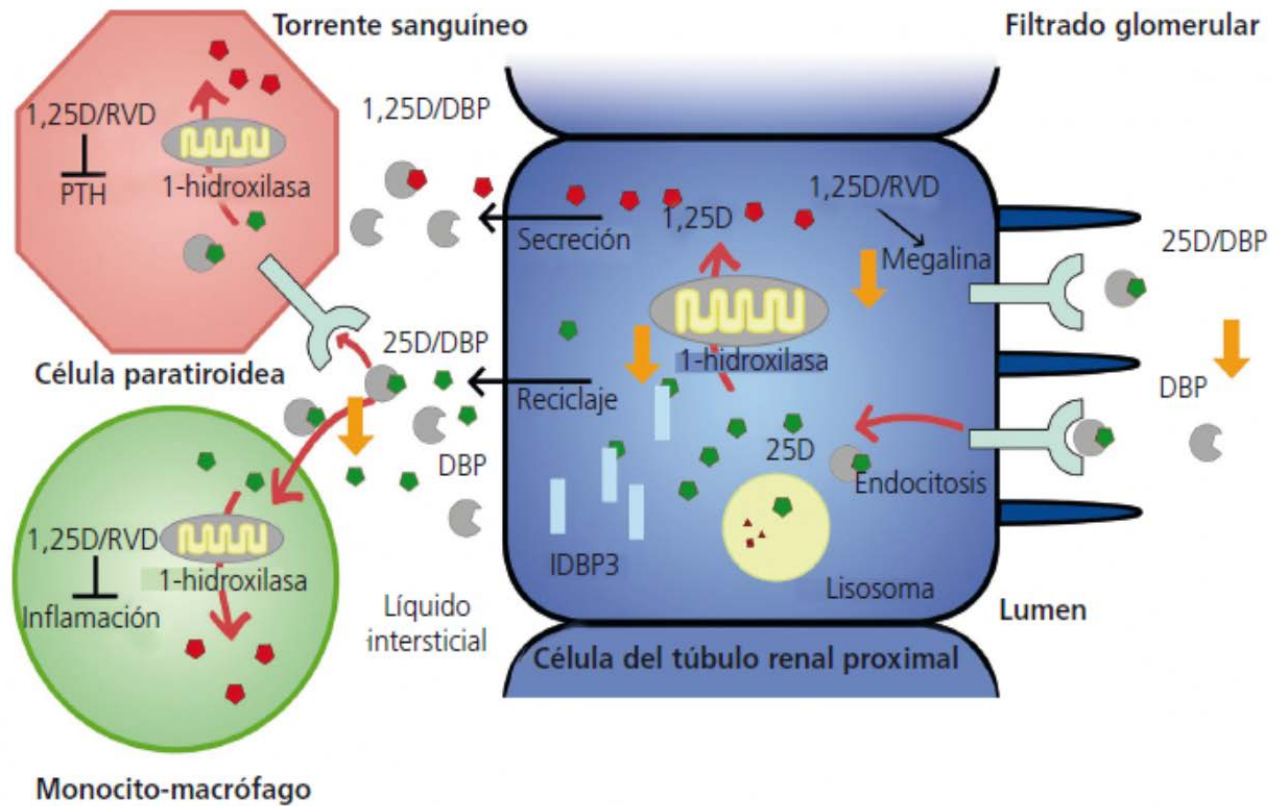
Això llavors va plantejar la qüestió de si la vitamina D és una veritable vitamina o si es produeix normalment a la pell i no es troba en aliments naturals.

Public Domain,
<https://commons.wikimedia.org/w/index.php?curid=563932>

Vitamina D o Hormona

- Majoritàriament és elaborada pel propi organisme sense que intervinguin aliments.
- A través de la dieta només ingerim **10-20%** de tota la que necessitem.
- Actua como una **hormona** al ser capaç d'activar i/o reprimir diferents gens (fins 200) que poden explicar els efectes pleiotròpics d'aquesta hormona.

Metabolismo



FONT PRINCIPAL

7-DEHIDROCOLESTEROL

PELL

RADIACIO UV-B

PROCES TERMOSENSIBLE

VITAMINA D3
(COLECALCIFEROL)

25- HIDROXILASA

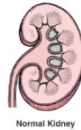
HIGADO

25 (OH) VIT D
(CALCIDIOL)

1 ALFA HIDROXILASA

RIÑON

1-25 (OH) 2 VIT D
(CALCITRIOL)



FONTS SECUNDÀRIES



DIETA

Vit D2 (ERGOCALCIFEROL) VEGETALS, SUPLEMENTS

Vit D3 (COLECALCIFEROL) PEIX BLAU I CARN

AUGMENT REABSORCIÓ DE CALCI I FÓSFOR RENAL
ESTIMULA OSTEOLAST
AUGMENTA ABSORCIÓ INTESTINAL DE CALCI I FÓSFOR

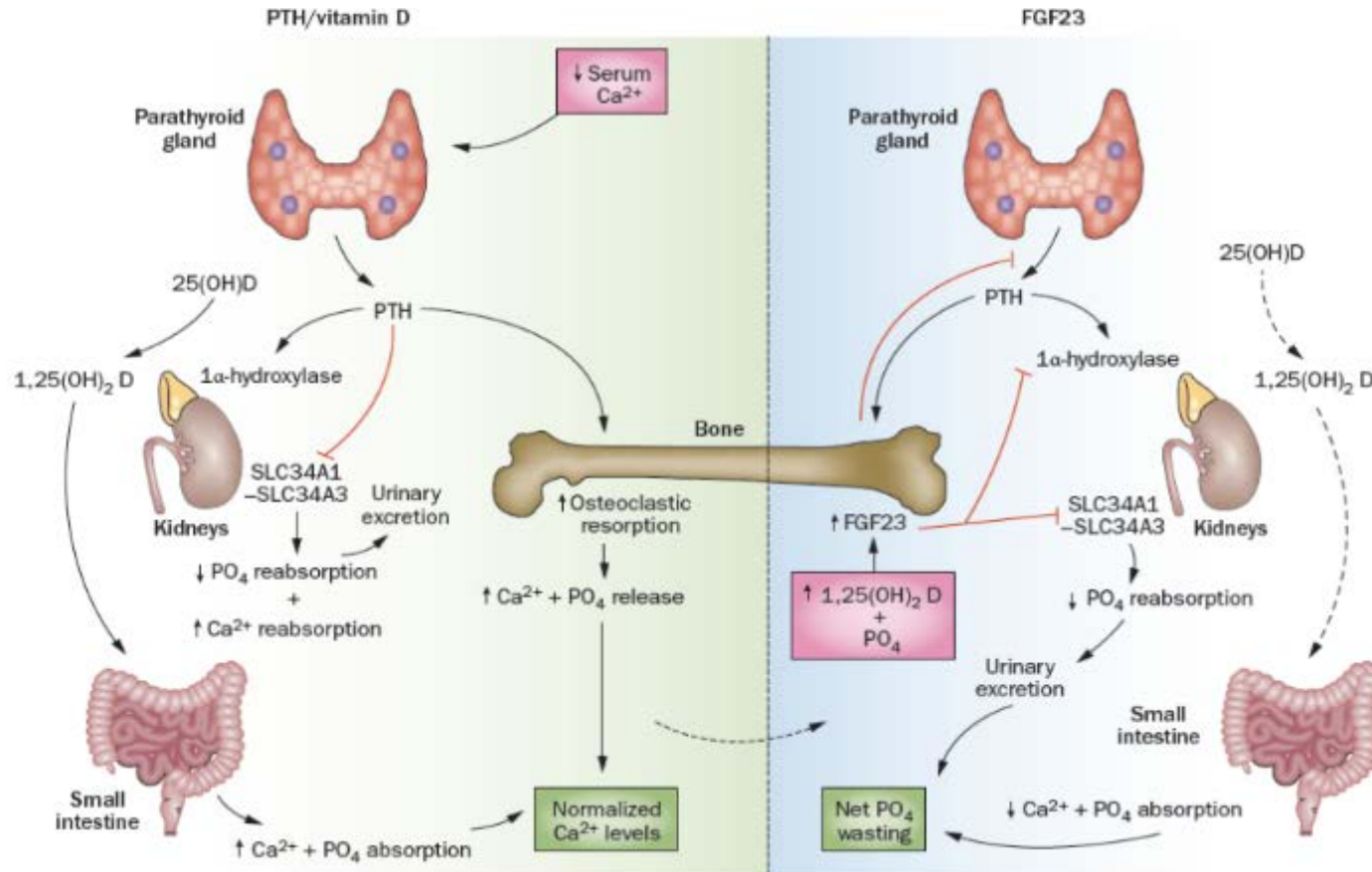
Emmagatzematge, transport, difusió i eliminació

- Emmagatzematge: **teixit adipós** (colecalfiferol i ergocalciferol) i **muscular** (calcidiol)
- Transport: **unida a 2 proteïnes** plasmàtiques: una globulina (DBP) i l'albumina
- La principal forma circulant de la vitamina D es la **25-(OH)D lligada a proteïnes**.
 - La seva concentració és indicador de l'estatus de vitamina D
 - Dolent biomarcador. No és activa. Mínima afinitat pel VDR.
 - Gran afinitat per la DBP. La seva concentració varia amb les estacions, el tipus de dieta i altres patologies i fàrmacs
- **El calcitriol**: la forma activa. Gran afinitat pel VDR. Menor afinitat per la DBP de la que s'allibera més fàcilment.
- **Eliminació fecal** a través de la bilis i per la **orina** amb 1-24-25D o àcid calcitroïc.

Efectes ossis

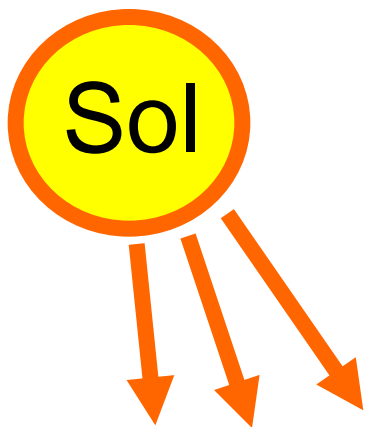


Vitamina D i Os



- Estimula l'absorció intestinal de calci i fofat
 - Sense vitamina D només el 10-15% del calci ingerit s'absorbeix
- Homeòstasi extracel·lular de calci junt a la PTH
- Afavoreix la mineralització òssia
- Augmenta la reabsorció renal de calci i fofat

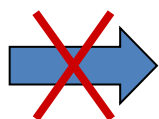
Afectació os amb l'edat i relació amb vitamina D



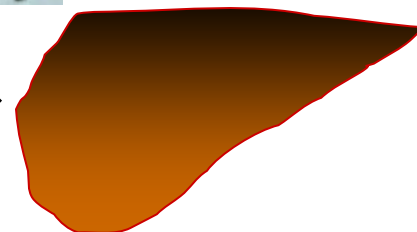
Menor síntesi cutània



Pell
(7-dehidrocolesterol)

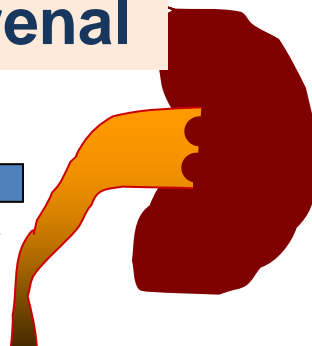
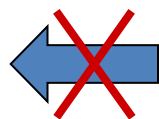


Vitamina D3
(colecalfiferol)



Menor síntesi renal

1,25(OH)Vitamina D3
(calcitriol)



25(OH)Vitamina D3
(calcidiol)



Resistència intestinal a calcitriol

Vitamina D i os: expressió clínica

- Deficiència severa: Raquitisme i osteomalàcia
- Hipovitaminosi D: fragilitat òssia



Osteomalàcia

- Malaltia del metabolisme ossi que consisteix en **dèficit de mineralització de l'os**.
Acumulació d'osteòide no mineralitzat i disminueix la resistència.
- Clínicament: **dolor ossi** localitzat o generalitzat, **debilitat muscular** i **fractures** característiques en ossos llargs o vèrtebres.
- Important **diagnòstic diferencial** amb osteoporosi, M de Paget o de vegades amb metàstasis òssies



Nivells de 25(OH) vitamina D sèrica i efectes ossis

	25 (OH) vitamina D	Impacte en os
Vitamina D deficiència	< 25 nmol /L (10ng/mL)	Defecte mineralització*
Vitamina D insuficiència	< 50 nmol/L (20 ng/mL)	Augmenta remodelat i/o PTH**
Vitamina D suficiència	50-75 nmol /L	Efecte neutre. Objectiu
	>75nmol/L (30ng/mL)	En gent gran amb caigudes freqüents
Upper limit	125 nmol /L (>50ng/mL)	Possibles EA

*Deficiència severa Raquitisme i Osteomalàcia
Hipovitaminosi D: fragilitat òssia**

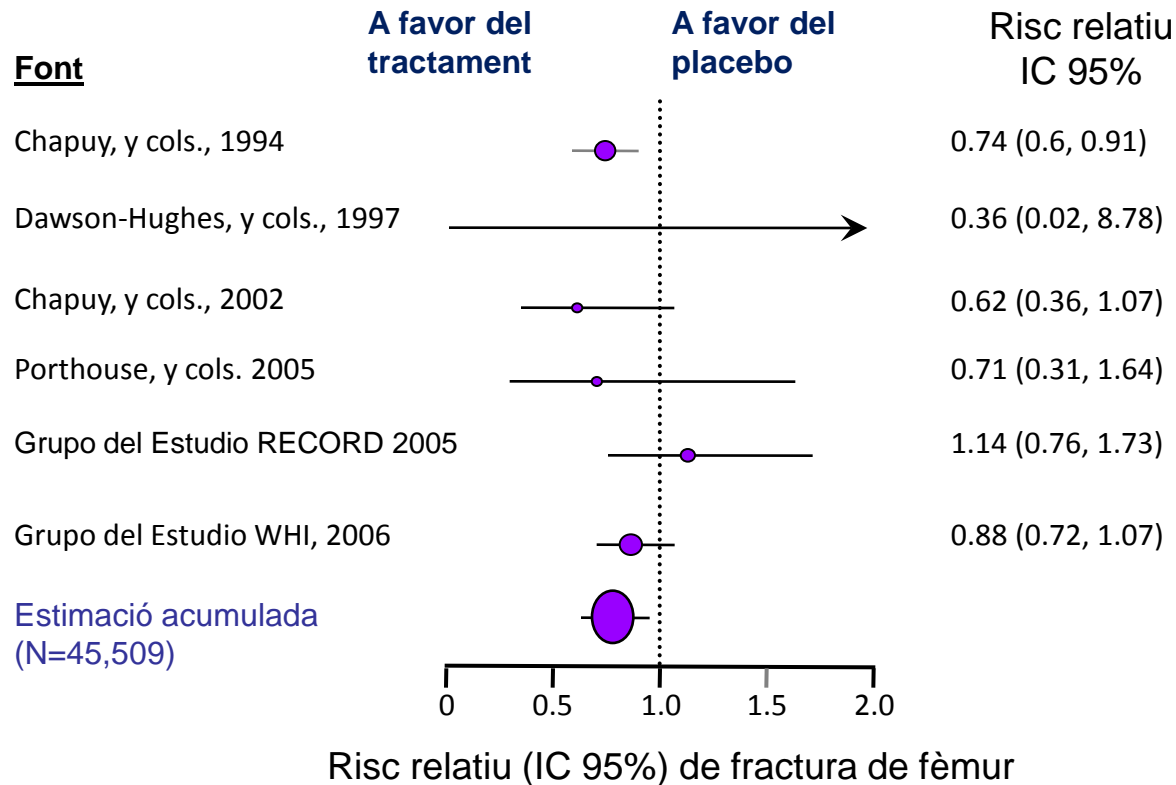
Es recomanen nivells de 25(OH) de 50 nmol /L i els inferiors suplementar a dosi de 800-1000U/dia

Què més sabem

- Estudis observacionals BF **amb** Ca+vD, reducció de noves FX superior que només BF sols.
- Estudio WHI: THS **amb** Ca+vD , efecte antifx superior que només THS (HR:0,59).
- Important **corregir vitamina D** per evitar hipocalcèmia quan tractem amb AR.
- Dèficit de vitamina D **predictor** de mala resposta a tractament anti-OP

El risc de fractura de maluc es va reduir amb la combinació de vitamina D i calci

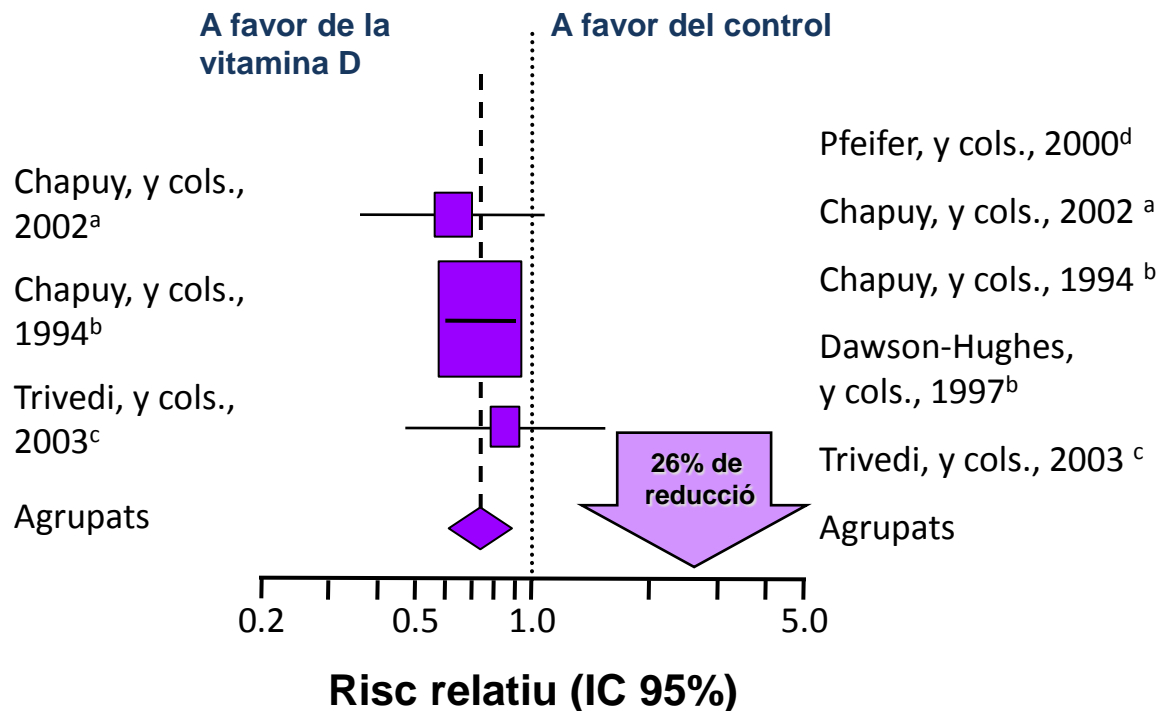
Vitamina D més calci vs. placebo



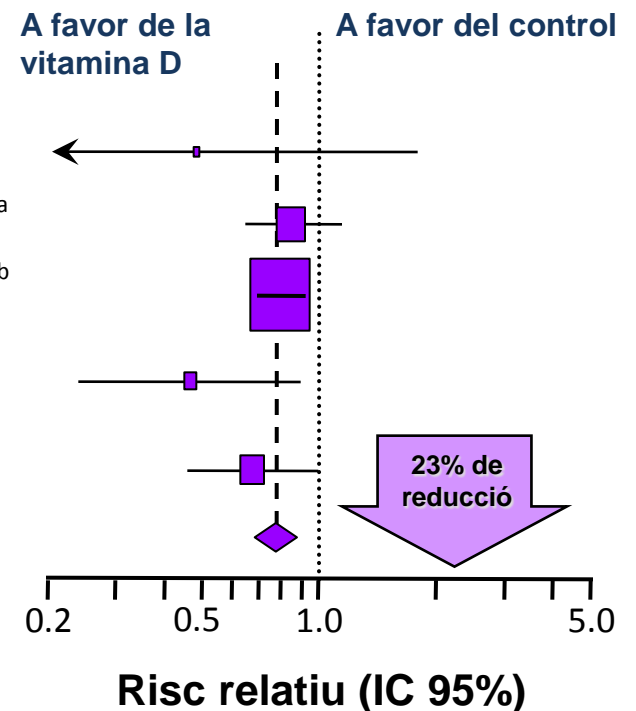
Reducció de risc = 0.82 (0.71, 0.94; P=0.0005)

La dosi de 700 a 800 UI diàries de vitamina D va reduir el risc de fractures

Fractura de maluc



Fractura no vertebral



^a24 meses; ^b36 meses; ^c60 meses; ^d12 meses

119-Adaptado de Bischoff-Ferrari HA, y cols. JAMA. 2005; 293:2257-2264.

Reducció risc de fractures

“Patient level pooled analysis of 68,500 patients from seven major vitamin D fracture trials in US and Europe”.The DIPART Group.

Vitamina D i calci redueixen el risc global de fractura i probablement també el de fractura de maluc i vertebral clínica, independentment del gènere i l’antecedent de fractura

Fx. Maluc reducció significativa fins i tot amb dosis baixes de vitamina D (10 microgr) si s’aporta calci

Reducció del risc del 16%

NNT	Sense Fx prèvia	Amb Fx prèvia
Qualsevol Fx	200	82
Fx maluc	548	255

Calcium plus vitamin D supplementation and risk of fractures: an updated meta-analysis from the National Osteoporosis Foundation

C. M. Weaver¹ · D. D. Alexander² · C. J. Boushey³ · B. Dawson-Hughes⁴ · J. M. Lappe^{5,6} · M. S. LeBoff⁷ · S. Liu⁸ · A. C. Looker⁹ · T. C. Wallace^{10,11} · D. D. Wang¹²

- Revisió 2011-2015
- Analitzen fractures totals i fractures de maluc
- Al final inclouen 8 estudis amb 30.970 pacients (195 Fx maluc i 2231 frx totals)
- Reducció Risc de Fx totals **15%** (0,85 (IC95% 0,73-0,98)
- Reducció risc de Fx maluc **30%** (0,70 (0,56-0,87)
- Conclusió: Els resultats reforcen l'ús de Ca+vD com a intervenció per a disminuir el risc de fractures en població institucionalitzada i també a la comunitat.

Vitamin D With or Without Calcium Supplementation for Prevention of Cancer and Fractures: An Updated Meta-analysis for the U.S. Preventive Services Task Force

Mei Chung, PhD, MPH; Jounghee Lee, PhD; Teruhiko Terasawa, MD, PhD; Joseph Lau, MD; and Thomas A. Trikalinos, MD, PhD

- Metanàlisi 19RCT (16 Fx i 3 càncer) i 28 observacionals de càncer
- Càncer controvertida. Si en CCR 6%; pròstata i mama no relació dosi dependent
- Fx RR : 0,88 (0,78-0,99):
 - **Institucionalitzada 0,71 (0,57-0,89)**
 - Comunitat 0,89 (0,76-1,04)
- Conclusió: Els suplementes de calci i vitamina D redueixen el risc de fractura (més en institucionalitzats que en la comunitat). No evidència suficient per recomanar per prevenció de càncer.

Original Article |  Free Access

Risk factors for prediction of inadequate response to antiresorptives

Estudi multicèntric 12 hospitals d'Espanya inclouen 179 dones PM amb OP en tractament amb AR i analitzen factors predictors de resposta inadequada.

- La fractura prèvia i
 - Concentracions baixes de 25 (OH)D (< 20ng/ML)
- augmentaven de manera significativa el risc de resposta inadequada (**fractura incident**)

Vitamina D i caigudes

- 30% de las personas >65 anys i el 50% >80 anys cauen un cop a l'any.
- Las caigudes són la primera causa de fractura de maluc.
- Podem reduir la incidència de caigudes amb vitamina D?
 - Efecte de la vitamina D sobre el **múscul** i també sobre el **sistema nerviós**
 - La vitamina D exerceix un efecte sobre la resistència muscular per l'acció sobre els receptors específics del múscul.
 - El dèficit de vitamina D s'associa a atrofia de les fibres tipus II.

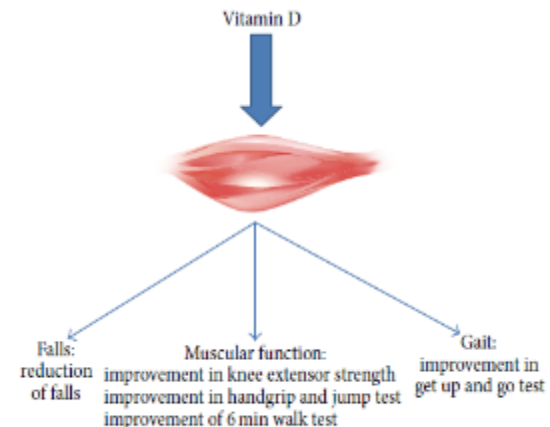
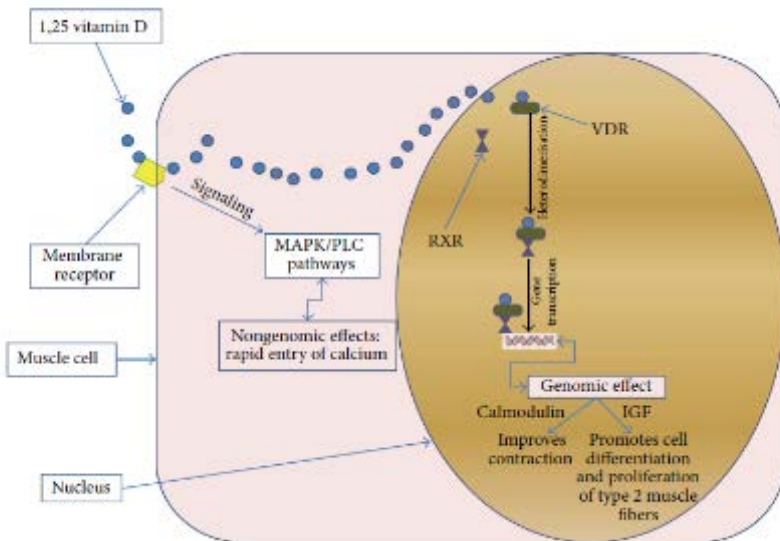


FIGURE 2: Clinical effects of vitamin D on muscles gait and falls.

Fall prevention with supplemental and active forms of vitamin D: a meta-analysis of randomised controlled trials

- **Objectiu:** Avaluar l'eficàcia de suplementes de vitamina D amb o sense calci en la prevenció de caigudes en gent gran.
- **Resultats :** 8 ECA (n=2426) de suplementes de vitamina D. Molta heterogeneïtat entre els estudis pel que fa a la dosi(700-1000 IU/día v 200-600 IU/dia; P=0.02) i concentracions assolides de (25(OH)D : <60 nmol/l v 60 nmol/l; P=0.005).
- Les dosis altes de suplementes de vitamina D **VAN REDUIR EL RISC DE CAIGUDES EN UN 19%** (pooled (RR) 0.81, 95% CI 0.71 to 0.92; n=1921, 7 estudio), I si assolien 25(OH)D de 60 nmol/l o més la reducció era del **23%** (pooled RR 0.77, 95% CI 0.65 to 0.90).
- Les caigudes **no es van reduir** quan la dosi de suplementes eren **baixes** (pooled RR 1.10, 95% CI 0.89 - 1.35; n=505 2 estudis)

High dose vitamin D

Relative risk (95% CI)

Prince et al^{w3}

Broe et al^{w1}

Flicker et al^{w4}

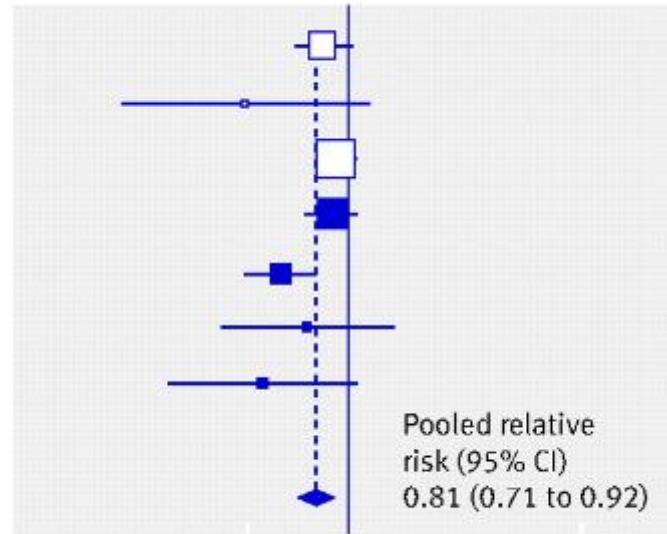
Bischoff-Ferrari et al^{w2}

Pfeifer et al^{w5}

Bischoff et al^{w6}

Pfeifer et al^{w7}

Combined



Low dose vitamin D

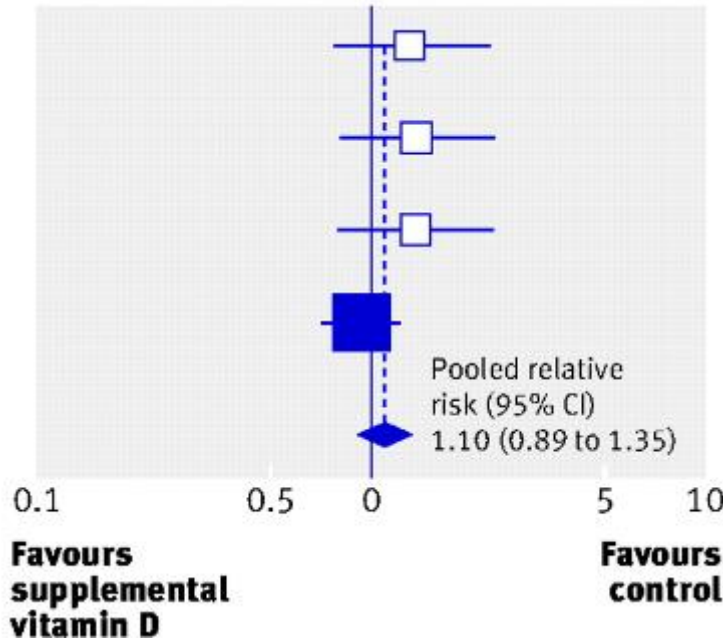
Broe et al^{w1}
(200 IU D₂/day)

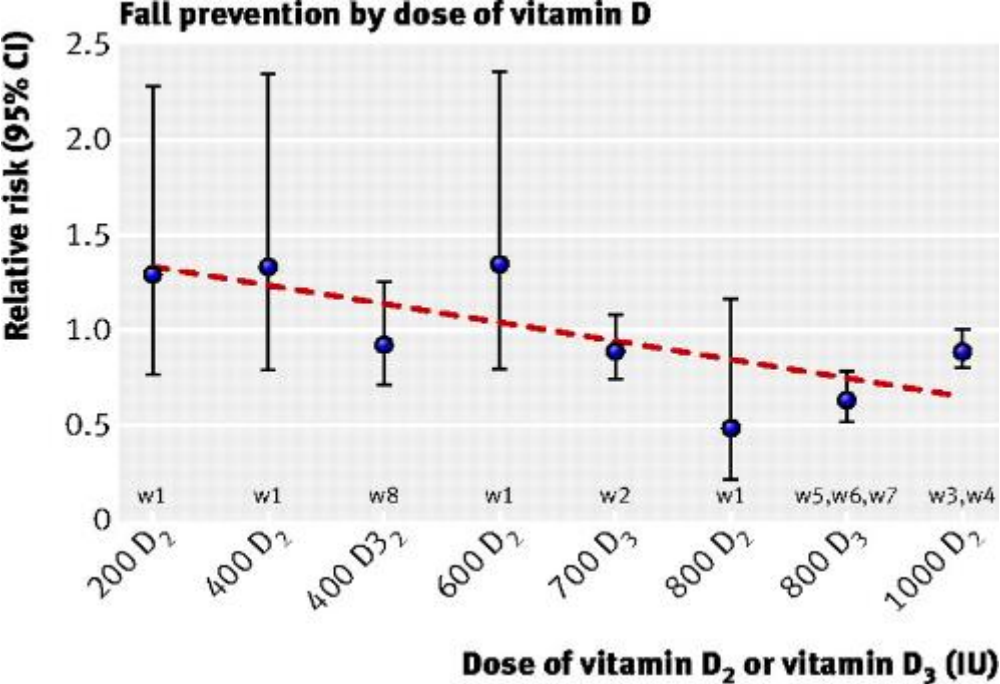
Broe et al^{w1}
(400 IU D₂/day)

Broe et al^{w1}
(600 IU D₂/day)

Graafmans et al^{w8}

Combined

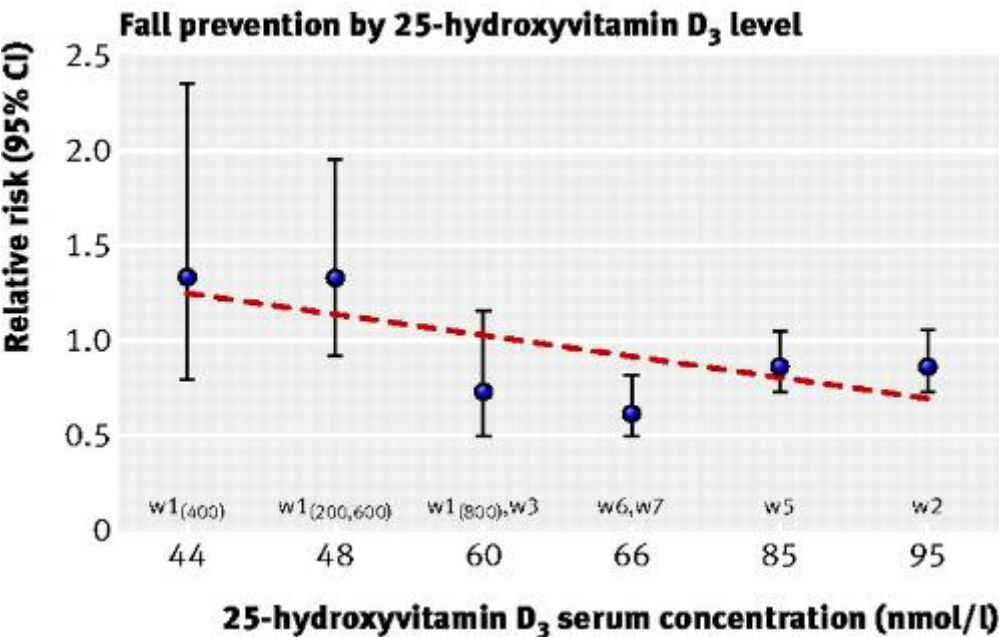




Reducció del Risc de caigudes

Conclusions:

Suplement de vitamina D a dosi de 700-1000 IU per dia **redueixen el risc de caigudes** en gent gran en un 19%



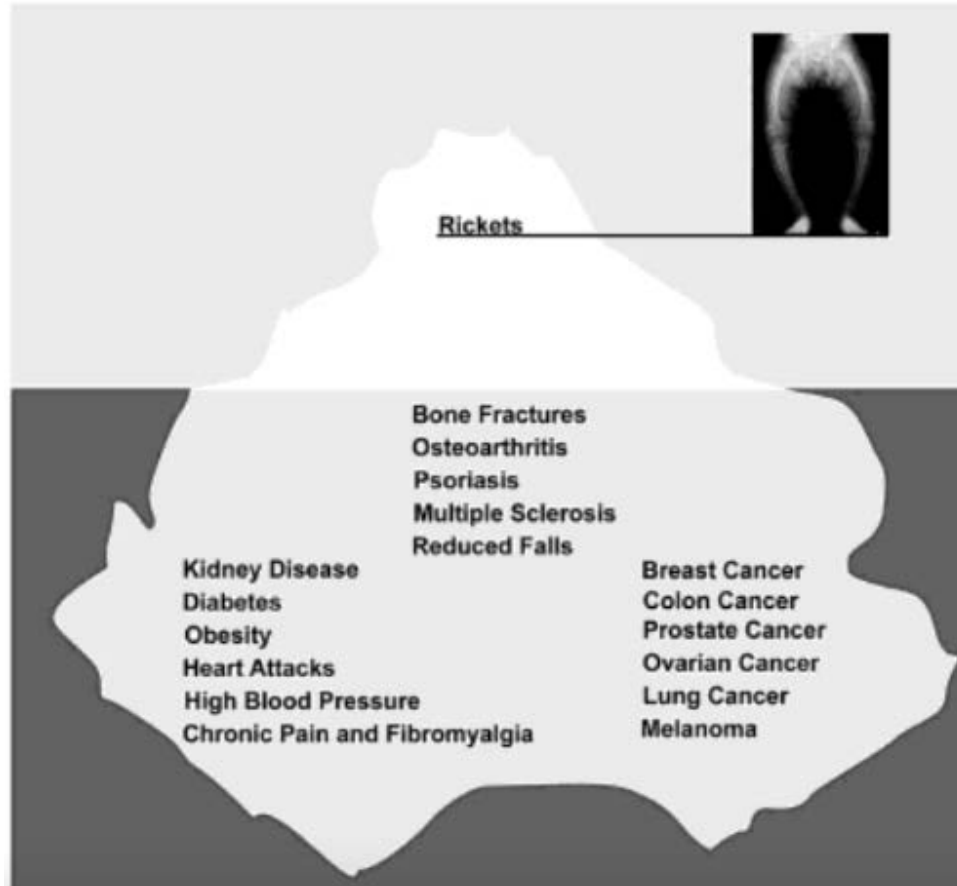
Quan les dosi son inferiors o les concentracions de 25OH vitamina D assolides son inferiors a 60 nmol/L no es pot garantir la reducció

Bischoff-Ferrari, H A et al. BMJ 2009;339:b3692

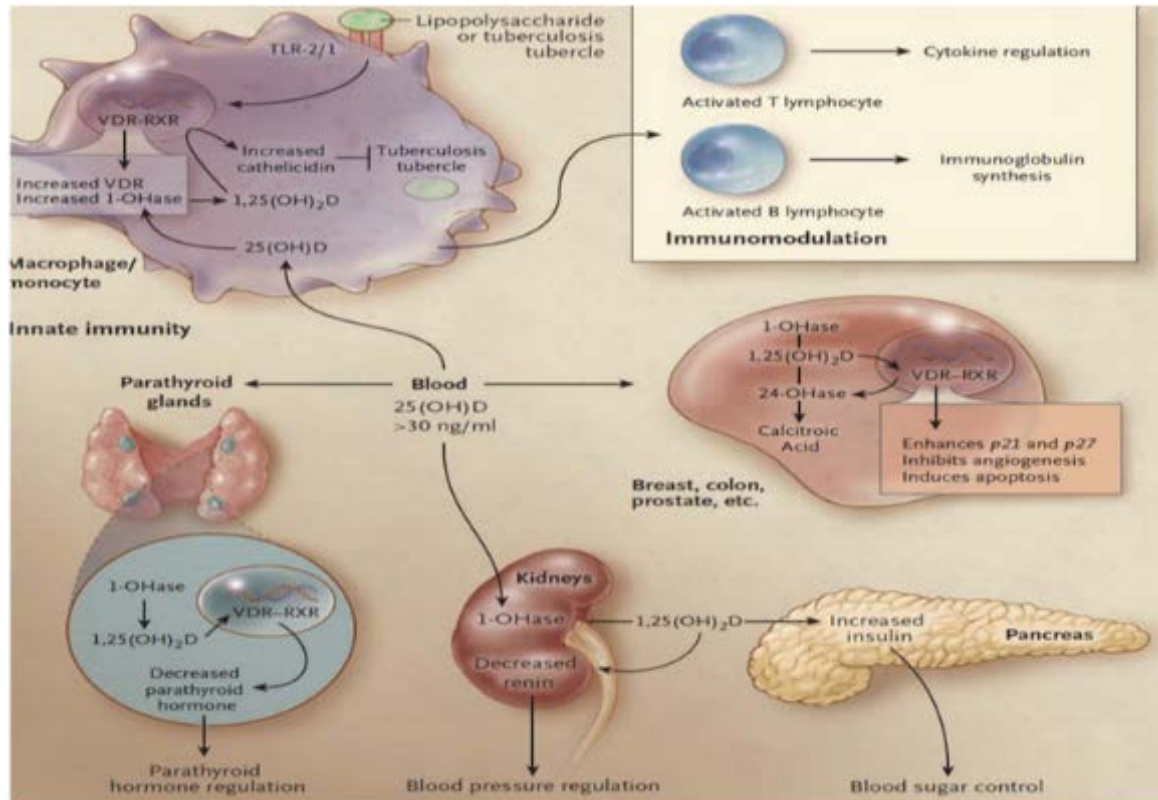


Efectes extra-ossis

Conditions Associated with Vitamin D Deficiency



Efectes extra-ossis



RECEPTORS DE VITAMINA D: Adipós, budell, hipòfisi, suprarrenal, ronyo, placenta, os, fetge(fetal),pròstata, medul·la òssia, Pulmó, retina, encèfal, músc. cardíac, pell, mama, estómac, cél. canceroses, músc. Llis, testicle, cartílag, osteoblasts, timus, colon, ovari, tiroides músc. estriat, úter, epidídim, paratiroides, fol·licle pilós

Efectes pleiotròpics de la vitamina D

Regulació del sistema immunològic:

- Immunitat innata i adaptativa
- Immunoregulació

Regulació del creixement cel·lular

- Inhibició proliferació
- Inducció de diferenciació cel·lular
- Inhibició de angiogènesi
- Augment d'apoptosi

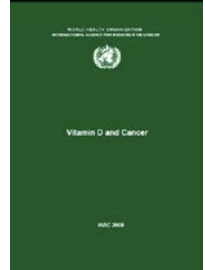
Regulació de la secreció i acció hormonal

- Augmenta producció d'insulina en cel β
- Augmenta sensibilitat a la insulina
- Inhibeix producció de renina a nivell renal
- Inhibeix secreció de PTH

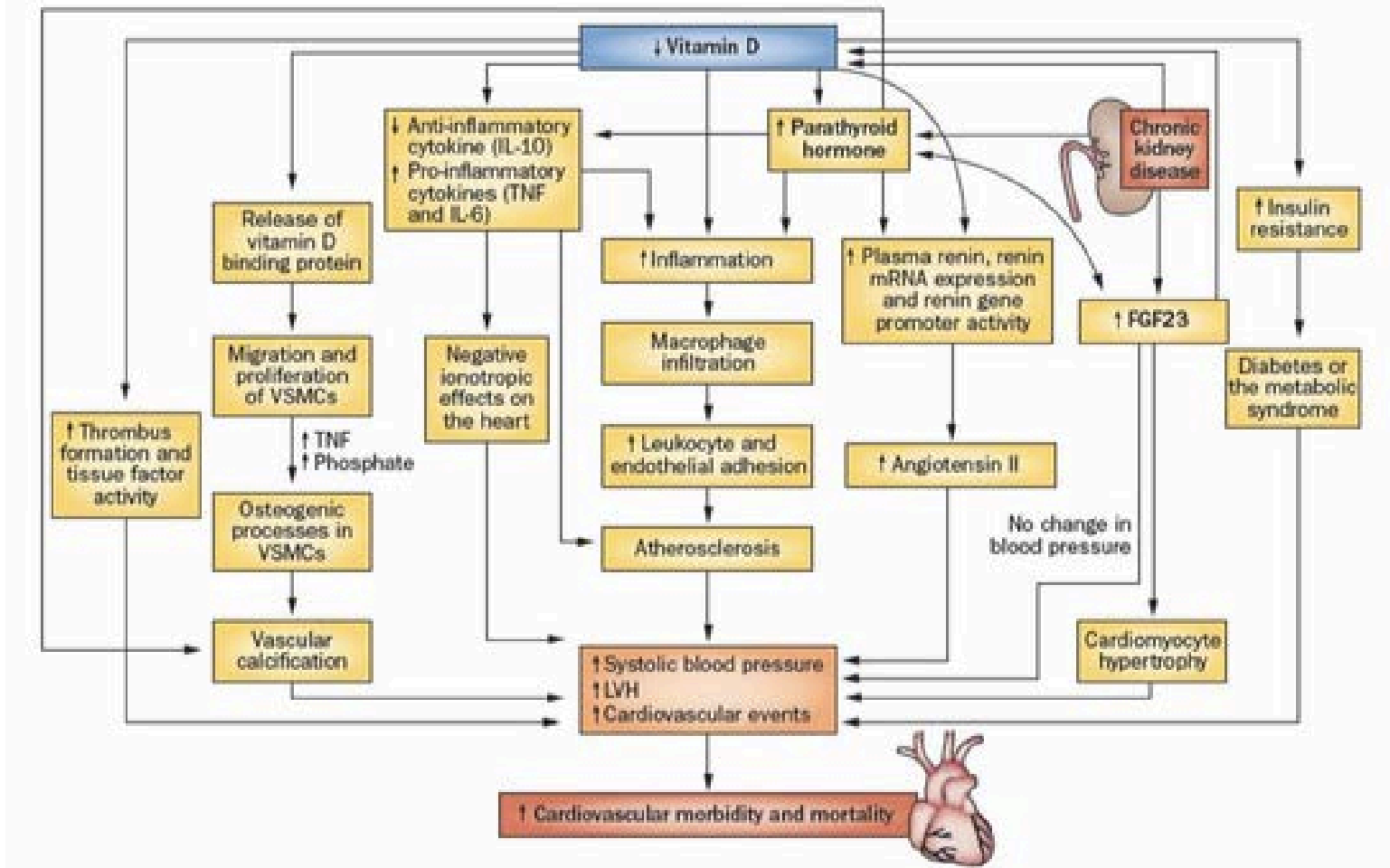
- Malalties infeccioses
- Malalties autoimmunes
- Càncer
- Diabetis i síndrome metabòlica
- Malalties cardiovasculars

El dèficit de vitamina D s'ha vist associat a:

- Musculars
- HTA
- HVI
- Insuficiència cardíaca congestiva
- Inflamació vascular
- Diabetis Mellitus
- Síndrome metabòlica
- Malalties autoimmunes
- Càncer
- Infeccions respiratòries
- TBC
- M. Parkinson
- Alzheimer, EM
- Obesitat
- Mortalitat ?

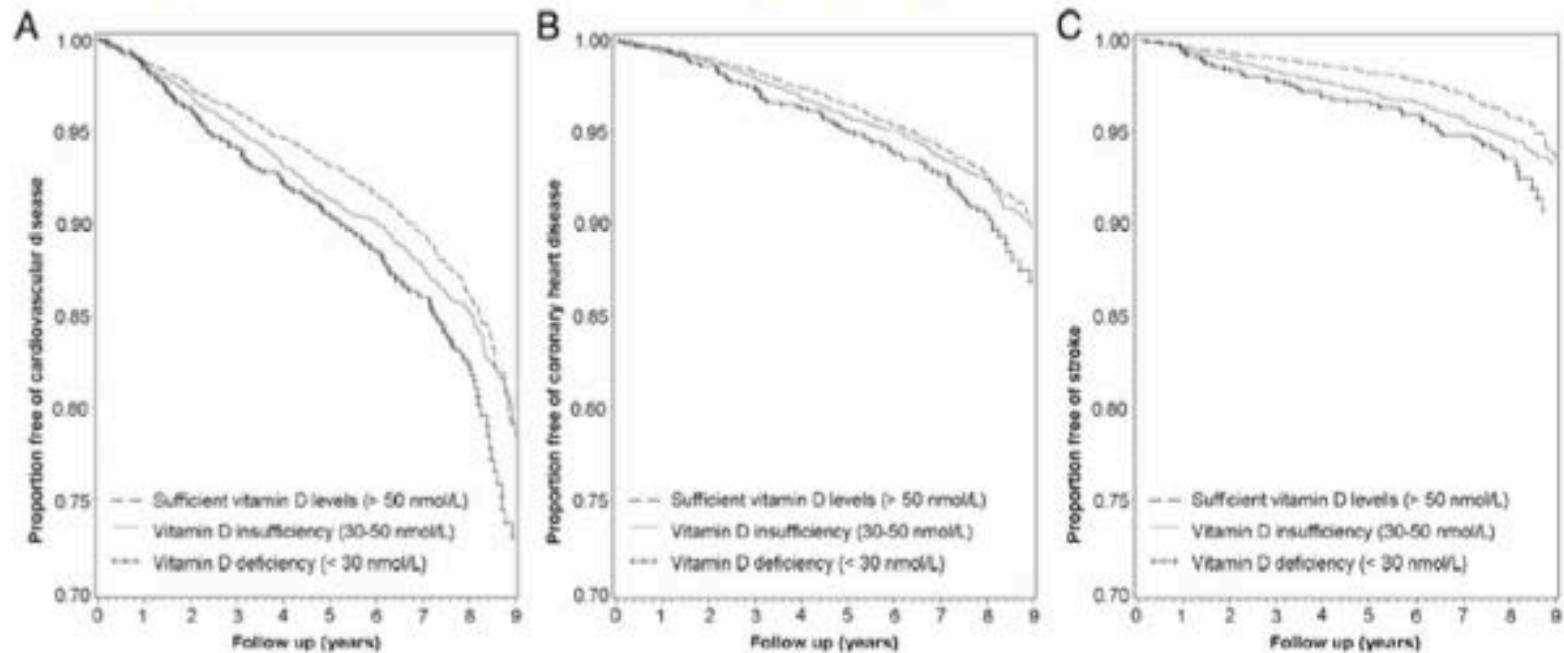


The effect of vitamin D status on risk factors for cardiovascular disease



Study With Repeated Measurements

9949 personas (50-74 años, 59% mujeres) seguidos durante 8 años



Supervivencia libre de ECV. ECC o ictus en función del status de vitamina D

Mortalitat

- Diversos estudis epidemiològics han mostrat que la vitamina D s'associa de forma independent amb la mortalitat per totes les causes, no només en població general, sinó també en determinats grups de pacients com diabètics, sde metabòlica, insuficiència hepàtica o renal o institucionalitzats.
- Una metanàlisi en població general mostrava disminució lineal del risc de mort amb l'augment de les concentracions de 25 (OH)vitamina D.

Mortalitat

Estudi en UK 14.641 pacients seguits durant 13 anys (1997-2000 fins 2012) no institucionalitzats

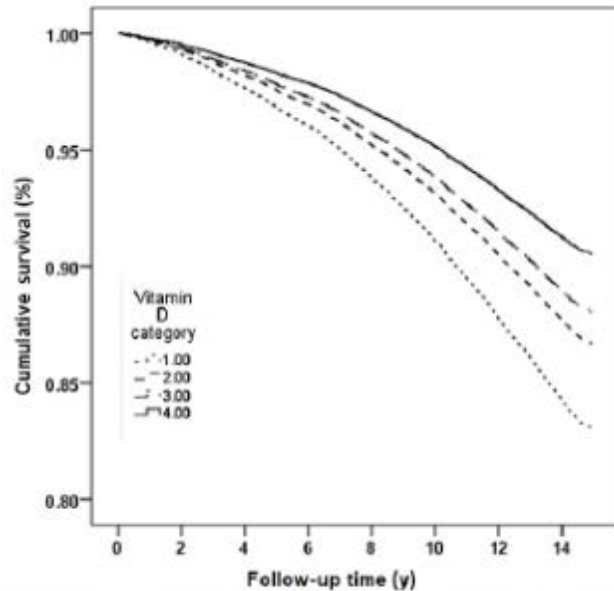
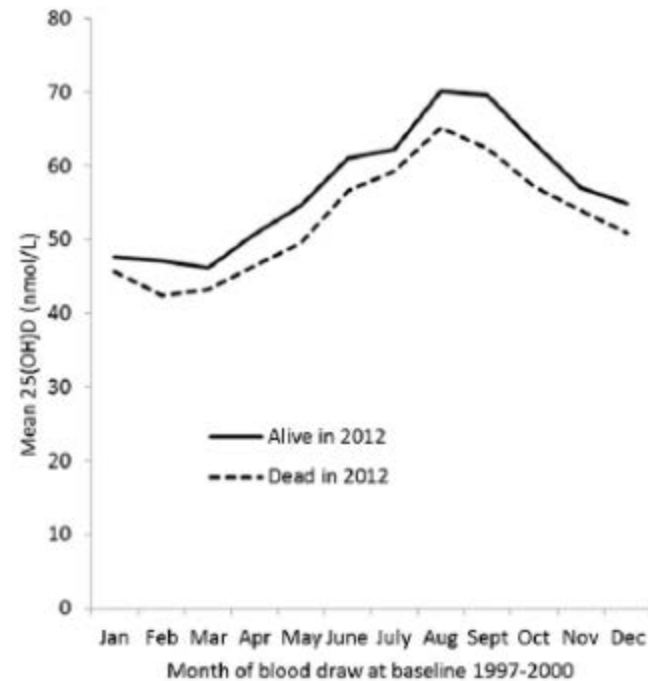


FIGURE 2. Survival between 1997 and 2012 by serum 25-hydroxyvitamin D category in men and women with adjustment for age, sex, and month.



Conclusió: reforça l' hipòtesi que estatus de vitamina D s' associa a rang important de outcomes salut

Plasma 25-Hydroxyvitamin D and Mortality in Patients With Suspected Stable Angina Pectoris

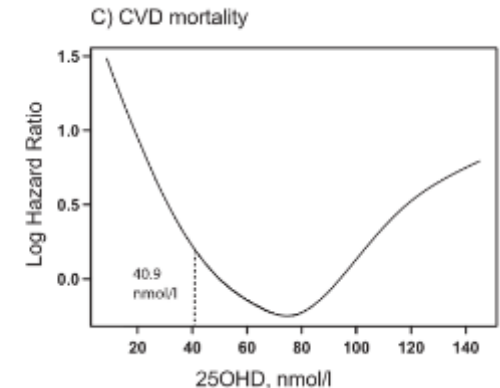
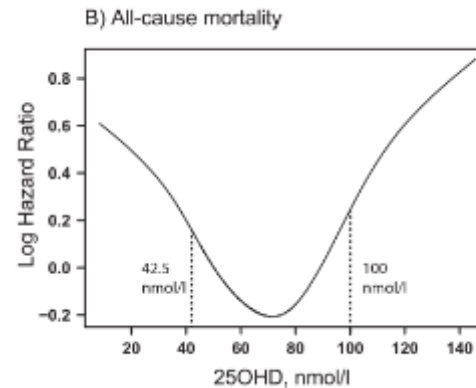
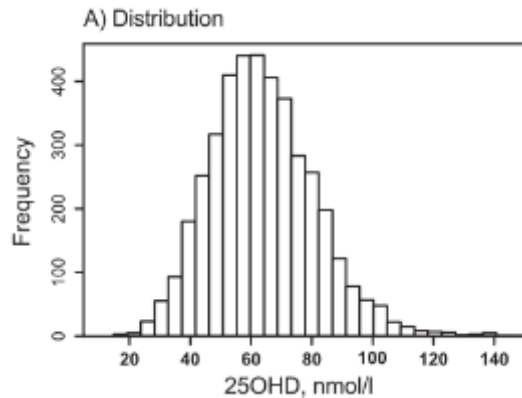
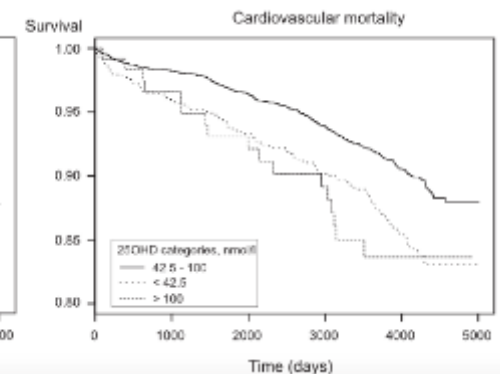
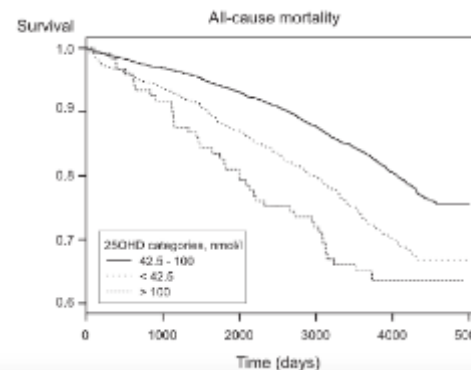


Table 3. Risk for All-Cause and CVD Mortality According to Categories of Plasma 25OHD

Outcome	Categories of Plasma 25OHD		
	Low (<42.5 nmol/L) (n = 779)	Medium (42.5–100 nmol/L) (n = 3214)	High (>100 nmol/L) (n = 121)
All-cause mortality			
Events (n)	227	625	43
Incidence rate	3.12	1.94	4.08
HR (95% CI)		1.00	2.18 (1.60–2.95)
Crude	1.64 (1.41–1.91)	1.00	2.18 (1.60–2.95)
Multivariable model ^a	1.94 (1.66–2.27)	1.00	1.79 (1.31–2.46)
CVD mortality			
Events (n)	101	289	17
Incidence rate	1.33	0.90	1.61
HR (95% CI)		1.00	1.84 (1.13–3.00)
Crude	1.57 (1.25–1.97)	1.00	1.84 (1.13–3.00)
Multivariable model ^a	1.87 (1.49–2.36)	1.00	1.44 (0.87–2.37)

25OHD refers to sum of 25 hydroxyvitamin D2 and D3 (nmol/L). Incidence rate is per 100 person-years.



La concentració de 25 (OH)D es relaciona de manera inversa no lineal amb la mortalitat CV i per totes les causes (forma U)

Table 1. Summary of meta-analyses of randomized controlled trials of vitamin D supplementation and individual trials which have shown a beneficial effect in participants with low vitamin D status.

Study	Design	Outcome	Baseline 25(OH)D Subgroup: No. Vitamin D/No. Placebo	Results for Vitamin D Subgroups Measure of Effect (95% CI)	p-Value for Interaction
Meta-Analyses					
Gillespie 2012 [30]	Meta-analysis of 13 RCTs of people living in the community	Falls	Study selected for low vitamin D: Yes: 405/399 No: 12,636/13,307	RR = 0.70 (0.56, 0.87) RR = 1.00 (0.93, 1.07)	<0.01
Martineau 2017 [18]	IPD meta-analysis of 25 RCTs of people from a range of settings	Acute respiratory infection	25(OH)D < 25 nmol/L: 289/249 25(OH)D ≥ 25 nmol/L: 1995/1639	OR = 0.58 (0.40 to 0.82) OR = 0.89 (0.77 to 1.04)	0.01
Jolliffe 2017 [35]	IPD meta-analysis of 7 RCTs of asthma patients	Asthma exacerbations	<25 nmol/L: 92 patients in 3 trials ≥25 nmol/L: 764 patients in 6 trials	IRR = 0.33 (0.11–0.98) IRR = 0.77 (0.58–1.03)	0.25
Individual Trials					
Lehouck 2012 [36]	Single RCT of COPD patients	COPD exacerbations	25(OH)D < 25 nmol/L: 15/15 25(OH)D ≥ 25 nmol/L: 76/76	Lower IRR = 0.57 (0.33 to 0.98) in patients with 25(OH)D < 25 vs. ≥25 nmol/L.	0.027
Amrein 2014 [37]	Single RCT of patients admitted to intensive care units	Mortality (in hospital)	25(OH)D ≤ 30 nmol/L: 102/98 25(OH)D > 30 nmol/L: 136/139	HR = 0.56 (0.35–0.90) HR = 1.12 (0.72–1.77)	0.04
Reid 2017 [38]	Single RCT of community resident adults	Bone mineral density (change over 2 years)	25(OH)D ≤ 30 nmol/L: 25/21 25(OH)D > 30 nmol/L: 179/185	Greater attenuation of spine and femoral neck BMD loss in people with 25(OH)D ≤ 30 vs. >30 nmol/L.	0.04
Sluyter 2017 [41]	Single RCT of community resident adults	Arterial function (change over 1 year)	25(OH)D < 50 nmol/L: 71/79 25(OH)D ≥ 50 nmol/L: 122/108	Greater reduction in several arterial waveform parameters (e.g., augmentation index, pulse wave velocity) in people with 25(OH)D < 50 vs. ≥50 nmol/L.	<0.05
Sluyter 2018 [42]	Single RCT of community resident adults	Lung function (change over 1 year)	Ever smoked tobacco: 25(OH)D < 50 nmol/L: 26/28 25(OH)D ≥ 50 nmol/L: 78/85	Greater increase in FEV ₁ in ever smokers with 25(OH)D < 50 vs. ≥50 nmol/L.	0.048

BMD = bone mineral density; CI = confidence interval; COPD = chronic obstructive pulmonary disease; FEV₁ = forced expiratory volume in 1 second; HR = hazard ratio; IPD = individual patient data; IRR = incidence rate ratio; OR = odds ratio; RCT = randomized controlled trial; RR = risk ratio.

Table 7. Current Randomized-Controlled Trials with >10,000 Participants Investigating Vitamin D Supplementation and Cancer Listed in Clinical Trial Registries.

Trial	Location	Sample Size	Treatment Duration (Year)	Vitamin D Intervention	Primary Endpoints	Trial Registry No.
VITamin D and Omega-3 Trial (VITAL) [23]	The United States	25,874	5	2000 IU/day	Cancer, Cardiovascular	NCT 01169259
D-Health [24]	Australia	21,315	5	60,000 IU/month	Total mortality, Cancer	ACTRN 1263000743763
Finnish Vitamin D Trial (FIND) [25]	Finland	18,000 ¹	5	1600 or 3200 IU/day	Cancer, Cardiovascular	NCT 01463813
Vitamin D and Longevity [26] (VIDAL)	United Kingdom	20,000 ²	5	100,000 IU/month	Total mortality, Cancer	ISRCTN 46328341

¹ Projected sample; final randomized sample = 2495; ² Projected sample; status of trial is pending.

Com es determina la vitamina D?



Quina molècula hem de quantificar?

- 1,25-dihidroxitamina D (Calcitriol)
 - Forma biològicament activa (concentracions picomol).
 - Vida mitjana curta (3-5 dies).
 - Producció alterada en insuficiència renal.
- 25-dihidroxitamina D (calcidiol)
 - Concentracions nanomol.
 - Vida mitjana més llarga (21 dies).
 - **És l'índex més fiable de l'estatus global de vitamina D.**

Quantificació de la vitamina D

Al 2010, el Vitamin D Standardization Program (VDSP) va proposar establir com a mètode de referència el **LCMS / MS** (cromatografia líquida / tàndem-masses), al qual han d'estar referenciats els diferents assaigs de 25OHD, i es va posar a disposició dels fabricants calibradors de referència validats mitjançant aquesta tècnica. Tot i que **hi ha una gran variabilitat de resultats en funció de la tècnica.**

- 1.-Cromatografia líquida d'alta resolució (HPLC)
- 2.-Cromatografia líquida i espectromètrica de masses en tàndem (LC-TMS)
- 3.-RIA
- 4.-ELISA
- 5.-Inmuniassatjos quimioluminiscents.

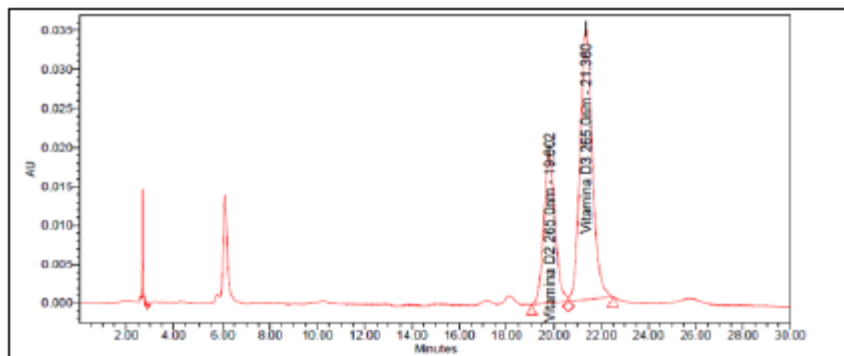


Figura 3. Cromatograma de los patrones de vitaminas D₂ y D₃.

Phinney KW. Development of a standard reference material for vitamin D in serum. Am J Clin Nutr. 2008;88(suppl):511-2.

Variabilitat

- En general el biaix no supera el 5%
- Imprecisió global 10% (en interval entre 8,8-110 ng/ml)
- Gran variabilitat inter i intraindividual (tenir en compte múltiples circumstàncies que influeixen)
- Interpretar els resultats no com un valor de referència sinó en funció d'objectius relacionats amb paràmetres de salut òssia.
- Es recomana determinar a l'**hivern o primavera**.

Recomanacions



Grup de treball INDICACIONS PER A LA MESURA DE VITAMINA D (març 2018)

- Les determinacions de vitamina D s'han incrementat de manera exponencial en els últims anys.
- En els últims 5 anys, en els laboratoris de l'ICS, s'ha triplicat el número de proves de vitamina D realitzades (16,36/1000 hab a 40/1000 hab). També ha augmentat les prescripcions (x5).
- Un grup multidisciplinar de professionals de l'ICS, procedents dels laboratoris i de l'atenció primària i hospitalària han elaborat un protocol amb indicacions per la mesura de Vitamina D.

Aquest protocol, basat en les diferents guies nacionals i internacionals de societats científiques pretén establir els criteris per a la avaluació i monitoratge de l' estatus de vitamina D, **limitant la seva demanda als casos en que es pot justificar que el resultat de la prova afectarà la gestió clínica del pacient individual.**

MESURA DE LA VITAMINA D

ES RECOMANA MESURAR LA VITAMINA D:

1. **Població amb patologies cròniques o tractaments que afecten l'absorció o el metabolisme de la vitamina D:**
 - Malaltia renal crònica severa (amb filtrats glomerulars baixos , grau IV o V)
 - Malaltia hepàtica crònica.
 - Osteoporosi
 - Patologia metabòlica òssia (sospita de raquitisme/osteomalàcia, Malaltia de Paget).
 - Síndromes de malabsorció (Cirurgia Bariàtrica, Celiaquia, Malaltia de Crohn, Fibrosi quística).
 - Pacients tractats amb medicaments que afecten l'absorció i/o el metabolisme de la vitamina D com anticonvulsivants, glucocorticoides, antiretrovirals, antifúngics o colesteramina.
 - Hipoparatiroidisme o hiperparatiroidisme.
 - Hipocalcèmia o hipercalcèmia / hiperfosfatèmia o hipofosfatèmia.
 - Valors inexplicablement elevats de fosfatasa alcalina sèrica.
 - **Sospita de toxicitat:** pacients que prenen altes dosis de vitamina D durant llargs períodes de temps, amb alteracions analítiques (hipercalcèmia, inhibició de la PTH) o simptomatologia associada. (veure punt 6^b).

MESURA DE LA VITAMINA D

NO ES RECOMANA MESURAR LA VITAMINA D:

- 1. Població general sense factors de risc:** No hi ha cap evidència que justifiqui la mesura de 25(OH)D.
- 2. Població general amb factors de risc de presentar dèficit de vitamina D sense patologies que afectin l'absorció i/o el metabolisme de la vitamina D^a, ^b:**
 - Persones obeses (IMC \geq 30 kg/m²).
 - Persones de pell fosca (originaris d'Àfrica, Carib o del Sud-est asiàtic).
 - Persones amb poca exposició al sol (per raons culturals, d'estil de vida, necessitats de protecció solar, etc.).
 - Pacients institucionalitzats amb risc de fractures, història de caigudes o fractures no traumàtiques i/o amb limitació de la mobilitat.

Requeriments

Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D

Life Stage Group	Calcium			Vitamin D		
	Estimated Average Requirement (mg/day)	Recommended Dietary Allowance (mg/day)	Upper Level Intake (mg/day)	Estimated Average Requirement (IU/day)	Recommended Dietary Allowance (IU/day)	Upper Level Intake (IU/day)
Infants 0 to 6 months	*	*	1,000	**	**	1,000
Infants 6 to 12 months	*	*	1,500	**	**	1,500
1-3 years old	500	700	2,500	400	600	2,500
4-8 years old	800	1,000	2,500	400	600	3,000
9-13 years old	1,100	1,300	3,000	400	600	4,000
14-18 years old	1,100	1,300	3,000	400	600	4,000
19-30 years old	800	1,000	2,500	400	600	4,000
31-50 years old	800	1,000	2,500	400	600	4,000
51-70 year old males	800	1,000	2,000	400	600	4,000
51-70 year old females	1,000	1,200	2,000	400	600	4,000
>70 years old	1,000	1,200	2,000	400	800	4,000
14-18 years old, pregnant/lactating	1,100	1,300	3,000	400	600	4,000
19-50 years old, pregnant/lactating	800	1,000	2,500	400	600	4,000

*For infants, Adequate Intake is 200 mg/day for 0 to 6 months of age and 260 mg/day for 6 to 12 months of age.

**For infants, Adequate Intake is 400 IU/day for 0 to 6 months of age and 400 IU/day for 6 to 12 months of age.

En pacients amb osteoporosi

“Guia Europea per al diagnòstic i tractament de l’osteoporosi”

1000 mg. de calci i 800 UI de vitamina D

National Academy of Sciences (NAS)

1200 mg.Ca i 800-1.000 UI de vitamina D

Guia SEIOMM i la SER

1000-1500 mg de calci/dia i 800 UI de vitamina D quan els pacients reben AR

Requeriments i nivells òptimos

- Diferents societats científiques diferents recomanacions i valors

<12 ng/mL (30nmol/L)	Deficiència
12-20 ng/mL (50nmol/L)	Insuficiència
>20 ng/mL (50 nmol/L)	Suficiència
>30 ng/mL (75 nmol /L)	Óptim

*Poden ser bastant més alts per a efectes extra-ossis

Poblacions vulnerables per deficiència de vitamina D

- Raquitisme i osteomalàcia
- Osteoporosi
- Malaltia renal crònica
- Insuficiència hepàtica
- Malabsorció
- Malaltia inflamatòria intestinal
- Obesitat i Cirurgia bariàtrica
- Limfomes
- Pacients de pell fosca i raça negra

- Embarassades i lactants
- Adults grans amb antecedents de caigudes
- Pacients amb determinats tractaments:
anticonvulsivants,
glucocorticoids,
antiretrovirals, antifúngics,
colesteramina
- Pacients amb determinades condicions cròniques com MCV.

Epidemiologia





Prevalence of vitamin D inadequacy in European women aged over 80 years[☆]



Olivier Bruyère^{a,*}, Justine Slomian^a, Charlotte Beaudart^a, Fanny Buckinx^a, Etienne Cavalier^b, Sophie Gillain^c, Jean Petermans^c, Jean-Yves Reginster^a

Table 1

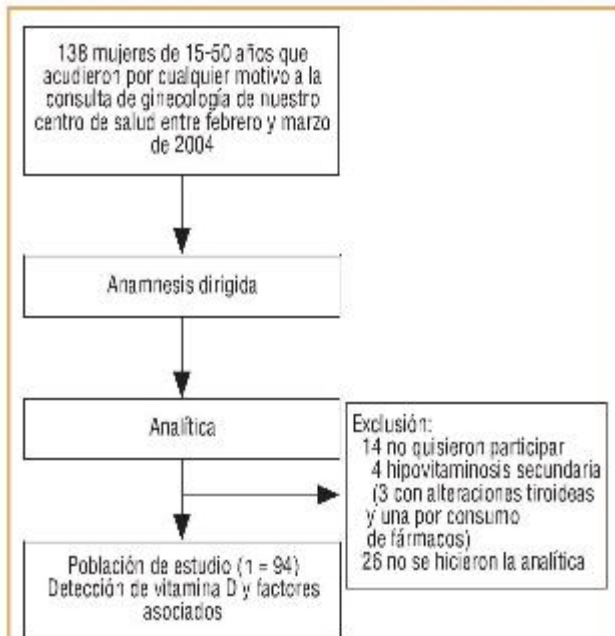
Baseline characteristics of the population.

Variables	Whole study population (n=1984)	Belgium (n=430)	Denmark (n=53)	France (n=821)	Germany (n=47)	Hungary (n=48)	Italy (n=101)	Poland (n=179)	Spain (n=102)	United Kingdom (n=203)
Age (years)	83.4 (2.9)	84.8 (3.6)	83.1 (2.8)	83.3 (2.7)	83.0 (2.5)	83.1 (2.5)	82.5 (2.4)	83.0 (2.8)	82.6 (2.4)	82.3 (2.2)
BMI (kg/m ²)	25.0 (4.0)	25.5 (4.4)	23.6 (3.1)	24.6 (3.6)	24.1 (4.1)	25.1 (3.8)	25.0 (3.9)	25.4 (4.1)	27.5 (4.4)	24.5 (3.8)
Vitamin D supplementation	20.0%	18.1%	20.8%	19.7%	29.8%	6.3%	19.8%	7.3%	35.3%	29.6%
25(OH)D (nmol/L)	53.3 (26.7)	45.7 (20.8)	54.9 (17.1)	47.7 (26.4)	66.4 (31.1)	69.1 (26.7)	51.1 (24.9)	64.4 (29.0)	81.7 (29.6)	61.8 (19.4)
25(OH)D (ng/ml)	21.4 (10.7)	18.3 (8.3)	22.0 (6.9)	19.1 (10.6)	26.6 (12.5)	27.7 (10.7)	20.5 (9.9)	25.8 (11.0)	32.7 (11.8)	24.7 (7.8)
25(OH)D < 50 nmol/L (20 ng/ml)	44.5%	57.2%	39.6%	53.5%	29.8%	22.9%	47.5%	27.4%	9.8%	22.3%
25(OH)D < 75 nmol/L (30 ng/ml)	81.0%	91.6%	88.7%	88.7%	53.2%	54.2%	85.1%	60.3%	36.3%	76.7%

Pocs estudis poblacionals, si en grups poblacionals específics. A Europa 40% població adulta jove amb hipovitaminosi D.

Deficiencia de vitamina D en mujeres en edad fértil

Matilde González Solanellas^a, Ana Romagosa Pérez-Portabella^a, Edurne Zabaleta del Olmo^b, Nieves Gudiña Escudero^a, Cristina Pozo Díaz^c, Ricard Moreno Feliu^d y Maria Vilamala Muns^e



Esquema general del estudio

Estudio observacional, descriptivo y transversal en el que se evalúan el valor de la hipovitaminosis D y los factores relacionados en mujeres adultas sanas atendidas en atención primaria.

Totes les dones van mostrar valors de (25[OH]D) inferiors a 40 mg/ml.

Un **47,9%** va presentar **insuficiència** (10-20 ng/ml.)

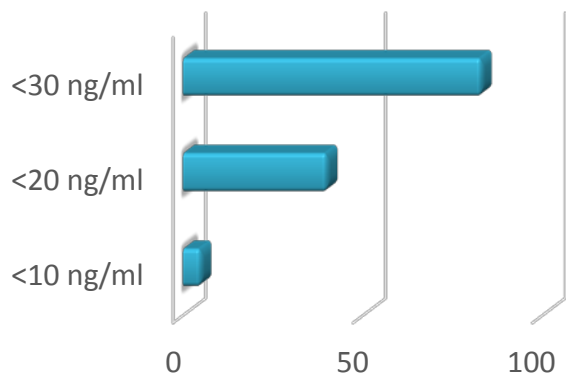
Un **37,2%** va presentar **deficiència** (<10 mg/ml.)

La PTH es trobava dins de la normalitat.

Nivells de vitamina D a Espanya

- N = 1811 (1154 ♀ postmenopàusiques i 657 ♂) de la cohort Camargo (Cantàbria).
- Variables: 25(OH)D, PTHi, P1NP, CTX, DMO i ingesta de calci

% subjectes amb 25(OH)D inferior a: 25(OH)D:



Nivells superiors a l'estiu i tardor.
Es correlaciona ⊕ ingesta calci.

Nivells PTH, MRO i DMO segons

Paràmetre	Nivells de vitamina D (ng/ml)			
	<17	17-22	22-28	>28
Mitja (DE)				
PTH (pg/ml)	61,2(0,9) ³	55,3(0,9) ³	52,6(0,8) ³	47,8(0,9)
P1NP (ng/ml)	46,2(0,9)	41,6(0,9) ²	43,4(0,9)	45,9(0,9)
CTX (ng/ml)	0,38(0,09)	0,33(0,09) ¹	0,35(0,09)	0,37(0,09)
DMO CL (g/cm ²)	0,957(0,07)	0,959(0,07)	0,965(0,07)	0,958(0,07)
DMO CF (g/cm ²)	0,746(0,06) ¹	0,758(0,05)	0,764(0,05)	0,770(0,06)

¹p<0,05, ²p<0,01, ³p<0,001

Prevalencia de hipovitaminosis D en una población anciana institucionalizada. Valoración del tratamiento sustitutivo

Marta Larrosa, Jordi Gratacòs, Montserrat Vaqueiro^a, Mercè Prat^b, Francesc Campos^c y Marta Roqué^d

Unidad de Reumatología. ^aCentre Albada. ^bDiplomada en Enfermeria. Centre Albada. ^cServicio de Laboratorio. ^dServicio de Epidemiología. Corporació Parc Taulí. Sabadell. Barcelona.

Evolución de los parámetros analíticos durante el tratamiento en los dos grupos de estudio

Variable	Tratamiento	Basal	3 meses	6 meses	p*	p**
25-OHD (ng/ml)	Grupo 1	11,6 (6)	72,8 (29,8)	62,6 (32,7)	< 0,001	0,009
	Grupo 2	9,6 (4,8)	54,4 (37,5)	35 (18,2)	< 0,001	
Calcio (mg/dl)	Grupo 1	9,3 (0,4)	9,4 (0,4)	9,2 (0,4)	NS	NS
	Grupo 2	9,4 (0,4)	9,4 (0,5)	9,2 (0,5)	NS	
Fósforo (mg/dl)	Grupo 1	3,5 (0,6)	3,7 (0,5)	3,5 (0,5)	NS	NS
	Grupo 2	3,6 (0,7)	3,9 (0,5)	3,6 (0,5)	NS	
Fosfatasa alcalina (U/l)	Grupo 1	184,1 (41,6)	193 (53)	181,4 (53,4)	NS	NS
	Grupo 2	210,2 (94,3)	171,4 (46,2)	170 (46)	0,01	
Calciuria 24 h (mg)	Grupo 1	120,6 (75,3)	135,3 (95,3)	150,2 (85,5)	0,006	NS
	Grupo 2	116,8 (79,7)	158,5 (122,7)	152,7 (119,5)	0,006	
Ca/creatinina 24 h	Grupo 1	0,151 (0,01)	0,233 (0,25)	0,219 (0,12)	< 0,001	NS
	Grupo 2	0,157 (0,14)	0,201 (0,14)	0,240 (0,31)	< 0,001	
1,25-(OH) ₂ D ₃ (pg/ml)	Grupo 1	27,8 (19,2)	34,3 (28,9)	20,9 (16,9)	NS	NS
	Grupo 2	31,5 (19,4)	31 (22,3)	29,3 (16,1)	NS	
PTHi (pg/ml)	Grupo 1	61,8 (27)	38,2 (25,7)	37,4 (18,2)	< 0,001	NS
	Grupo 2	69,7 (27,4)	30,4 (13,5)	35,5 (12,4)	< 0,001	

Los datos se expresan como media (DE). *p: diferencia estadística entre los resultados basal, 3 meses y 6 meses para cada grupo de tratamiento; **p: diferencia estadística entre los dos grupos de tratamiento. Valores de la normalidad: 25-OHD₃: 25-95 ng/ml; fosfatasas alcalinas 98-279 U/l; calciuria 24 h: < 300 mg en varones y < 250 mg en mujeres; índice Ca/creatinina en orina de 24 h: 0,10-0,250 en varones y 0,10-0,280 en mujeres; 1,25-(OH)₂D₃: 18-78 pg/ml; PTHi: 10-65 pg/ml. NS: no significativa.

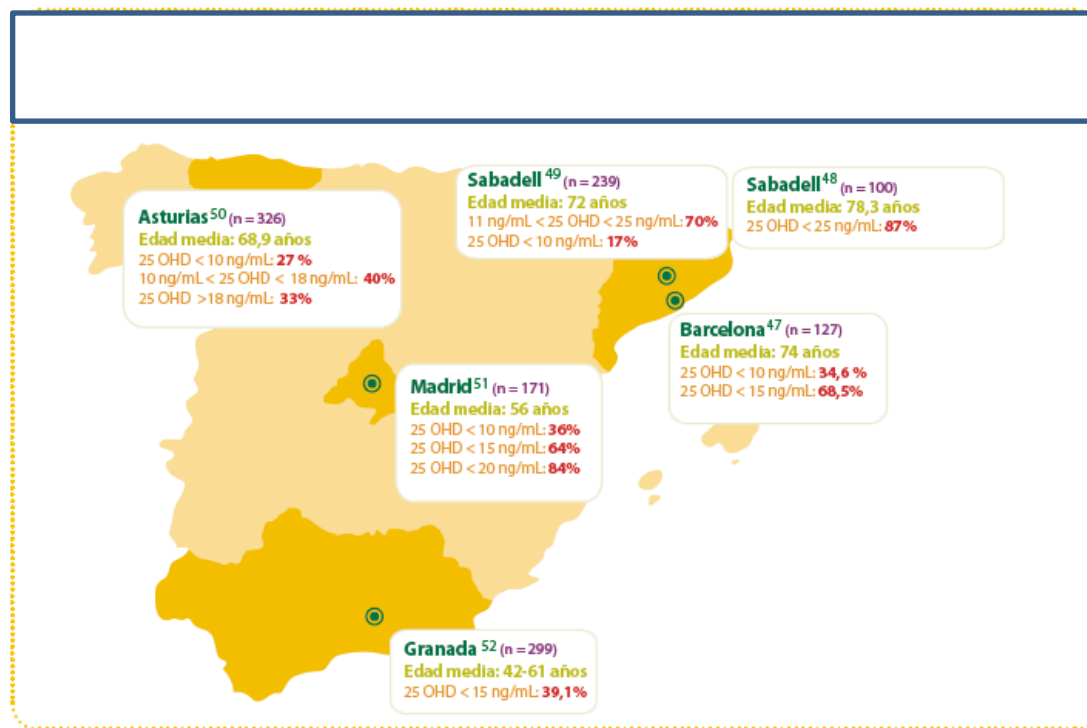
Estudi transversal en el qual es va incloure de forma aleatòria 100 ancians institucionalitzats.

Es va valorar la prevalença de hipovitaminosi D i la presència de HPT secundari.

Estudi longitudinal (6 mesos) en el qual es van incloure els individus amb hipovitaminosi D i es va valorar l'eficàcia de dues pautes terapèutiques diferents amb calcidiol (16.000 UI a la setmana o 16.000 UI cada tres setmanes).

El 87% dels individus presenten hipovitaminosi D.
El 21,8% d'ells van presentar a més un HPT 2º.

CONCENTRACIONES DE VITAMINA D EN ESTUDIOS EN DIFERENTES ZONES DE ESPAÑA



*Niveles inadecuados definidos como 25(OH)D sérica <30 ng/ml

47) González-Clemente et al. *Med Clin* 2001;113 (17):641-5. 48) Larrosa et al. *Med Clin* 2001;117:611-4. 49) Vaqueiro et al. *Med Clin* 2006;127(17):648-50. 50) Gómez Alonso et al. *Kidney Int* 2003;63(suppl85):S44-S48. 51) Aguado et al. *Osteoporos Int* 2000;11:739-44. 52) Mezquita-Raya et al. *Med Clin* 2002;119(3):85-9.

	Población y estación	Número de pacientes	Edad(años) M: media	Niveles vit D (* = diferencias significativas)	Consumo VitD/día (microgramos /día)	PTHi	(* = diferencias significativas)
Mata-Granados, 2008	Córdoba Abril y mayo	215 donantes (166 varones)	M:38+/-11,7	16,2 ng/ml (44,8 varón vs 37 mujer,*) -<10ng/ml:deficiencia:14% 10-20:insuficiencia:50,8% 20-30:subóptimo:17,6%			
Pérez-Llamas, 2008	Murcia Mayo octubre 2006	86 Residencias de ancianos (29 hombres)	M:77,4+/-7,1	50,1+/-32,4 nmol/l(20,04 ng/ml) (53,4 varón vs 48,2 mujer) (63,5 otoño-invierno vs 40,5 primavera *) -<10 ng/ml: 32,6%;10-20 ng/ml:58,2%	3,01+/-3(no diferencias por sexo)		1-No diferencias entre grupo deficientes y no deficientes. 2-No correlación entre niveles de vitD y edad ni ingesta de vitD
González Solanillas, 2008	Barcelona Febrero y marzo 2004	94 mujeres que van a consulta de ginecología	M:33,4+/-7,8	14 ng/ml (12,5-15,5) -<10: 37,2% 10-20: 47,9% 20-40: hipovitaminosis:14,9%			1-Fototipo cutáneo se asoció con déficit* 2-No correlación entre ingesta de vit D semanal y niveles de vitamina D
Rodríguez-Sangrador, 2008	Madrid Julio a septiembre 2002 y marzo 2003	53 mujeres de 70-74 años. Optiford.	M:72+/-1,6	40,32+/-20,39 verano ,30,08+/-17,39 nmol/l en invierno* -Niveles bajos: -<20: 80% en verano y 85% en invierno	5,17 verano ; 4,7 en invierno.	4,09pmol/l verano y 4,10 en invierno.	1-diferencias entre grupos <10,10-20 y >=20 en : grado de radiación* y en niveles de PTH*.No relación con la ingesta.
Niño Martín, 2008	Valladolid	454 personas	>65 años	14,8 ng/ml domicilio, 13,3: residencia,10,84 hospitalizados . Prevalencias deficiencia e insuficiencia: 79%y31% do 91% y 32% re,92% y 52% ing			Se observó una relación inversa entre vitamina D y paratohormona (PTH) (r: -0,257*
Vaqueiro, 2007	Barcelona Enero,febrero y marzo de 2003	239 ambulatorios (46% varones)	-> 65 años -M:72+/-5	-Media:17+/-7,5 ng/ml -Niveles bajos: -<10:16,7% (12,8% en varones y 20% en mujeres) 10-15:70,3%	3,4+/-2,8 microg	60,5+/-26,1 pg/ml	1-Diferencias no deficiente vs deficiente : PTH 56 vs 80 * , FA 80vs 88* 2-Variables asociadas independientemente: Bartel-90 (OR:8,5*) Exposición solar escasa (OR6,1*) Vivir en piso/casa(OR 2,5*)
Gomez Alonso, 2003	Oviedo 26%primavera,14% verano, 36%otoño, 24%invierno	326 ambulatorio(50 % varones)	M:68+/-9	-M :15,9+/-8,7 ng/ml (17,2 varón vs 15,6 mujeres) (19,4 en ver-otoño vs 13,7 invierno-primavera,*) -Niveles bajos(=65años): -<10: 30%invierno vs 13%verano* 10-18: 42 vs 35%*		M:47+/-20 verano vs 55+/- 23 en invierno* ->65pg/ml:18,5% -Correlación con vitD (r:0,3*)	
Larrosa, 2001	Sabadell Febrero y marzo	100 Institucionalizados (35% varones)	M:78,3+/-8,2	M:10,2+/-5,3 ng/ml -<25:87%		M:64,9 +/27,1ng/ml En pacientes con vitD<25: 21,8% tenían PTH>65.	
González-Clemente, 1999	Barcelona Nov marzo del 96	127>65 ambulatorio (37% hombres)	74,8+/-6,4	Niveles bajos: -<10:34,6% 10-20: 11,8%		HiperPTH: 10,2%	HipovitaminosisD se asoció a: Edad (negativamente), exposición solar, albuminemia, altura y fosforemia(positivamente)

NIVELLS DE VITAMINA D EN DIFERENTS REGIONS DE ESPANYA

A qui i com tractar



A qui tractar

- **EMPIRICAMENT** , els d'alt risc:
 - Persones obeses ($IMC \geq 30 \text{ kg/m}^2$).
 - Persones de pell fosca (originaris d'Àfrica, Carib o del Sud-est asiàtic).
 - Persones amb poca exposició al sol (per raons culturals, d'estil de vida, necessitats de protecció solar, etc.).
 - Pacients institucionalitzats amb risc de fractures, història de caigudes o fractures no traumàtiques i/o amb limitació de la mobilitat.
 - Els que reben tractament amb AR per OP
- ELS QUE PRESENTEN **INSUFICIÈNCIA** EN DETERMINACIÓ ANALÍTICA (25 OHVD < 20ng/ML)*

Com aconseguir nivells òptims

- Aliments i sol
- Aliments fortificats (suplementats)
- Suplements farmacològics



Exposició solar

Temps suficient per evitar cremada

- Depèn de:
 - Hora del dia
 - Ubicació (paral·lel i altitud)
 - Color de la pell
 - Quantitat de zona de pell exposada
- També considerar:
 - Edat
 - Cremes amb filtre solar
 - Dies ennuvolats
 - Pol·lució
 - Darrera vidre



Aliments riscos en vitamina D

ALIMENT	UI	grams	% dosis dia
Oli de fetges de bacallà	1360	1 cullarada	360
Bagre/ peix gat	452	85	112,5
Salmó	360	100	90
Caballa	345	100	90
Sardina	250	50	70
Caviar	232	100	58
Tonyina	200	85	50
Anguila	200	100	50
Salami, pernil, embutit	62	100	16
Ous sense			
Fetge vaca			
Lactics enriquits			

Aliments base enriquits:
Llet, mantega, margarina i cereals

Tractament de la deficiència de vitamina D

Disposem de diferents fàrmacs amb vitamina D:

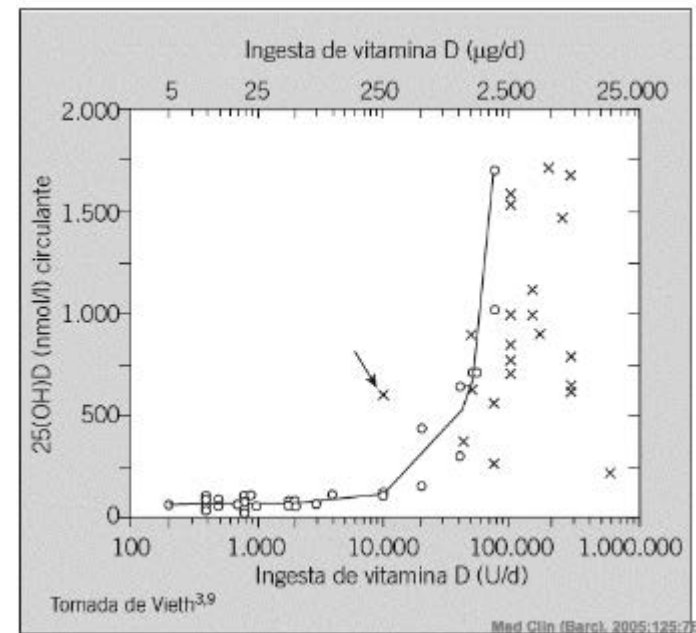
- Colecalciferol (D3):
 - Gotes, frascó (Hi ha preparació de 2000 UI / ml (solució de 10ml), encara que la més utilitzada és amb calci 400-880 UI, depenent de la seva dosificació (1 o 2 vegades al dia). (**Vitamina D3 Kern Pharma®**) **400UI:6 gotes**
 - Soluc. Oral 2.5 ml (25.000 UI) equivalents a 0.625 mg (**Deltius®**)
 - Soluc oral 25.000, 50.000 i 100.000 UI (**Videsil®**)
- Calcifediol/ Calcidiol (25-OH-D3): (**Hidroferol®**)
 - Gotes** (una gota = 240 UI)
 - Ampolles** begudes de 0.266 mg (16.000 UI)
 - Capsules toves** de 0,266 mg.
 - Xoc de 3 mg que equivalen a 180.000 UI.
- Calcitriol: 0,25 i 0,50 mg (**Rocatrol®**).

Quina pauta utilitzar per suplementar?

- **En situacions de dèficit (<10 ng/mL).**
 - Dosi de 50.000 UI D3 a la setmana durant 2-3 mesos i després 800-2.000 UI dia de manteniment o 50.000 al mes.
 - 16.000 UI de calcifediol a la setmana durant 4 setmanes i després 16.000UI cada 3 o 4 setmanes
- **Entre 10-25 ng/mL,** dosi de càrrega amb interval més llarg o període més breu
- Es recomana no sobrepassar los 100 ng/mL i considerar risc de intoxicació a partir de 150 ng/mL
- En pacients en tractament per l'OP la pauta recomanada és de 25.000 UI al mes

Ingesta elevada per suposar toxicitat

- Les manifestacions de toxicitat s'associen a hipervitaminosi, hipercalcèmia i hipercaliúria
- Síntomes guia: Nàusees, vòmits, cefalea, restrenyiment, debilitat, somnolència
- En alguns casos: nefrolitiasi



Controls

- Durant el **tractament intensiu** es convenient monitoritzar la calcèmia, PTH, Fòsfor, fosfatasa alcalina i calci urinari de 24 h als **4 mesos** (i no abans de 4 setmanes de la darrera dosi) i després si es pot **un cop a l'any**.
- En les **pautes de manteniment NO** caldria determinacions de 25OHD.



Idees clau:



Resum:

- La funció biològica principal de la vitamina D és millorar el balanç càlcic ossi. Però donada l'àmplia distribució de receptors de la vitamina D i l'enzim alfa-hidroxilasa es suposen altres efectes extra-ossis.
- Encara avui hi ha controvèrsia de quins són els nivells de normalitat de 25(OH) vitamina D.
- Hi ha autors que accepten valors **>20 ng/mL són suficients** per al 97% de la població.
- D'altres consideren òptims valors entre 30-45 ng/mL per una correcta salut òssia i fins i tot superiors per beneficis no esquelètics.

Resum (II)

- Hi ha una alta prevalença de Concentracions baixes de vitamina D tant en població general com en individus amb determinades patologies.
- **No es recomana cribatge poblacional**, només cal demanar-la quan el resultat afecti la gestió clínica del pacient.
- Calen més estudis per comprovar els potencials efectes sobre altres òrgans i sistemes.
- Les concentracions per suposar toxicitat són elevades, poc freqüents i habitualment per error en la dosificació.

Contacte



@OsteoporosisAP



osteoporosi@camfic.org

Vitamina D: A qui, quan i com

GRUP DE TREBALL EN OSTEOPOROSI DE LA CAMFiC



Eduard Mellanby



Elmer V Mc Collum

XVIII Jornada
d'Actualització
Terapèutica