

Vitamina D: A qui quan i com



Eduard Mellanby



Elmer V Mc Collum

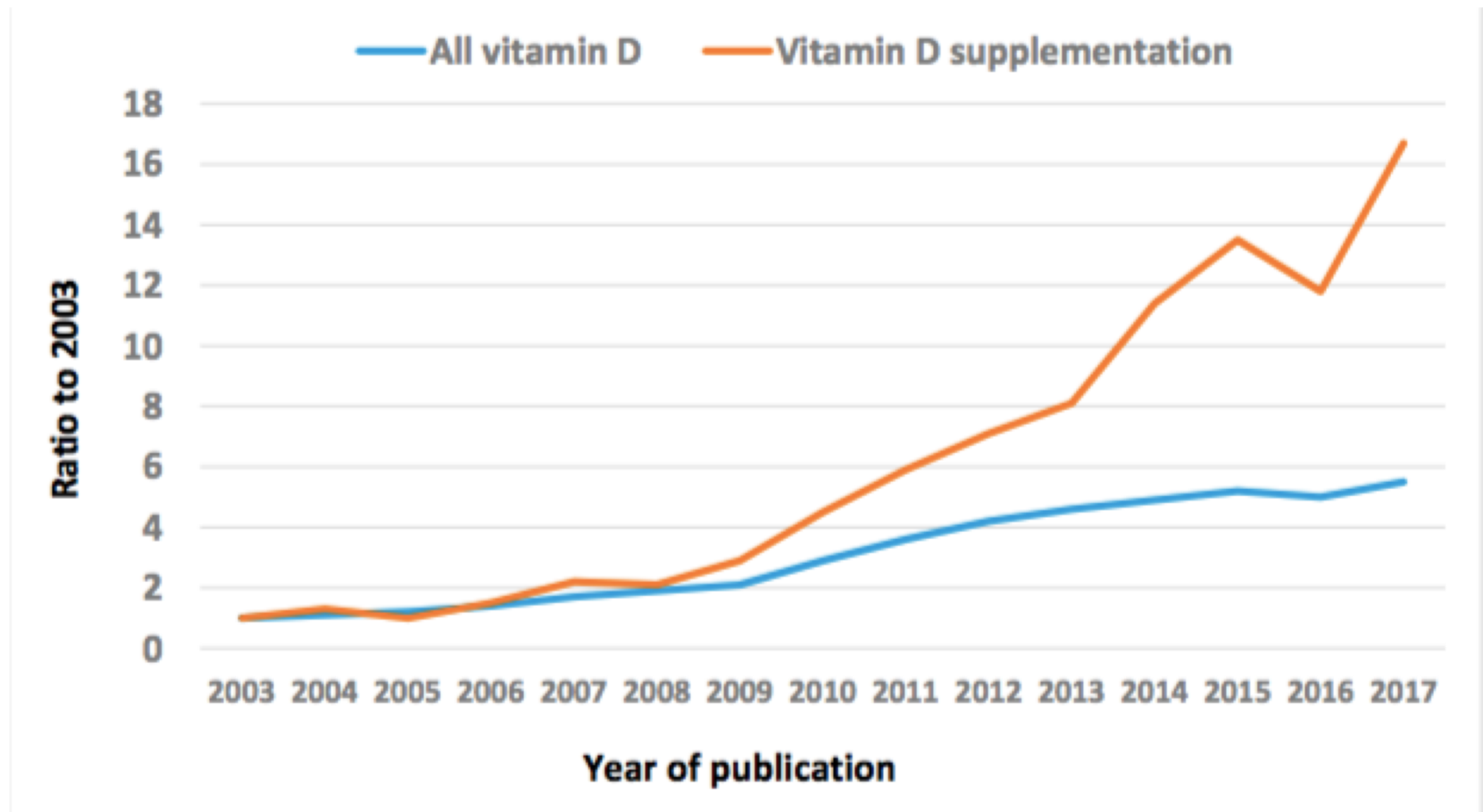


GRUP OSTEOPOROSI CAMFiC

guió

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

Interès creixent en publicacions de suplementació



Scragg R. Nutrients
2018

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 (la va denominar vitamina soluble en greix)

8 April 1884 - 30 January 1955

By J. Russell & Sons - [1], CC BY 4.0,
<https://commons.wikimedia.org/w/index.php?curid=33184034>

REVIEW

History of the discovery of vitamin D and its active metabolites

Hector F DeLuca



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.

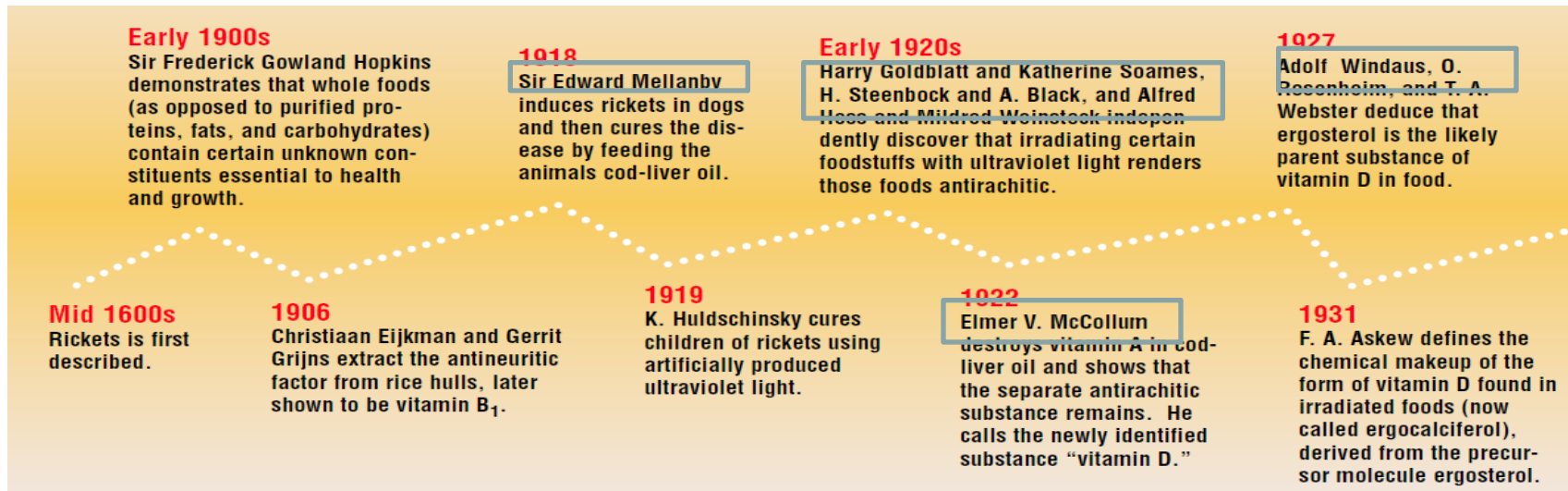
March 3, 1879 - November 15, 1967

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



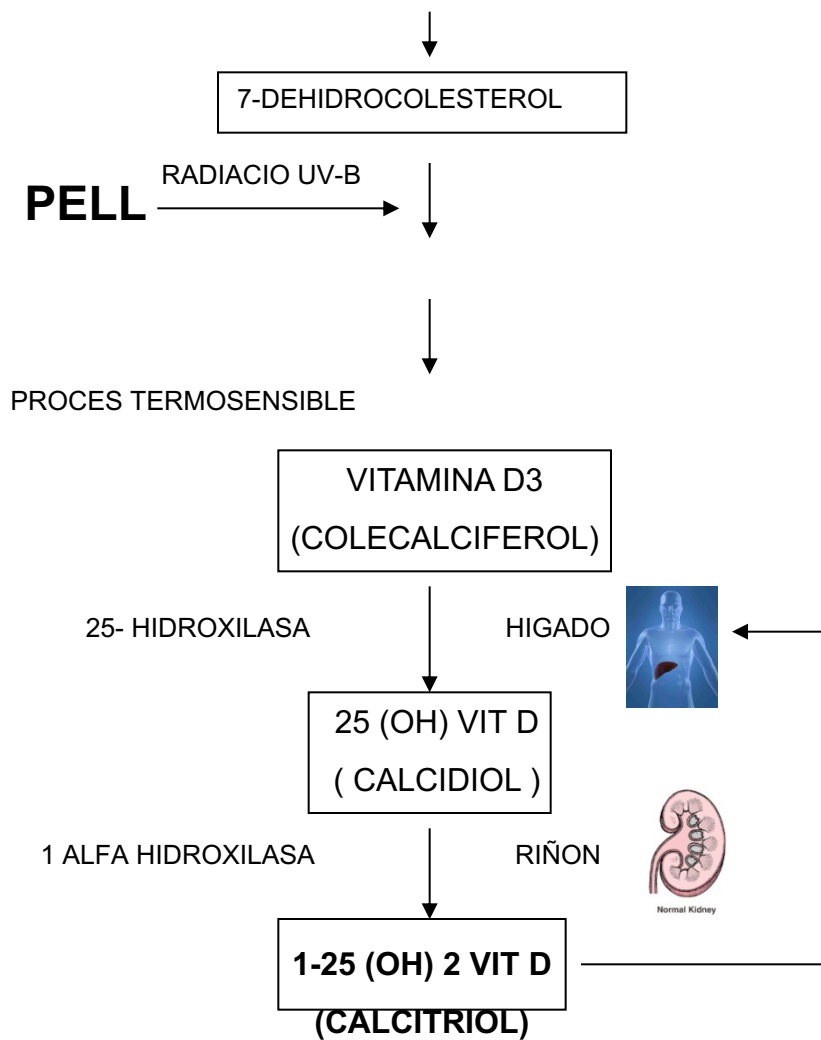
En 1927, 7-dehidrocolesterol es va aïllar per **Adolf Windaus et al.** i la vitamina D₃ va ser identificada al 1937 formada a la pell com a resultat de la irradiació UV de 7-dehidrocolesterol.

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

Vitamina D u Hormona

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

FONT PRINCIPAL



FONTS SECUNDÀRIES



DIETA

Vit D2 (ERGOCALCIFEROL)
VEGETALS, SUPLEMENTS

Vit D3 (COLECALCIFEROL) PEIX BLAU I CARN

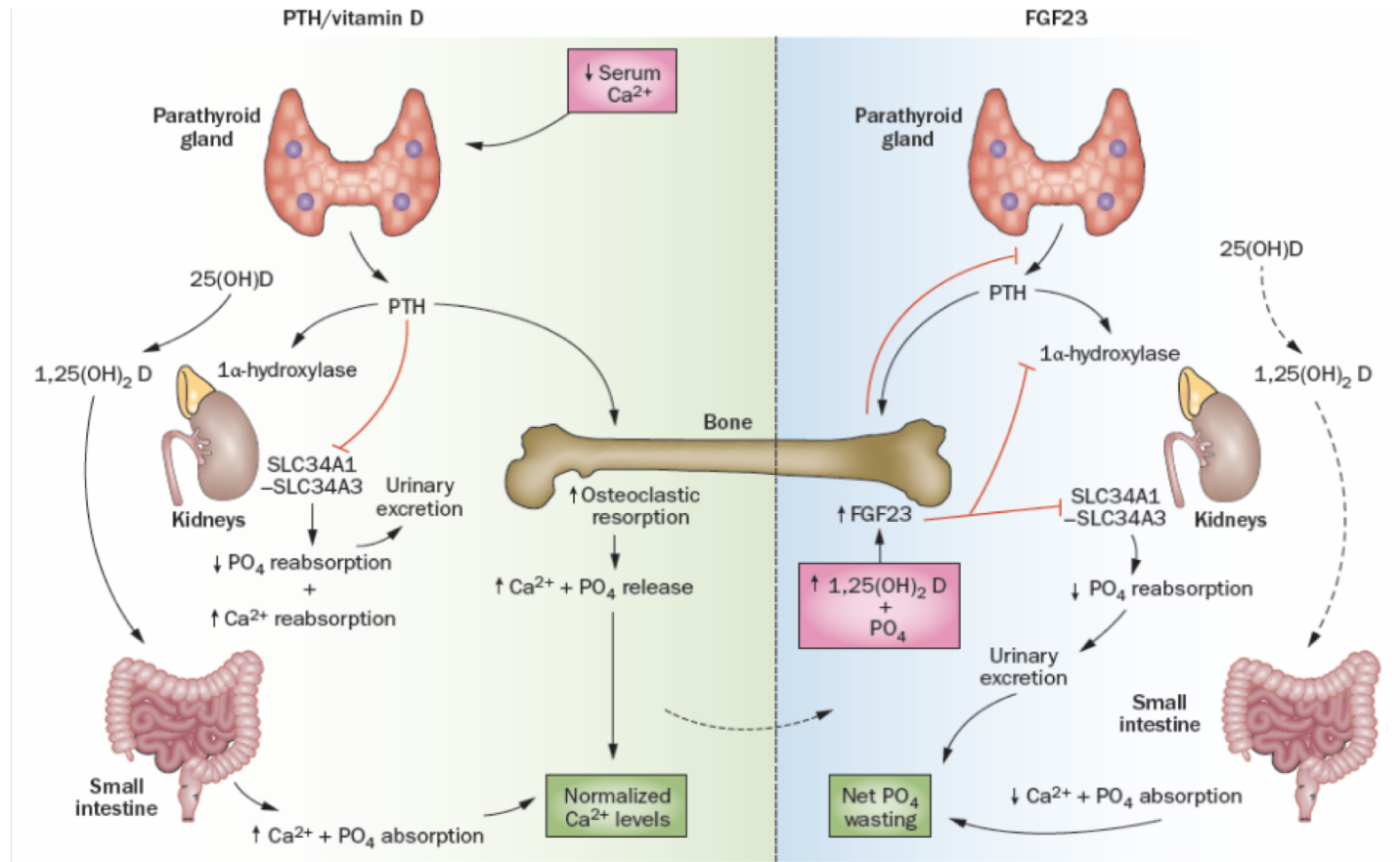
AUGMENT REABSORCIÓ DE CALCI I FÓSFOR RENAL
ESTIMULA OSTEOLASTE
AUGMENTA ABSORCIÓ INTESTINAL DE CALCI I FÓSFOR

Emmagatzemen, transport, difusió i eliminació

- 1.-La vitamina D s'emmagatzema en el **teixit adipós** (colecalfiferol i ergocalciferol) i muscular (calcidiol)
- 2.-La vitamina D els seus metabòlits son transportats **units a 2 proteïnes** plasmàtiques: una globulina (DBP) i l'albumina
 - Calcidiol DBP (85%) albumina (15%)
 - Calcitriol DBP (87%) albumina (12,6%) 0.4% lliure
 - La vitamina D lliure + unida a albumina = biodisponible
- 3.- La principal forma circulant de la vitamina D es la **25-(OH)D lligada a proteïnes**.
 - la seva concentració es indicador del estatus de vitamina D
 - Dolent biomarcador. No es activa. Mínima afinitat per el VDR
 - Gran afinitat per la DBP. La seva concentració varia con las estacions, el tipus de dieta i altres patologies i fàrmacs
 - El calcitriol** : Es la forma activa. Gran afinitat per el VDR. Menor afinitat per la DBP de la que s' allibera més fàcilment. Estreta i fina regulació (Ca, P, PTH, FGF
- 4.-**Eliminació fecal** a través de la bilis i per la orina amb 1-24-25D o àcid calcitroïc

23)

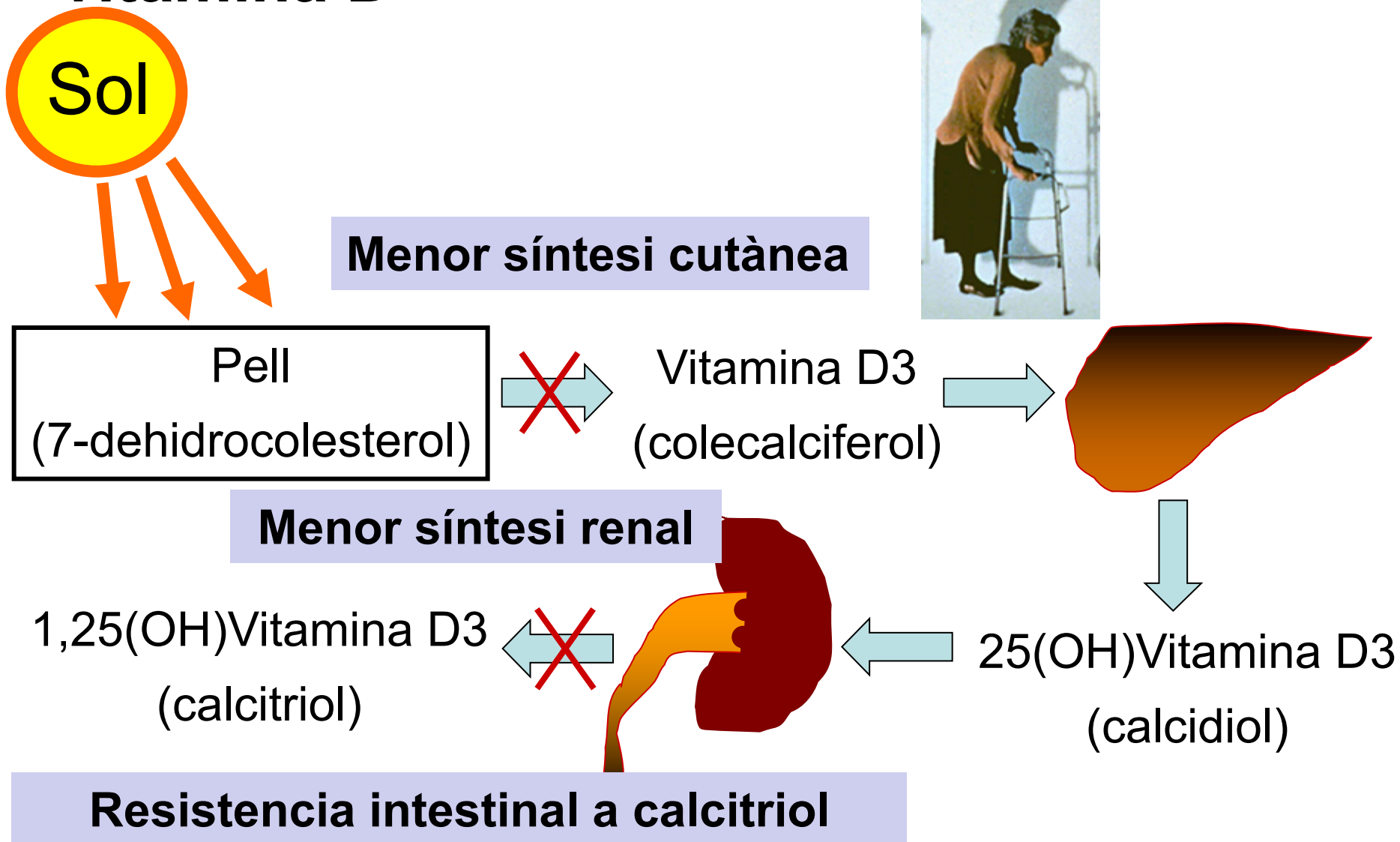
Vitamina D i Os



- Estimula l'absorció intestinal de calci i fòsfat
 - Sense vitamina D solament 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 fòsfat

Di Girolano. Nat Rev Rheumatol 2012

Afectació os amb l'edat i relació amb vitamina D



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: Es caracteritza per 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 metàstasi 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 >75nmol/L (30ng/mL)	Efecte neutre. Objectiu En gent gran amb caigudes freqüents
Upper limit	125 nmol /L (>50ng/mL)	Posibles EA

*Deficiència severa Raquitisme i Osteomalàcia
Hipovitaminosis D: fragilitat ossia**

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

ESCEO, 2013

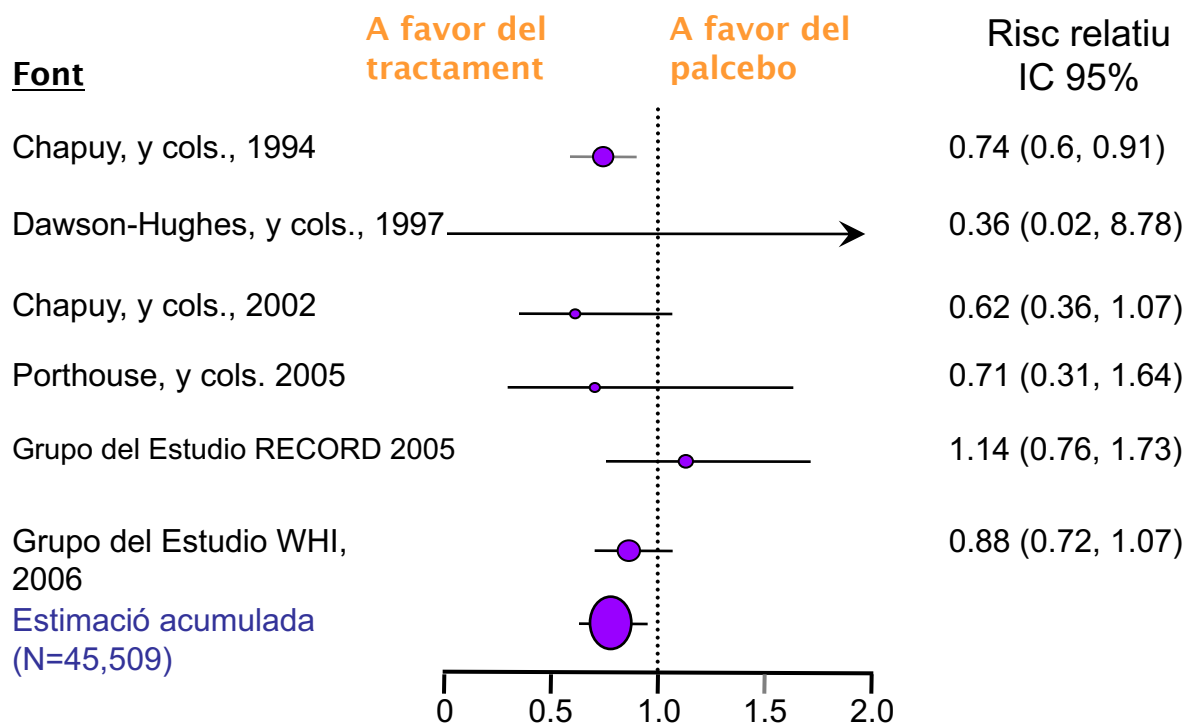
Que més sabem

- Estudis observacionals BF amb Ca+vD, reducció de noves FX superior que con BF sols
- Estudio WHI: Combinat con Ca+vD , efecte antifx superior que TH sol (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

Adami JBMR 2006
Bonnick Current Med Res and Opinion 2007
Carmel. Osteoporos Int 2012
Robins. Menopause, 2014

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

Vitamina D més calci vs. placebo

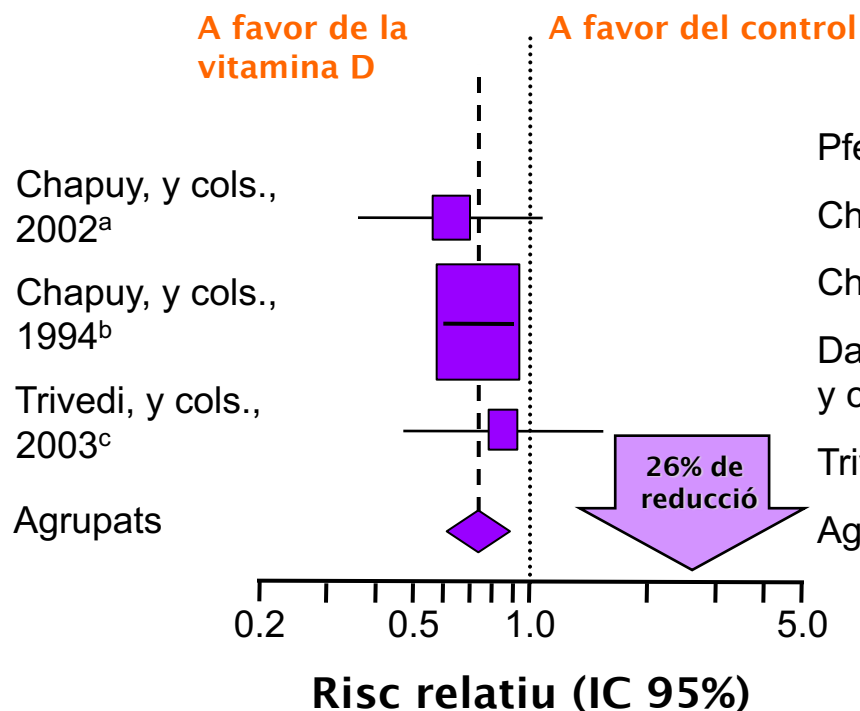


Risc relatiu (IC 95%) de fractura de fèmur

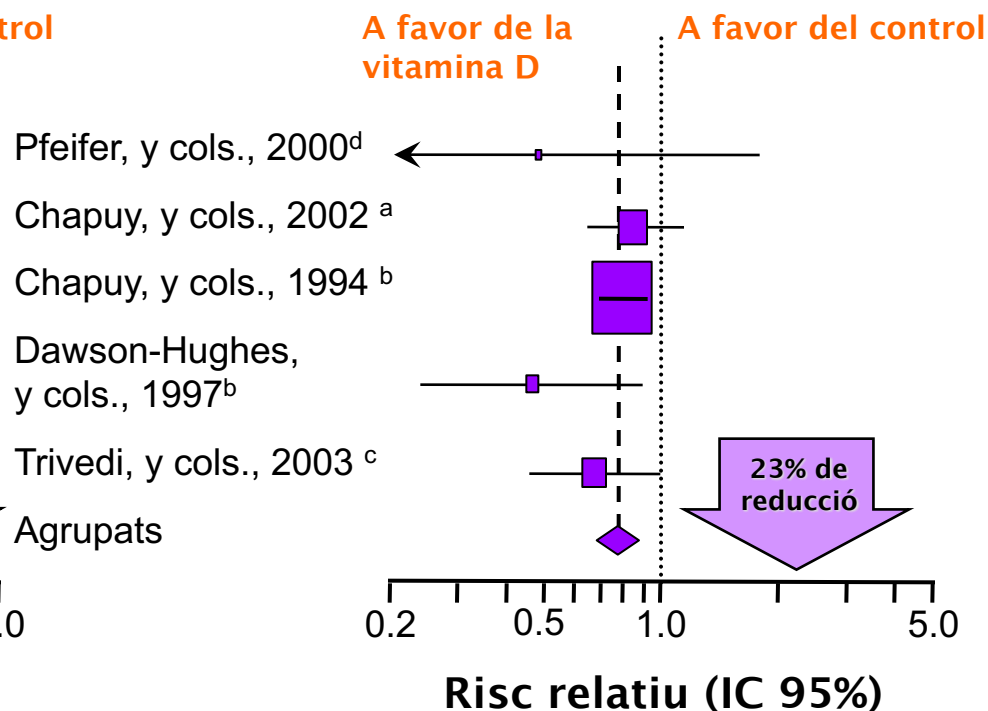
Reducció de risc = 0.82 (0.71, 0.94; P=0.0005)

La dosi de 700 a 800 UI diaries de vitamina D van 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 68500 patients from seven major vitamin D fracture trials in US and Europe”. The DIPART Group.

Conclou:

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 el antecedent de fractura

Fx. Maluc reducció significativa fins i tot amb dosi 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

BMJ 2010; 340:b5463

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 fx 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 recolzen l'ús de calci i vitamina D com intervenció per a reduir el risc de fractures en població institucionalitzada i també a la comunitat

Osteoporos Int 2016

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

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

- Meta-anàlisi 19RCT (16 Fx i 3 càncer) i 28 observacionals de càncer
- Càncer controversia. Si en CCR 6%; pròstata i mama no relació dosi depenent
- 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 de 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 ($< 20\text{ng/ML}$) augmentaven de manera significativa el risc de resposta inadequada (**fractura incident**)

Vitamina D i caigudes

- 30% de las personas majors de 65 anys i el 50% de los >80 cauen un cop al any.
- Las caigudes son la primera causa de fractura de maluc
- ¿Podem reduir l' 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.

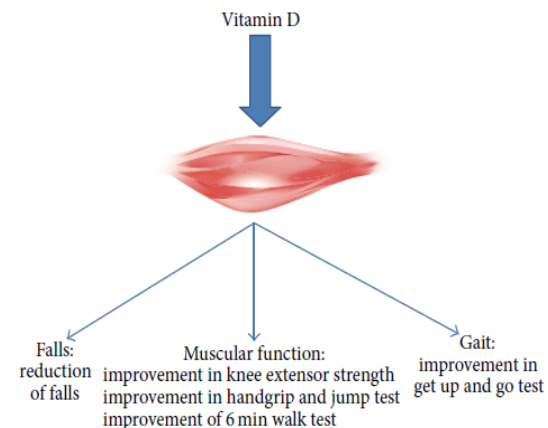
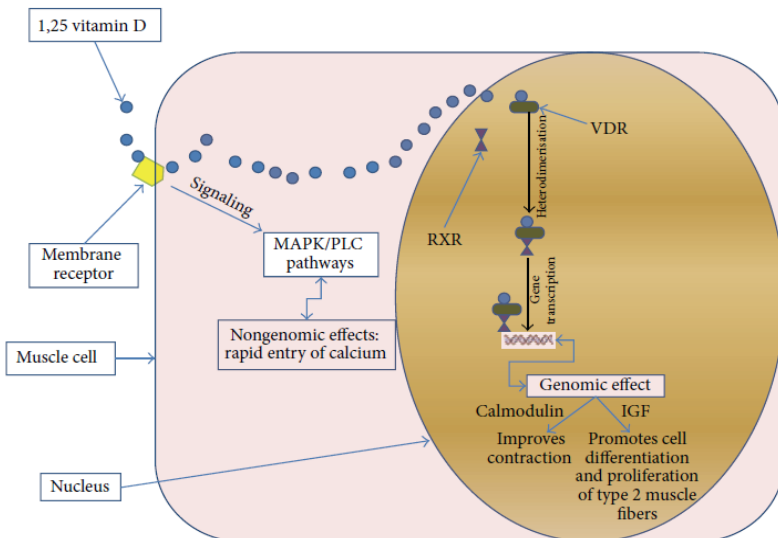


FIGURE 2: Clinical effects of vitamin D on muscles gait and falls.

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 dosi 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}

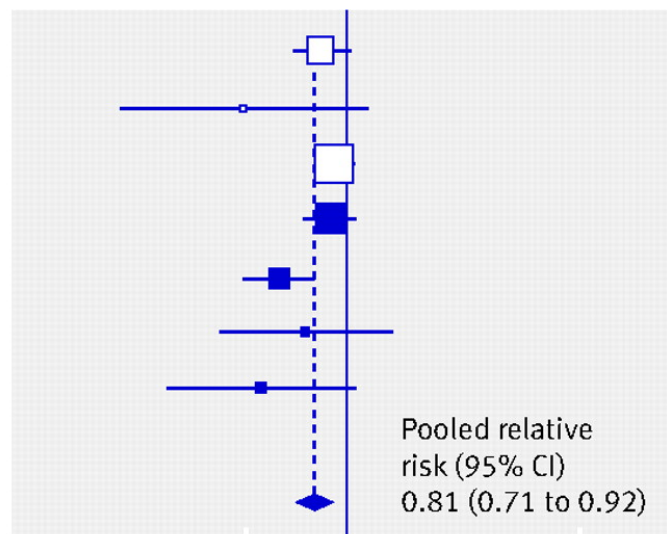
Bischoff-Ferrari et al^{w2}

Pfeifer et al^{w5}

Bischoff et al^{w6}

Pfeifer et al^{w7}

Combined



Low dose vitamin D

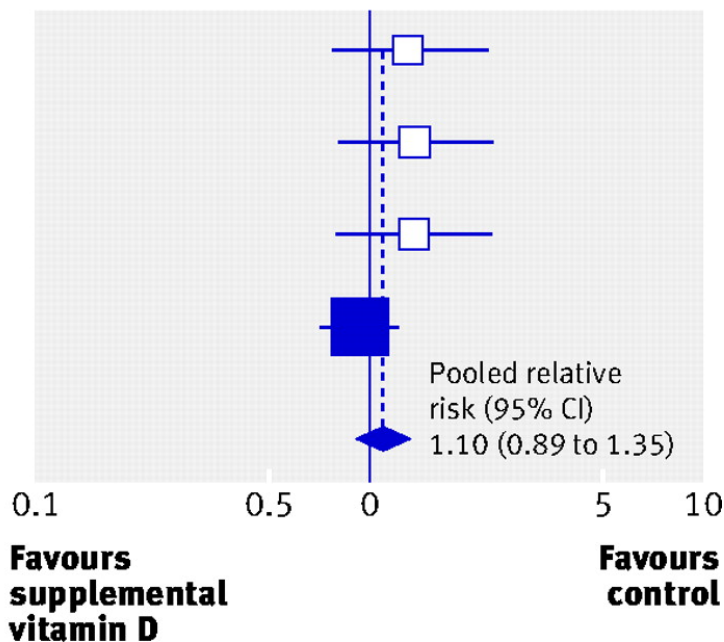
Broe et al^{w1}
(200 IU D₂/day)

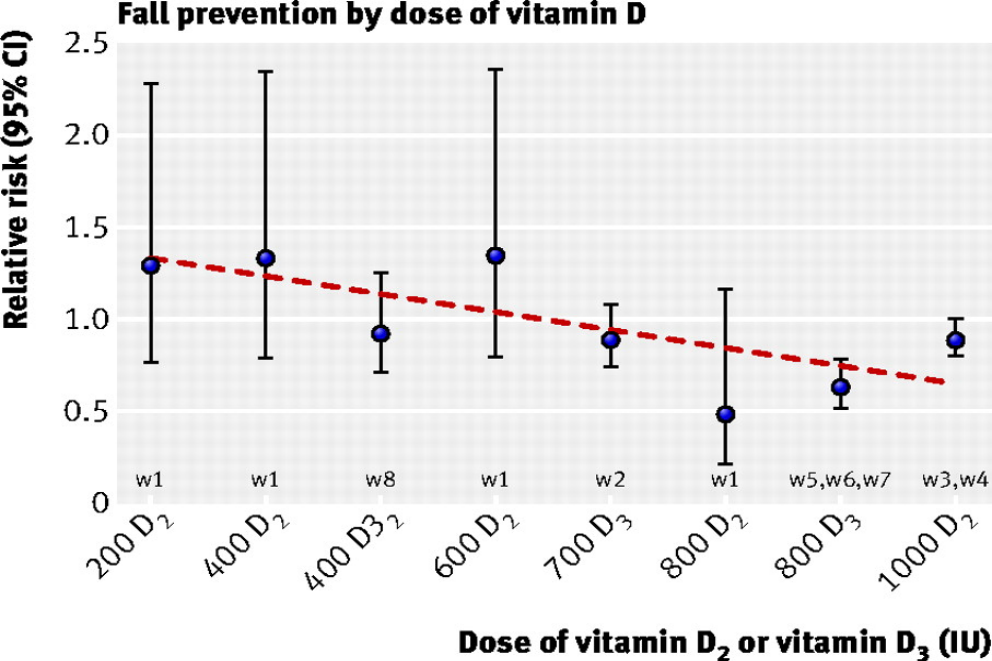
Broe et al^{w1}
(400 IU D₂/day)

Broe et al^{w1}
(600 IU D₂/day)

Graafmans et al^{w8}

Combined



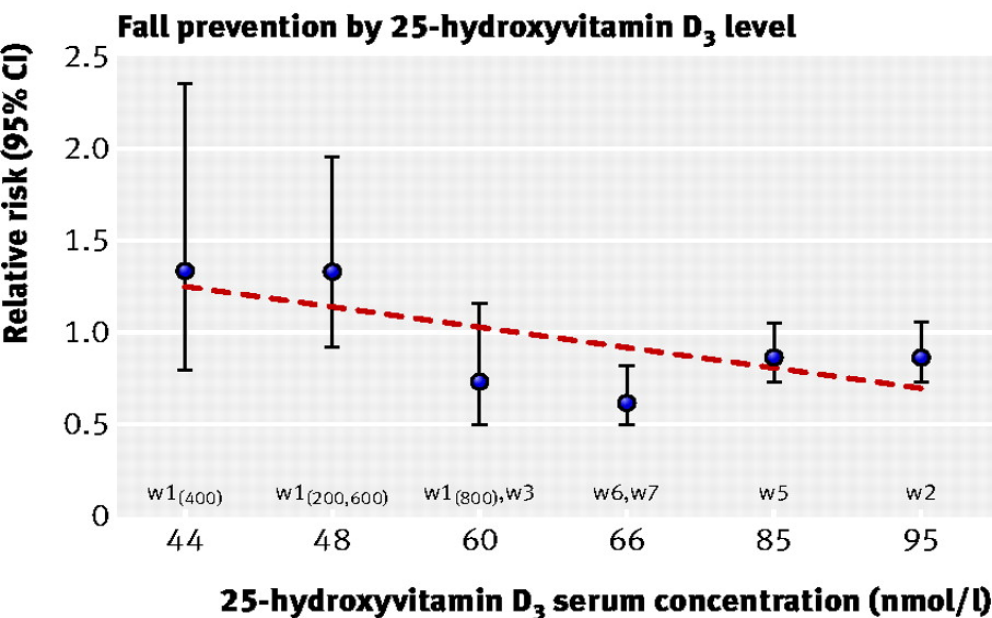


Reducció del Risc de caigudes

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

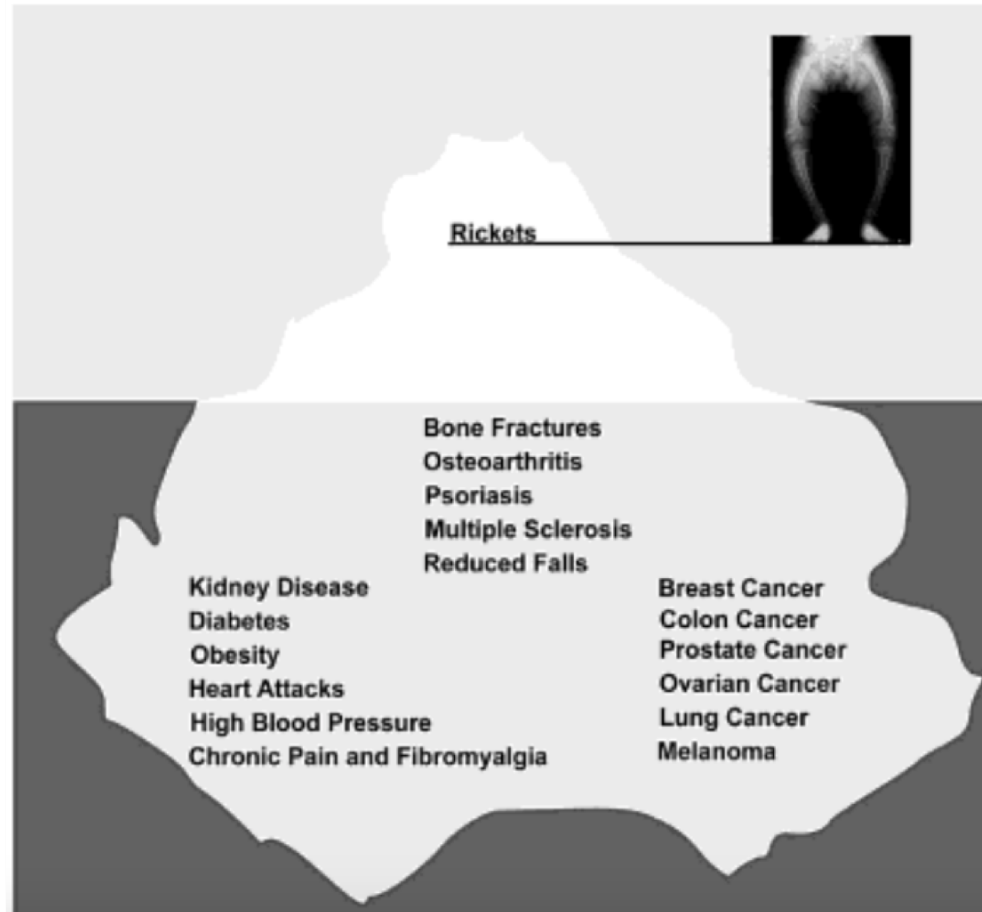


Bischoff-Ferrari, H A et al. BMJ 2009;339:b3692

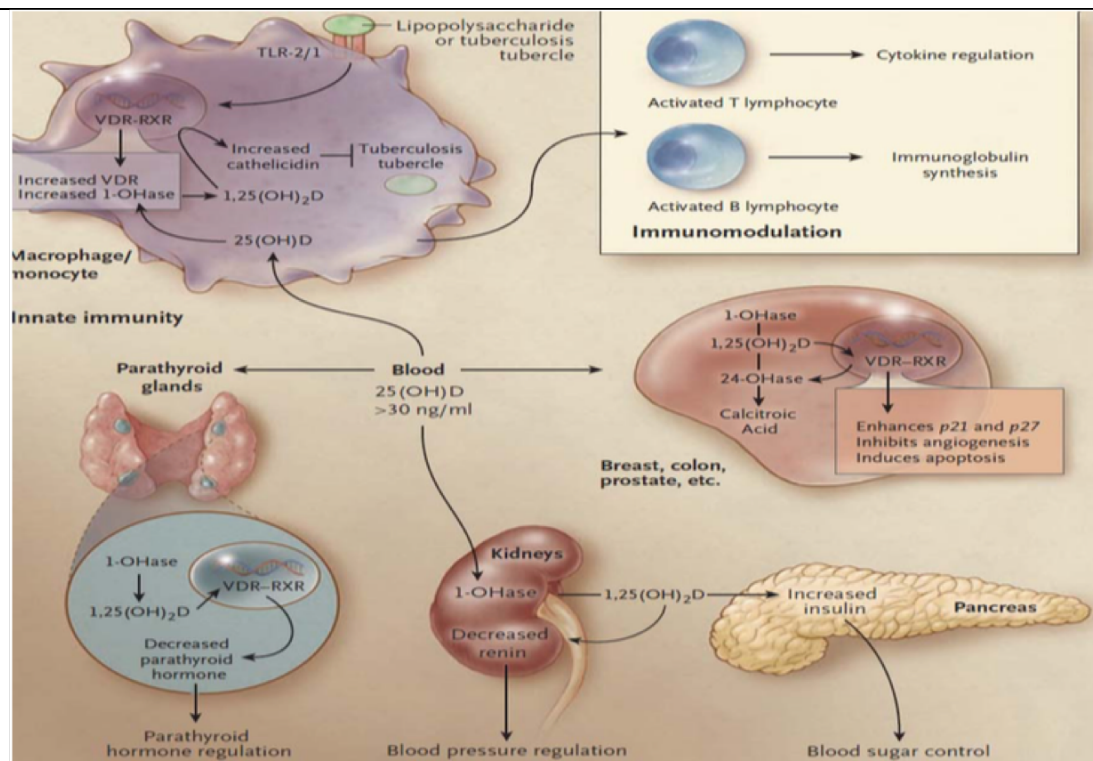
BMJ

Efectes extra ossis

Conditions Associated with Vitamin D Deficiency



Vitamina u Hormona D : efectes extra-òssis



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, osteoblastes, timus, colon, ovari, tiroides músc. estriat, cél. B pàncreas, úter, epidídim, paratiroides, fol·licle pilós

Efectes pleiotròpics de la vitamina D

Regulació del sistema immunològic:

- Immunitat innata i adaptativa
- immunorregulació

Regulació del creixement cel·lular

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

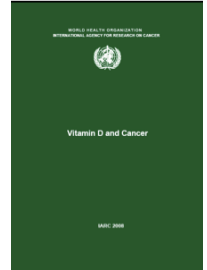
- Malalties infeccioses
- Malalties autoimmunes
- Càncer
- Diabetis i síndrome metabòlica
- Malalties cardiovasculars

Regulació de la secreció i acció hormonal

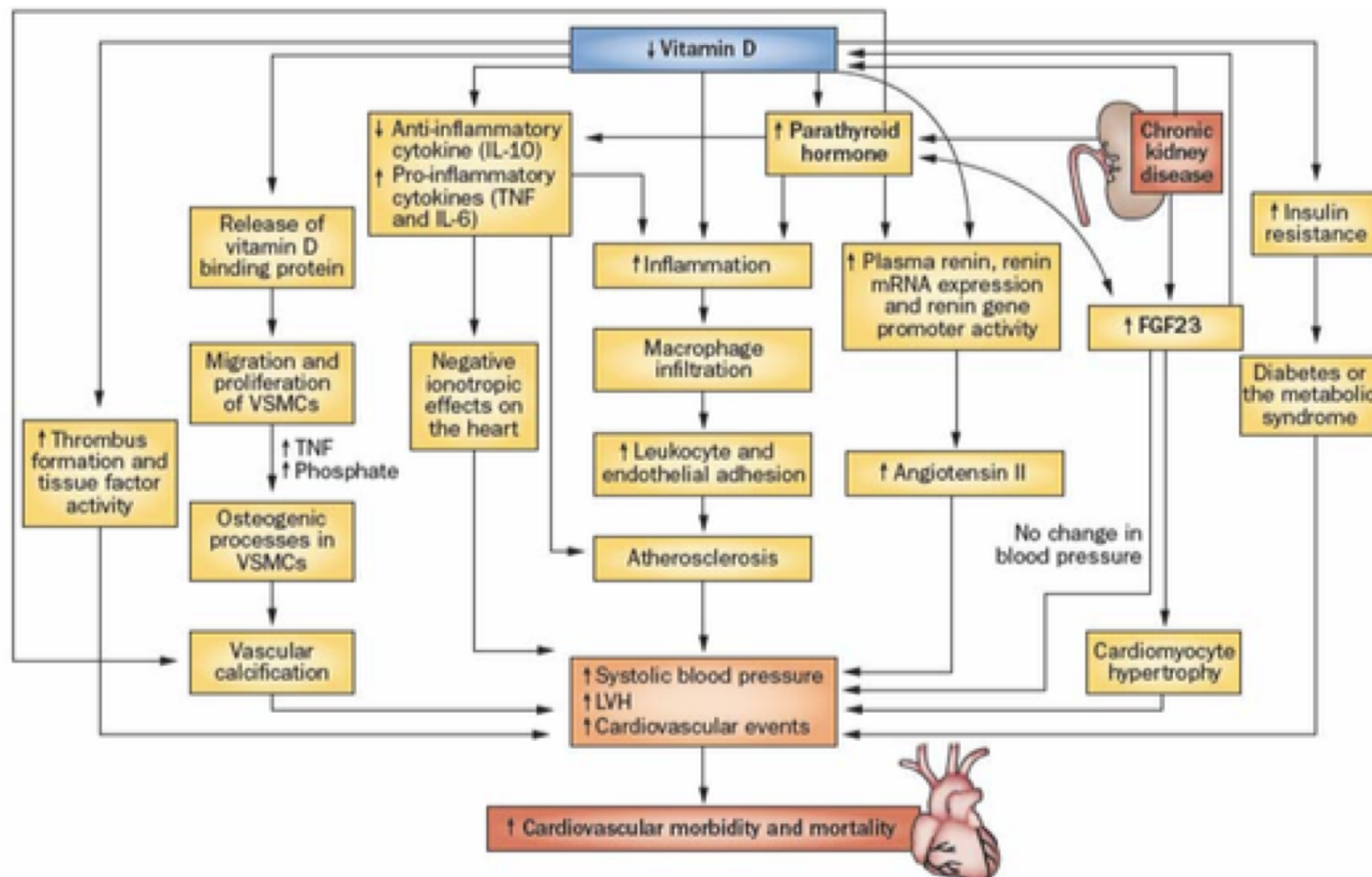
- Augmenta producció d'insulina en cel β
- Augmenta sensibilitat a la insulina
- Inhibeix producció de renina a nivell renal
- Inhibeix secreció de PTH

El dèficit de vitamina D s'ha vist associat

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



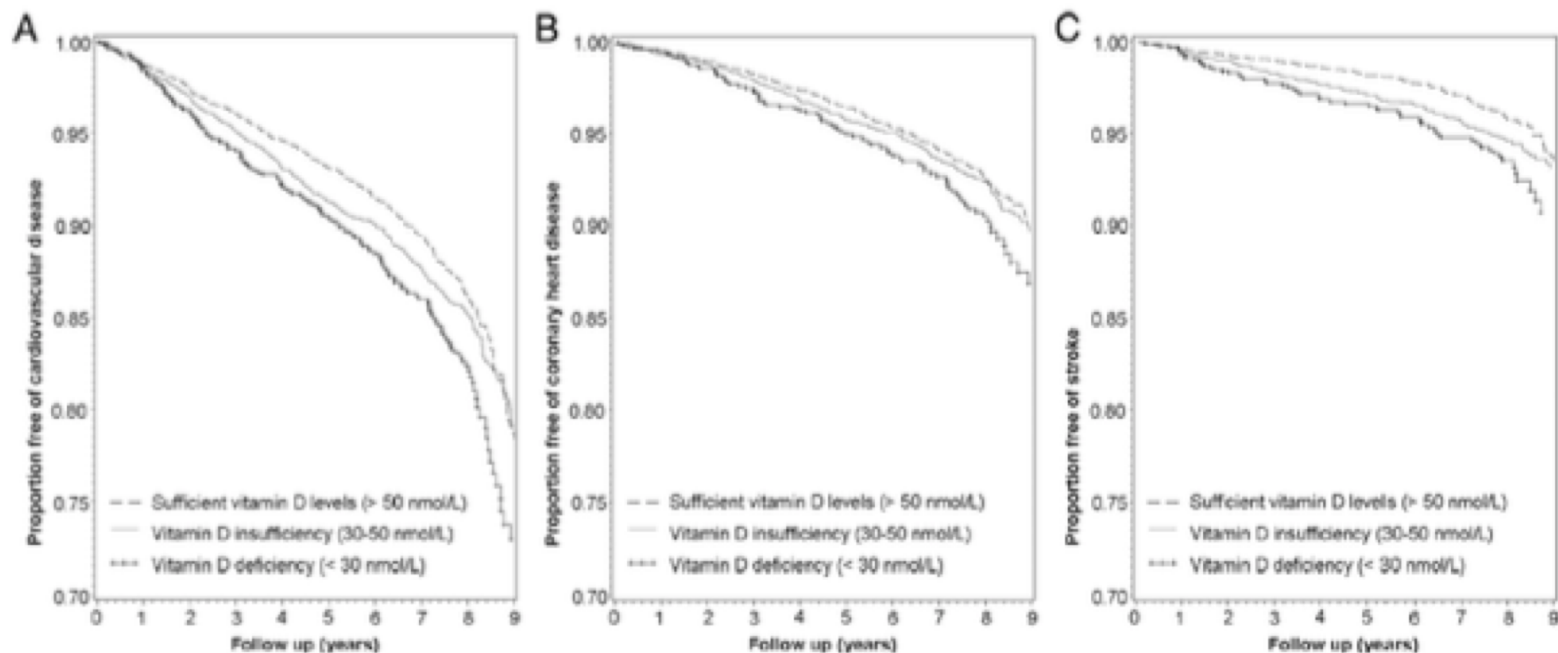
The effect of vitamin D status on risk factors for cardiovascular disease



Gunta, S. S. et al. Nat. Rev. Nephrol, 2013

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 solament en població general , sinó també en determinats grups de pacients como diabètics, sd metabòlic, insuficiència hepàtica o renal o institucionalitzats.
- Un metanàlisi en població general mostrava disminució lineal del risc de mort amb el 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

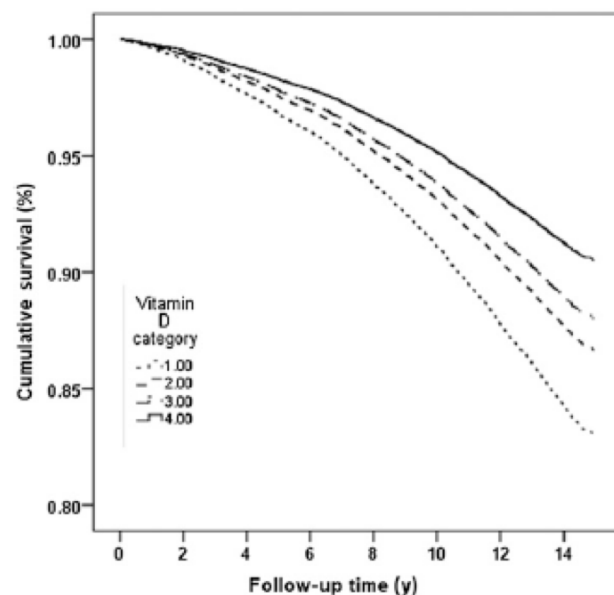
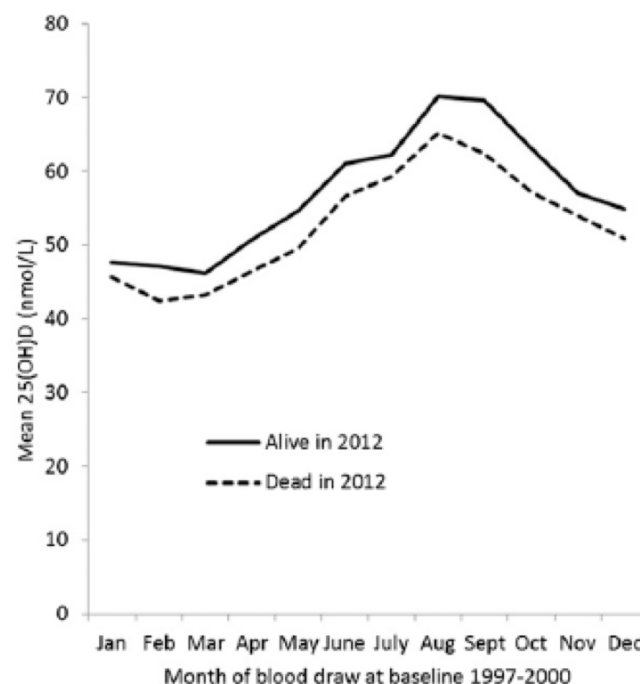


FIGURE 2. Survival between 1997 and 2012 by serum 25-hydroxyvitamin D category in men and women with adjustment for age, sex, and month.



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

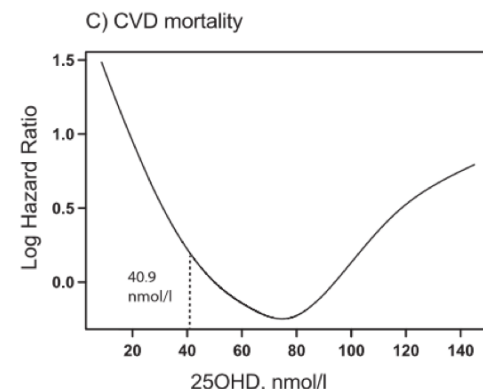
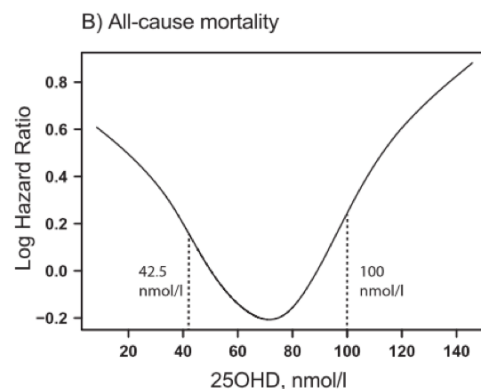
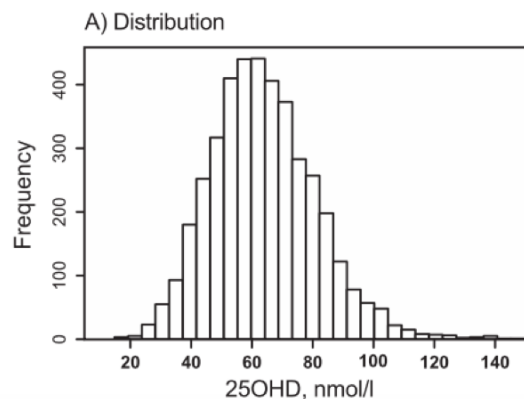
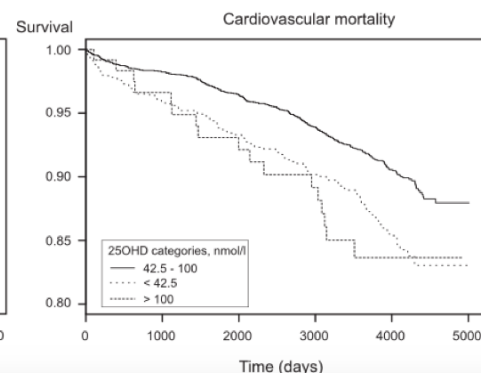
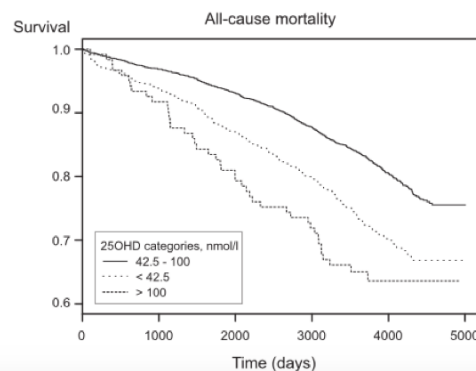


Table 3. Risk for All-Cause and CVD Mortality According to Categories of Plasma 25OHD

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)			
Crude	1.64 (1.41–1.91)	1.00	2.18 (1.60–2.96)
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	1.39	0.90	1.61
HR (95% CI)			
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.

Quantificació de la vitamina D

Quina molècula quantificar?

Les molècules que actualment tenen interès clínic són:

1,25-dihidroxitamina D (Calcitriol)

- Forma biològicament activa (concentracions picomolares).
- Vida mitjana curta (3-5 dies).
- Producció alterada en insuficiència renal.

25-dihidroxitamina D (calcidiol)

- Concentracions nanomolares.
- 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 quimioluminiscent.

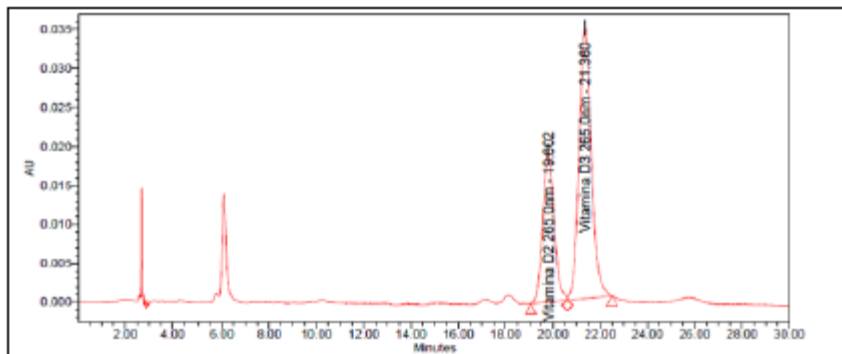


Figura 3. Cromatograma de los patrones de vitaminas D₂ y D₃.

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

- 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 referencia si no en funció d'objectius relacionats amb paràmetres de salut òssia
- Es recomana determinar a l'hivern o primavera

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

- Les determinacions de vitamina D s'ha incrementat de manera exponencial en els últims anys.
- En els últims 5 anys, en els laboratoris de l'ICS, s'ha triplicat el numero 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.**

RECOMANACIONS PER LA 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, Celiàquia, 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).

RECOMANACIONS PER A LA MESURA DE VITAMINA D

NO ES RECOMANA MESURAR 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.

Necessitats

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.

INSTITUTE OF MEDICINE **Advising the nation • Improving health**
OF THE NATIONAL ACADEMIES

En pacients amb osteoporosi

“Guía Europea para el diagnostico y tratamiento de la osteoporosis”

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

Guía SEIOMM y la SER

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

Kanis JA Osteoporos Int 2008; 19: 399–428.

www.nof.org/professionals/Clinicians_Guide.htm

Necessitats i nivells òptims

- Diferents societats científiques diferents recomenacions 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 para efectes extra-ossis

Le Fevre. Am Fam Physician 2018
Institute of Medicine 2010

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

Realment es tan prevalent la deficiència de vitamina D a Espanya ?

Archives of Gerontology and Geriatrics 59 (2014) 78–82

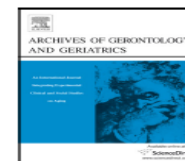


ELSEVIER

Contents lists available at ScienceDirect

Archives of Gerontology and Geriatrics

journal homepage: www.elsevier.com/locate/archger



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

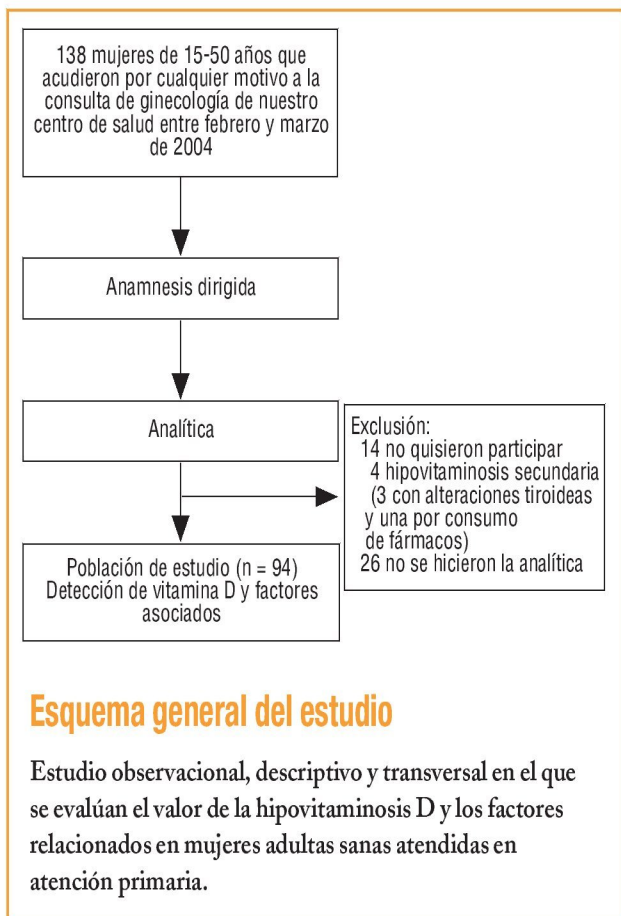
Baseline characteristics of the population.

Variables	Whole stud 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 hipovitam. 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 Gudíña Escudero^a, Cristina Pozo Díaz^c, Ricard Moreno Feliu^d y Maria Vilamala Muns^e



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

Un **47,9%** va presentar insuficiència de (25 [OH] D) de 10-20 ng / ml.

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

La PTH es trobava dins de la normalitat.

ORIGINAL ARTICLE

Serum 25-hydroxyvitamin D, parathyroid hormone, calcium intake, and bone mineral density in Spanish adults

J. M. Olmos^{1,2} · J. L. Hernández^{1,2} · P. García-Velasco³ · J. Martínez^{1,2} · J. Llorea^{1,4} · J. González-Macías^{1,2}

1.-Status en dones postmenopàusiques > 50 a.
(Cohorte Camargo)

- <10 ng/ml---5%
- <20-----40%
- <30-----83%

2.-Relació amb PTH, BMD, Ca++

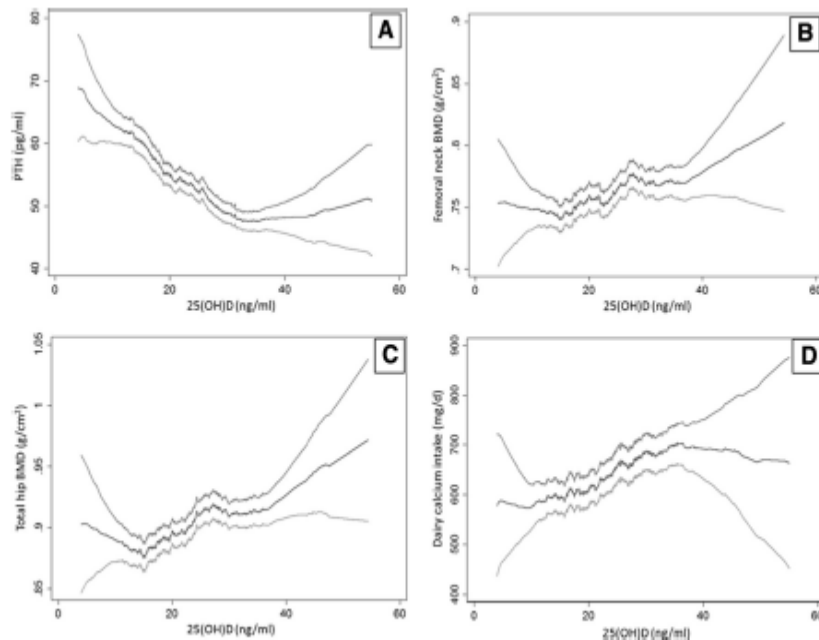


Fig. 1 Adjusted LOESS plots showing the relationship between serum 25(OH)D and **a** PTH ($p<0.001$), **b** BMD at the femoral neck ($p<0.01$), **c** BMD at the total hip ($p<0.01$), and **d** dairy calcium intake ($p<0.01$). Gray lines represent 95 % CI

30 ng/ml

Prevalencia de hipovitaminosis D en una població anciana institucionalitzada. Valoració del tractament substitutiu

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

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

Evolució dels paràmetres analítics durant el tractament en els dos grups de estudi

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.

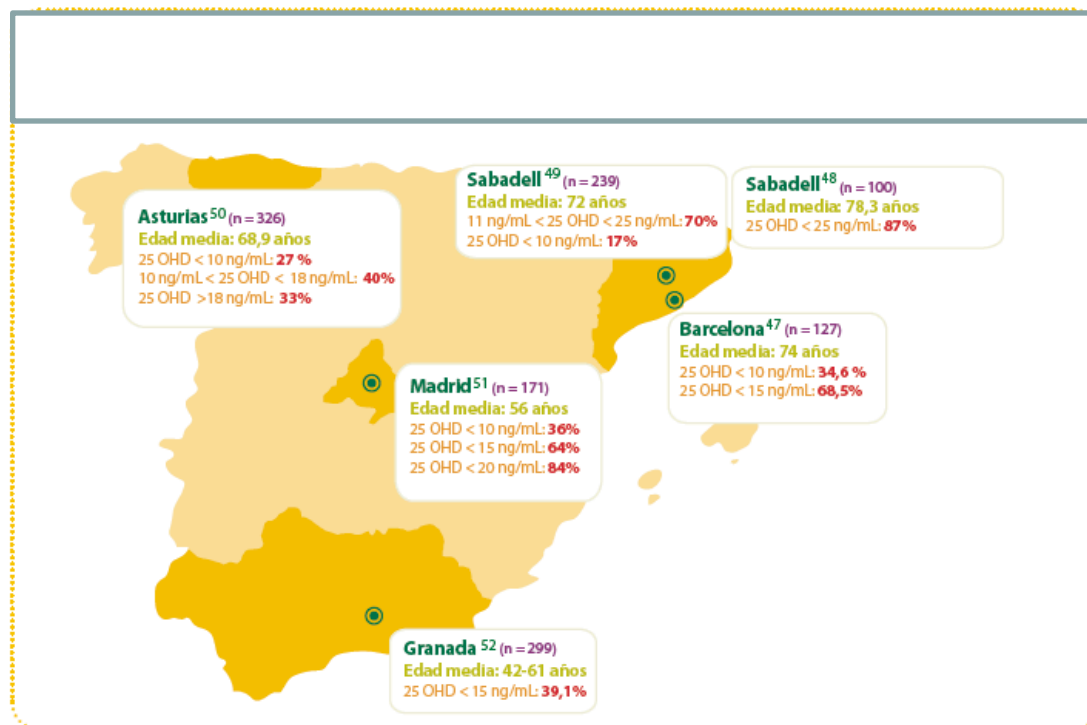
Estudi transversal en el qual es va incloure de forma aleatòria 100 ancians institucionalitzats.

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 ESPANYA



*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 domantes (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:suboptimo: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-otoñ 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 Institucio-nalizados: (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 tractar

- **EMPIRICAMENT** , els de alt risc:
 - Persones obeses ($\text{IMC} \geq 30 \text{ kg/m}^2$).
 - 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 **INSUFICIENCIA** EN DETERMINACIÓ ANALÍTICA
($25 \text{ OHVD} < 20 \text{ ng/ML}$)*

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:

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

Disposen 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®**).

Totes tenen formulacions associades a Ca a diverses quantitats (200, 400, 800, 880, 1000 UI)

¿Quina pauta utilitzar per suplementar?

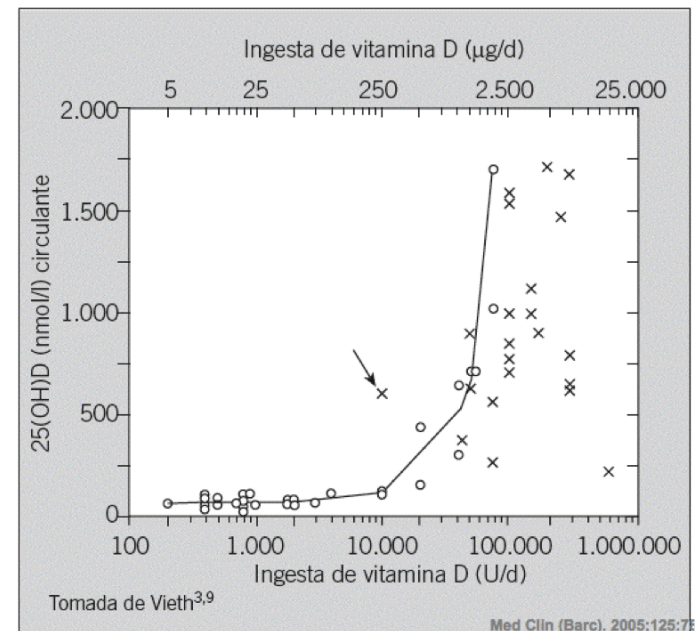
- **En situacions de dèficit (<10 ng/mL).**
 - Dosi de 50.000 UI D3 a la setmana durant 2-3 mesos i després 800-2.000 UI dia de manteniment o 50.000 al mes.
 - 16.000 UI de calcifediol a la setmana durant 4 setmanes i després 16.000UI cada 3 o 4 setmanes
- **Entre 10-25 ng/mL,** dosi de carga amb interval 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 la OP la pauta recomanada es de 25.000 UI al mes

Ingesta elevada per suposar toxicitat

Les manifestacions de toxicitat s'associen a hipervitaminosi, hipercalcèmia i hipercaliúria

Símtomes 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 a als 4 m (i no abans de 4 setmanes de la darrera dosi) i després si es pot un cop al any
- En les **pautes de manteniment NO** caldria determinacions de 25OHD



Resumen

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

Resumen (II)

- Hi ha una alta prevalença de concentracions baixes de vitamina D tan en població general com en individus amb determinades patologies
- **No es recomana cribat poblacional** , solament 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 son elevades, poc freqüents i habitualment per error en la dosificació