

XXIIè CONGRÉS DE LA SOCIETAT CATALANA ENDOCRINOLOGIA I NUTRICIÓ

**Vitamina D:
Tothom té dèficit?
Cal tractar a tothom?**

W. Ricart

Unitat de Diabetis, Endocrinologia i Nutrició Territorial de Girona

Hospital Universitari de Girona Dr. Josep Trueta

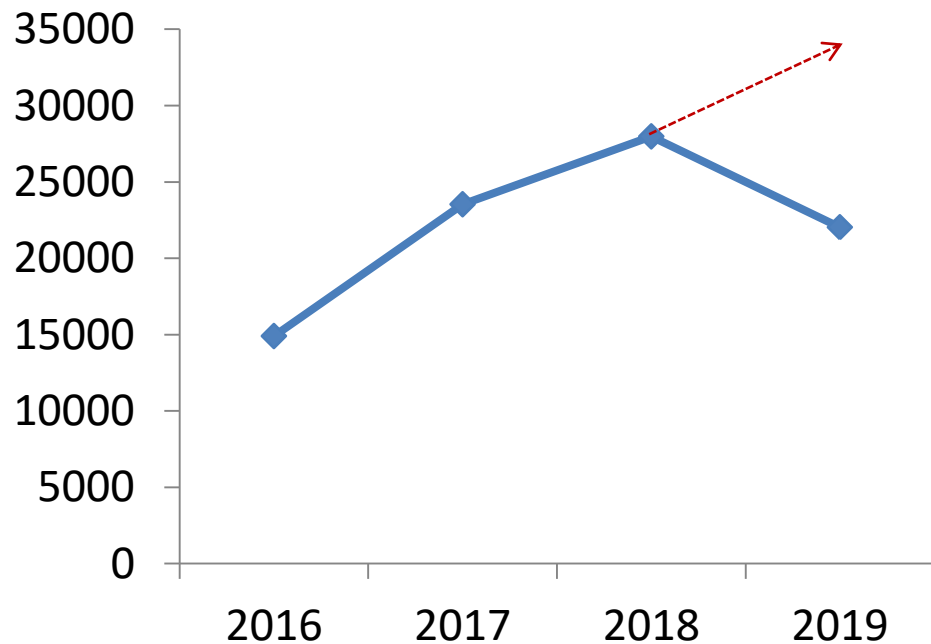
Universitat de Girona

CIBER-OBN

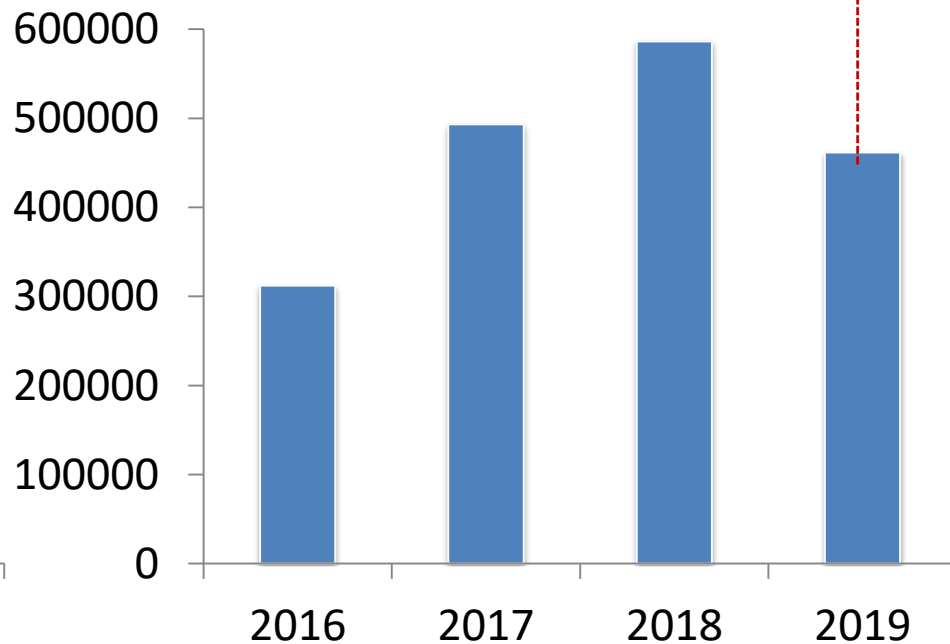
Situació actual (ICS-Girona)

- Determinacions laboratoris**

Determinacions



Costs

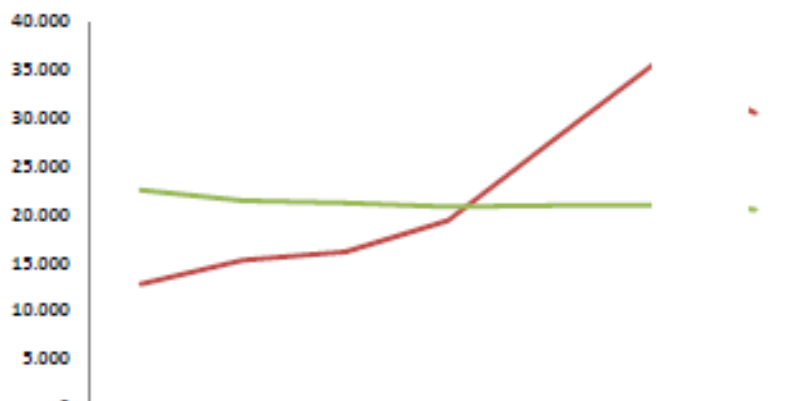


Situació actual (RS-Girona)

• Consum de Vit D

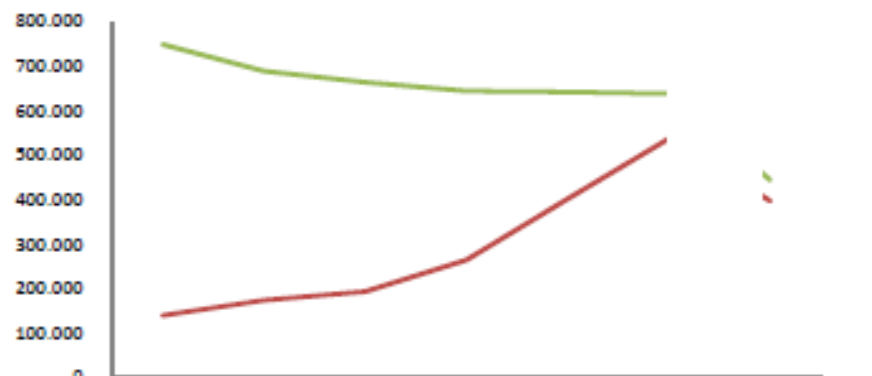
- **4% de la població** ha retirat vitamina D des del gener 2019 fins l'agost 2019
- **0,4% de la població** està prenent doble tractament

Pacients



| | 2013 | 2014 | 2015 | 2016 | 2017 | 2018 | gen-ago 2019 |
|------------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------------|
| vit D | 12.799 | 15.277 | 16.136 | 19.385 | 27.522 | 35.555 | 30.531 |
| Vit D + Ca | 22.556 | 21.461 | 21.231 | 20.830 | 20.970 | 21.015 | 20.527 |

IMPORT LÍQUID (€)



| | 2013 | 2014 | 2015 | 2016 | 2017 | 2018 | gen-ago 2019 | any |
|------------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|--------------|-----|
| vit D | 139.683 | 173.843 | 192.940 | 264.304 | 401.525 | 537.126 | 397.011 | |
| Vit D + Ca | 748.477 | 688.887 | 663.386 | 644.008 | 641.528 | 637.648 | 443.613 | |

XXIIè CONGRÉS DE LA SOCIETAT CATALANA ENDOCRINOLOGIA I NUTRICIÓ

Una necessitat demostrada...

Revisió (+/-) crítica de la determinació de la Vitamina D i el seu suplement a la població general

W. Ricart

Unitat de Diabetis, Endocrinologia i Nutrició Territorial de Girona

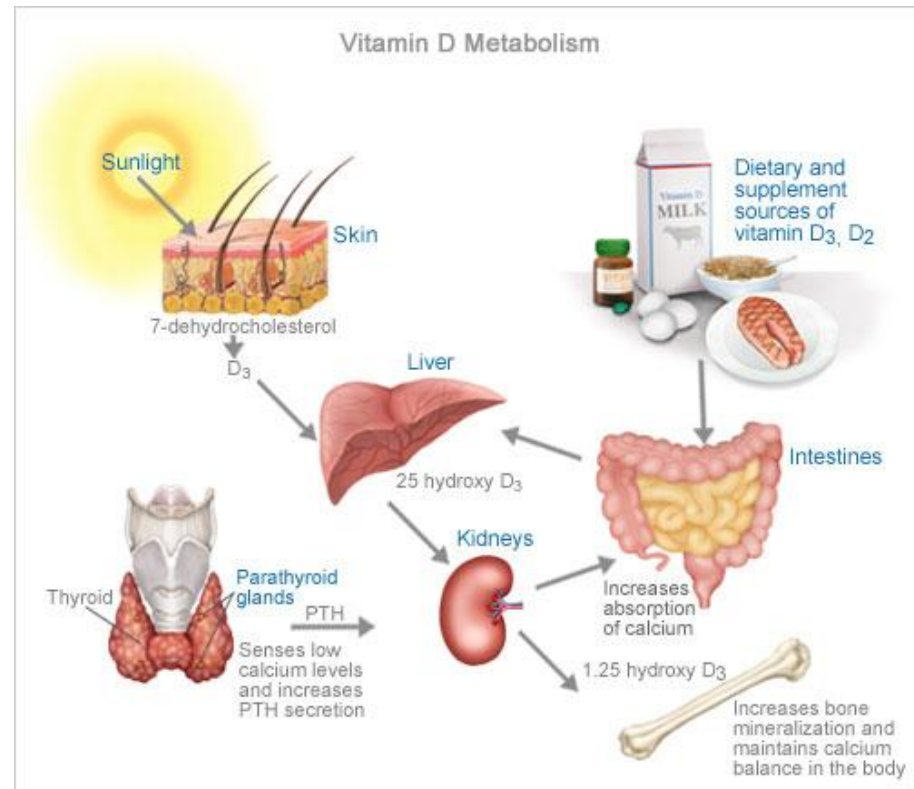
Hospital Universitari de Girona Dr. Josep Trueta

Universitat de Girona

CIBER-OBN

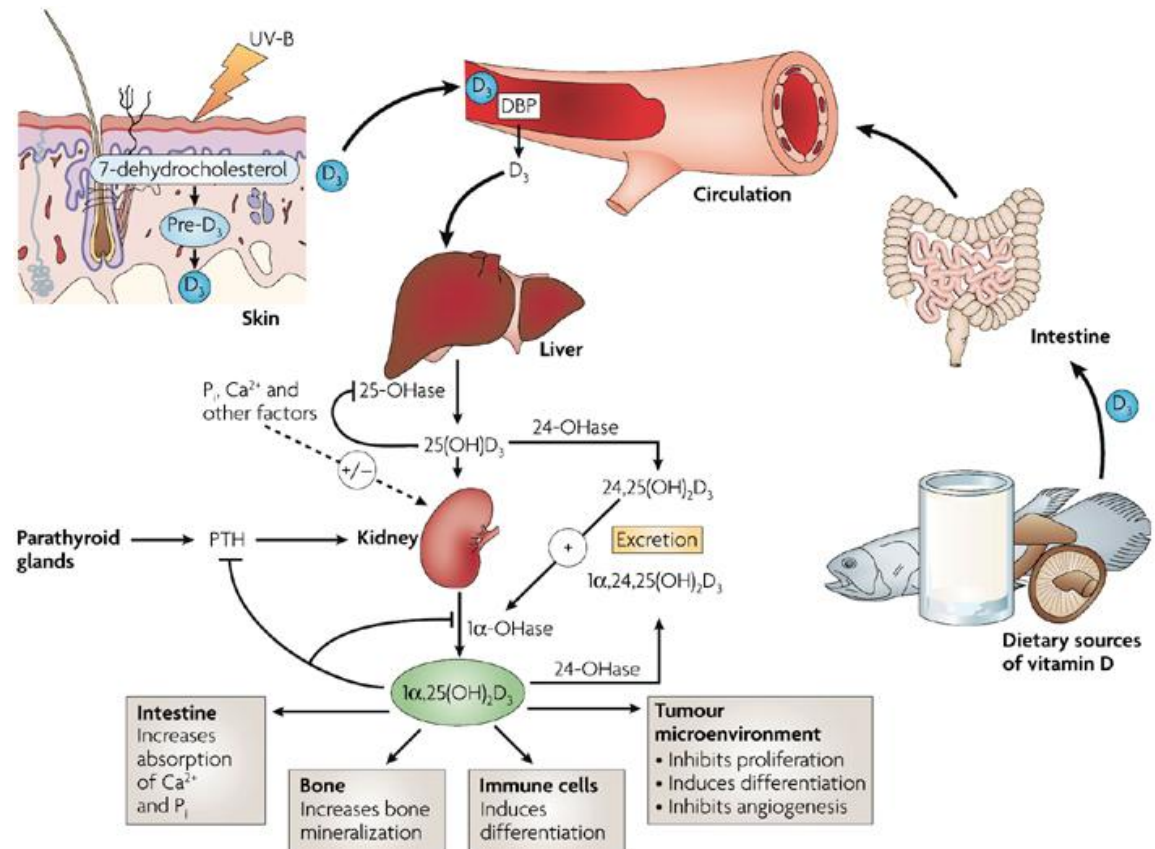
Context

- La vitamina D ($1\alpha,25$ [OH] $_2$ -VD) és un nutrient (hormona) essencial en l'homeòstasi òssia.
- Està demostrada la seva utilitat quan existeix un dèficit “real” de Vitamina D
 - **Raquitisme / Osteomalàcia:**
 - Clínica característica
 - Disminució VD i augment PTH
 - **Raquitisme /osteomalàcia ≠ osteoporosi**
- El tractament actual amb suplementes de VD supera la prevalença d'aquesta situació

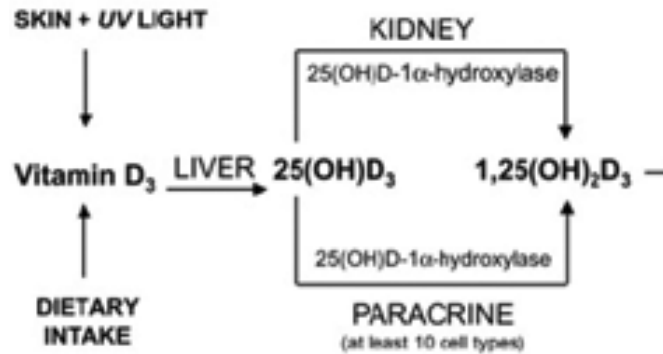
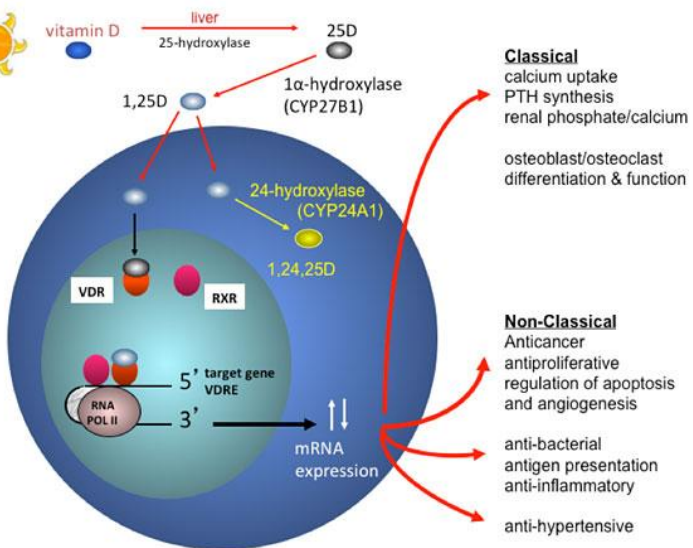


Context

- S'ha descrit el seu rol en el sistema immunològic
- S'ha proposat com a tractament preventiu en:
 - Osteoporosi
 - Diabetis
 - Càncer
 - ECV
 - ...



Vitamina D: Funcions



| Comments: | | |
|---|--|---|
| Vitamin D itself is biologically inactive. It is a precursor of $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$. | Serum $25(\text{OH})\text{D}_3$ is a marker of vitamin D nutritional status. | $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ is a steroid hormone that produces biological responses via binding to its receptor (VDR) in at least 37 tissues. |

| PHYSIOLOGICAL SYSTEMS | BIOLOGICAL RESPONSES | VITAMIN D DEFICIENCY RELATED DISEASES |
|--|--|---|
| ALL CELLS | Cell cycle regulation Cell proliferation inhibition | Cancer Prestate, breast, colon cancer (prevention) leukemia and other cancers |
| CALCIUM HOMEOSTASIS | Intestinal calcium absorption & Bone remodeling | Rickets, osteomalacia, osteoporosis |
| IMMUNE SYSTEM INNATE ADAPTIVE | Simulate macrophage function & synthesis of antimicrobial peptides Dendritic and T-cell function | Increased prevalence of infection e.g. tuberculosis Increased autoimmune diseases; e.g. type 1 diabetes, multiple sclerosis, inflammatory bowel disease, psoriasis |
| PANCREAS β Cells | Facilitate insulin secretion | Impaired glucose tolerance and diabetes / metabolic |
| HEART & CARDIOVASCULAR | Renin-angiotensin regulation, coagulation, fibrinolysis, heart muscle function | High renin hypertension, increased cardiovascular risk, increased thrombogenesis |
| MUSCLE | Promote normal skeletal muscle development; improve muscle strength | Muscle myopathy; increased falls |
| BRAIN | <i>In progress</i> Brain has VDR & 1α -Hydroxylase | Vitamin D deficiency <i>in</i> <i>utero</i> alters adult behavior (mice) |

Qüestions: grau d'evidència

- Quina és la **efectivitat clínica** d'analitzar la {VD} i complementar amb VD en la població general?
- Quin és el **cost efectivitat** d'analitzar la {VD} i complementar amb VD en la població general?
- Quin és el **grau d'evidència** de les recomanacions de determinar la {VD} i complementar amb VD de les guies clíniques en la població general

Metodologia

- **Revisió informes documentats diferents agències**
 - Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
 - UK Scientific Advisory Committee in Nutrition (SCAN)
 - US Preventive Service Task Force (USTPF)
 - National Institut of Health (NIH)
 - **AEMS no posicionament?**
 - Scintia. Departament de Salut.Generalitat de Catalunya

Resultats

- Només “evidència” de algun tipus de millora en el dèficit “real” de Vitamina D

- **Raquitisme / Osteomalàcia:**

- Clínica característica
- Disminució VD i PO₄, augment PTH

- **Osteoporosi** (≠ Osteomalàcia)

- Evidència en alguns casos d'osteoporosi
- **Només si combinat amb Calci**



Resultats

- La literatura és concordant: només és útil en casos de dèficit “real” de vitamina D
 - **Raquitisme i osteomalàcia**
- i preventiu de raquitisme i osteomalàcia en pacients de risc
 - **Síndrome malabsorció intestinal**
 - **Insuficiència renal crònica** (no la determinació ni tractament de 25-OH-VD)
 - **Fàrmacs que afectin absorció i/o metabolisme VD**
 - Baixa exposició solar (??)
- Osteoporosi?
 - Només si s'acompanya de Calci

Resultats

- La determinació de vitamina D **no** es tradueix en millores en l'estat de la vitamina D. (no asseguren adherència al tractament)
- La majoria dels estudis **no** identifiquen evidències directes sobre la utilitat clínica (proves i tractament) de la VD.
 - Càncer
 - CVD
 - Mortalitat per qualsevol causa
 - IRC
 - Infeccions
 - **Excepció: reducció caigudes (gent gran)?**

Resultats

- **No** es justifica la **determinació** de vitamina D a la població general (evidències de qualitat variable)
- El **cribratge** de vitamina D només pot ser beneficiós per a les **poblacions amb risc** més elevat de deficiència de vitamina D, però no per a les poblacions de risc normal (evidències indirectes):
 - Raquitisme i osteomalàcia
 - Síndrome malabsorció intestinal
 - Insuficiència renal crònica
 - Fàrmacs que afectin absorció i/o metabolisme VD
 - Baixa exposició solar (??)

Further research is needed...

- ...de veritat?



- D'acord!

Metodologia

- **Revisió pubmed**

- *Vitamin D testing*

- 1.380 articles
 - 19 meta-anàlisi
 - 6 meta-anàlisi darrers 5 anys

- *Vitamin D supplementation*

- 10.279 articles
 - 304 meta-anàlisi
 - 166 meta-anàlisi darrers 5 anys



PublMed

Further research is needed...

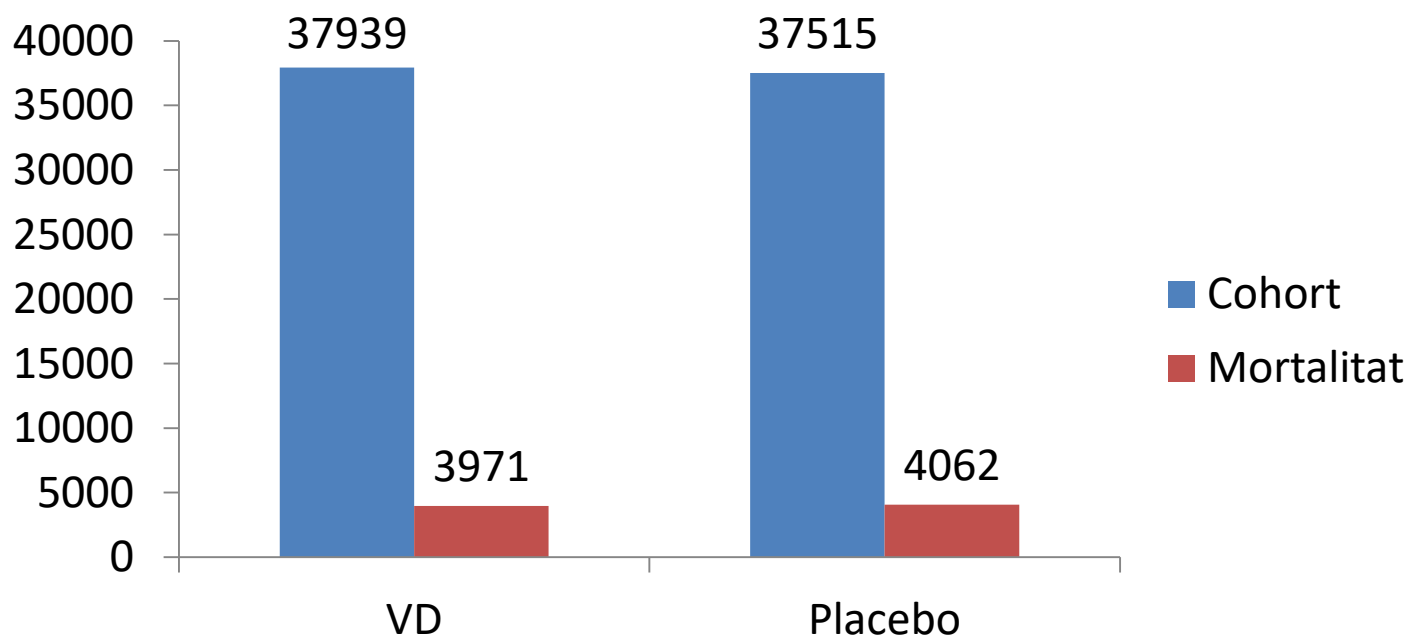
- ...de veritat?



- D'acord!
 - Lectura (no crítica) dels assaigs i meta anàlisi publicats en els darrers 5 anys (humans, llengua anglesa)
 - 2568 Clinical Trial, phase III
 - **166 meta-anàlisis**

Further research is needed...

| Pat | AC | Objectiu | Fàrmac | Dosi | N | Em | Temps | Res | Referència |
|-------------------------|--------|------------------|--------|------|-------|----|-------|-----|---------------------------|
| Mortalitat total | M A | Mortalitat total | Vit D | Var | 75474 | - | - | | Zhang Y i col BMJ 2019 |



RR 0,98 (0,88-1,18)

Further research is needed...

| Pat | Objectiu | Fàrmac | Dosi | N | Temps | Res | Referència |
|-----------|--|-------------|------------------------|------------|-------------------|----------|---|
| Res. Ins. | HOMA IR | Vit D Ca | >2000 UI/d >1000 mg | 439 5 | >3m | | Asbaqhi O Horm Metab Res 2019 |
| DM2 | HOMA, HbA1c, Insulina | Vit D | | 747 627 | >2m >6m >6m | | Zhiwei H Medicine 2019 |
| DM2 | HbA1c, GB, HOMA, IB | Vit D | Diferents dosis | - | - | | Li X Nutrients 2018 |
| DM2 | GB, HbA1c | Vit D | Diferents dosis | 332 4 | - | HbA1c | Lee CJ J Diabetes Complications 2017 |
| | | | | | | GB | |
| DM2 | HbA1c, HOMA, GB | Vit D | >4000 UI/d | 152 8 | - | | Mirhosseini N JCEM 2017 |
| DM2 | HbA1c, GB | Vit D | Diferents dosis | - | - | IMC<30 | Wu C Metabolism 2017 |
| | | | | | | Tots | |
| DM2 | HbA1c, GB | Vit D | Diferents dosis | 179 7 | - | | Krul-Poel YH Eur J Endocrinol 2017 |
| DM2 + ND | GF, Hba1c, EUA Inflamació | Vit D | Diferents dosis | 732 732 | - | Inf, EUA | Wang Y Kidney Blood Press Res 2019 |
| | | | | | | FG HbA1C | |
| DG | GB, Ins, HbA1c, HDL, Tg, QUICKI HOMA-IR, HOMAB, LDL | Vit D | Diferents dosis | 187 | - | | Akbari M Horm Metab Res 2017 |
| | | | | 184 | | | |

Further research is needed...

| Pat | Objectiu | Fàrmac | Dosi | N | Temps | Res | Referència |
|----------|---|--------|-----------------|------------|-------|-----|---------------------------------------|
| Obesitat | %FM | Vit D | Diferents dosis | - | - | | Golzarand M Eur J Clin Nutr 2018 |
| Obesitat | Leptina Adiponectina | Vit D | Diferents dosis | 484 | ' | | Dinca M Pharmacol Res 2016 |
| Obesitat | GB, Ins, HOMA-IR | Vit D | Diferent dosis | 1181 | - | | Jamka M Sci Rep 2015 |
| EHNA | GB, Insulina, HOMA-IR, Col, ALT, AST, BMI | Vit D | Diferents dosis | 227 225 | - | | Tabrizi R Diab Metab Syndr 2017 |

| | | | | | | | |
|--------------|-----------------------|------------------------------|-----------------|------------|-----------------|--|------------------------------|
| PRN | PRN, LRN, SGA, LGA | Vit D | Diferents dosis | 674 630 | Indife- rent | | Maugueri A Nutrients 2019 |
| Preeclampsia | RR | Vit D (amb i sense Ca) | Diferents dosis | 28000 | - | | Kahing W Nutrients 2017 |

Further research is needed...

| Pat | Objectiu | Fàrmac | Dosi | N | Temps | Res | Referència |
|--------------------------------------|---|--------|-----------------|-----|-------|-------------------------------|---|
| Paràmetres estrès oxidatiu | Capacitat antioxidant, glutation, MDA | Vit D | Diferents dosis | - | 3 m | Clin no sig | Sepidarkish M Pharmacol Res 2019 |
| Paràmetres estrès oxidatiu en DM2 | hs-PCR, MDA, alliberament òxid nítric, TAC, glutation | Vit D | Diferents dosis | - | >3m | | Mansournia MA Horm Metab Res 2018 |
| Paràmetres estrès oxidatiu en PCOS | hs-PCR, MDA, alliberament òxid nítric, TAC, glutation | Vit D | Diferents dosis | | 3 m | ON Glutat. | Akbari M Horm Metab Res 2018 |
| Paràmetres hormonals i metab en PCOS | Testos, DHEAS, LH, GB, Ins, HOMA-IR | Vit D | Diferents dosis | - | - | DHEAs Reste paràm | Pergialiotis V In J Clin Prac 2017 |
| Paràmetres hormonals i metab en PCOS | Col, LDL, HDL, Tg,, HOMA IR, QUICKI, DHEAS TT, FTT | Vit D | Diferents dosis | - | - | Tg Reste paràm | Xue Y Arch Gynecol Obstet 2017 |
| Paràmetres hormonals PCOS | Testos, Testos lliure, SHBG | Vit D | Diferents dosis | 183 | - | Testos Testos lliure, SHBG | Azadi-Yazdi M Horm Metab Res 2017 |
| Paràmetres funcionals PCOS | Nombre follícles dominants Cicles regulars | Vit D | Diferents dosis | 502 | - | | Fang F Complement Ther Clin Pract 2017 |

Further research is needed...

| Pat | Objectiu | Fàrmac | Dosi | N | Temps | Res | Referència |
|----------------------------------|---|------------|-----------------|--------------|-------|--------------|-------------------------------------|
| Funció endotelial | VD, velocitat i ona del pols, index d'augment | Vit D | Diferents dosis | 466 465 | >2 m | Tan sol VD | Tabrizi R Horm Metab Res 2018 |
| ECV (factors de risc) | HTA, HbA1c, LDL | Vit D | Diferents dosis | 1497 1497 | 4-12m | LDL | Swart KM Am J Clin Nutr 2018 |
| | | | | | | HTA HbA1c | |
| HTA | TA | Vit D + Ca | Diferents dosis | 36806 | 4-84m | | Wu L J Hum Hypertens 2017 |
| HTA | TA | Vit D | Diferents dosis | 917 | - | | Qi D Int J Cardiol 2017 |
| HTA (DM2) | TA | Vit D | Diferents dosis | 793 | - | Només TAD | Lee KJ Int J Clin Pharmacol 2016 |
| ECV (inflamació) | PCR, TNFa, IL6, IL10 | Vit D | Diferents dosis | 189 191 | - | Només TNFa | Rodríguez Aj Sci Rep 2018 |
| Perfil inflamatori sistèmic agut | PCR,IL6, | Vit D | Diferents dosis | - | >3 m | Vells? | Calton EK Eur J Clin Nutr 2017 |

Further research is needed...

| Pat | Objectiu | Fàrma c | Dosi | N | Temps | Res | Referència |
|--------------------|--------------------------------|---------------------|-----------------|----------------|-----------|-----|--------------------------------------|
| Parkinson | Parkinson disease rating scale | Vit D | Diferents dosi | 72 72 | >6 m | | Zhou Z Med Sci Monit 2019 |
| Esclerosi múltiple | Recurrència Remissió | Vit D | Diferents dosis | 950 | - | | McLaughlin L J Neurol 2018 |
| Esclerosi múltiple | Recurrència, EDDS, RM | Vit D | Diferents dosis | 464 467 | Suficient | | Cochrane 2018 |
| Deterior. cognitiu | Estat cognitiu | Vit D (altres supl) | Diferents dosis | 41500 41500 | 96 m | | Rutjes Aw Cochrane 2019 |
| Deterior. cognitiu | Estat cognitiu | Vit D | Diferents dosis | 9556 | - | | Goodwill AM J AM Geriatr Soc 2017 |

Further research is needed...

| Pat | Fàrmac | Dosi | N | Em | Temps | Res | Referència |
|-----------------------------|--------|-----------------|------------|----|-------|------------------|------------------------------------|
| Hepatopatia crònica | Vit D | Diferents dosis | 1034 | - | - | | Bjelakovic G Cochrane 2017 |
| MPOC | Vit D | Diferents dosis | 469 472 | - | - | HVD | Joliffe DA Thorax 2019 |
| | | | | | | Tots | |
| Asma bronquial | Vit D | Diferents dosis | 955 | - | - | Menys amb cortis | Joliffe DA Lancet Resp Med 2017 |
| Asma bronquial | Vit D | Diferent dosis | 903 | - | - | | Luo J Medicine 2015 |
| TBC pulmonar | Vit D | Diferents dosis | 896 890 | - | - | | Hx W 2018 BMC Pulm Med 2018 |
| Infecció respiratòria aguda | Vit D | Diferents dosis | 10933 | - | - | | Martineau AR BMJ 2017 |
| | | | | | | Déficit | |
| Infecció respiratòria aguda | Vit D | Diferents dosis | 7053 | - | - | | Vuichard Gysin D PLoS One 2016 |
| Pacient crític | Vit D | Diferents dosis | 716 | - | - | | Putzu A J Crit Care 2017 |

Further research is needed...

| Pat | Objectiu | Fàrmac | Dosi | N | Temps | Res | Referència |
|--|------------------------------|---------------------|-----------------|------------|---------|-------------------|--|
| Salut muscular esquelètica | Caigudes, fractures, DMO | Vit D | Diferents dosis | 53537 | 12- 60m | | Bolland MJ Lancet Diabetes Endocrinology 2019 |
| Dolor lumbar | Dolor | Vit D | Diferents dosis | - | - | | Zadro JR Pain Physician 2018 |
| Caigudes persones grans | Caigudes y Risc de caigudes | Vit D | Diferents dosis | 77869 | - | Caig. Risc | Cameron ID Cochrane 2018 |
| Caigudes persones grans | Risk de caigudes | Vit D Vit D + Ca | Diferent dosis | 16540 | - | + Ca | Wu H Orthopade 2017 |
| Training persones grans | Força, SPPB, TUG | Vit D | Diferents dosis | 792 (>65) | - | Força SPPB TUG | Antoniak AE BMJ Open 2017 |
| Força mus. persones grans | Força (HG) Mobilitat (TUG) | Vit D | Diferents dosis | 2866 >65 a | - | | J Hum Nutr Diet 2017 |
| Training atletes | Força,... | Vit D | >3000 UI/d | 244 189 | 3 m | | Farrokhyar F Sports Med 2017 |
| Fractures | Maluc (altres, total) | Vit D | Diferents dosis | 51145 | - | | Zhao JG JAMA 2017 |
| Osteoartritis genoll | Dolor, Volum cartíleg | Vit D | Diferents dosis | 560 | - | Dolor | Diao N Clin Biochem 2017 |
| Osteoartritis genoll | Dolor (WOMAC) Volum Cartíleg | Vit D | Diferents dosis | 1136 | - | Dolor | Gao XR Int J Surg 2017 |
| Dolor ME crònic general (fibromiàlgia) | EVA | Vit D | Diferent dosis | 287 | - | No dosi depend | Yong WC Clin Rheumatol 2017 |
| Dolor ME crònic | Pain score | Vit D | Diferent dosis | - | - | | Gaikwad M Clin Rheumatol 2017 |
| Dolor crònic | Pain score | Vit D | Diferent dosis | 3436 | - | | Wu Z Pain Physician 2016 |

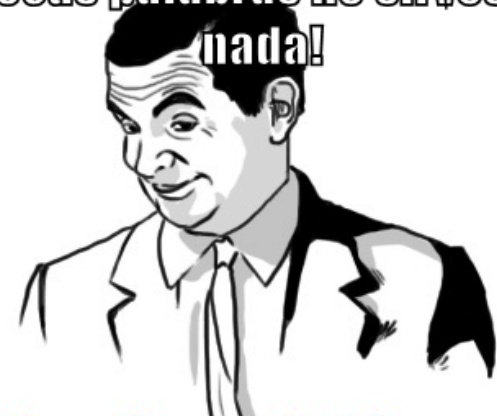
Further research is needed...

| Pat | Objectiu | Fàrmac | Dosi | N | Temps | Res | Referència |
|---------------------|-----------------------------------|--------|-----------------|--------------|--------|--|---|
| Non-Hodking limfoma | Risc | Vit D | Diferents dosis | - | - | | Pasaloupoulou T Nutr Can 2018 |
| Càncer pròstata | Taxa mortalitat PSA | Vit D | Diferents dosis | - | | PSA | Shahvazi S Horm Metab Res 2019 |
| Càncer | Recidiva | Vit D | Diferents dosis | 9404 9404 | > 12 m | | Goulão B Am J Clin Nutr 2018 |
| Al·lèrgia | Risc en gestants, lactants i nens | Vit D | Diferents dosis | - | - | | Yepes-Nuñez JJ Allergy 2018 |
| Inf. Reumàtiques | AR, LED, ED | Vit D | Diferents dosis | - | - | Anti DNAds Recorre, act clin, EVA | Franco AS Medicine 2017 |
| Part prematur | RR | Vit D | - | - | - | Dèficit | Zhou SS J Obstet Gynaecol 2017 |
| Gestació | DG, Preeclamp | Vit D | - | - | - | Només Preec. | Palacios C J Steroid Biochem Mol Biol 2016 |
| Gestació | Preec, baix pes, prematur | Vit D | - | - | - | Sense Ca | De-Regil LM Cochrane 2016 |
| Dermatitis atòpica | Gravetat | Vit D | Diferents dosis | - | - | | Kim G Nutrition 2016 |

Conclusions

- **No** s'ha demostrat útil en:
 - Mortalitat per qualsevol causa
 - CVD
 - Càncer
 - Infeccions
 - Problemes osteomusculars
 - Malalties respiratòries
 - Malalties neurodegeneratives
 - Tampoc sembla d'utilitat en la reducció caigudes en la gent gran
 - ...
- Potser útil en reduir la resistència a la insulina, però amb nul impacte clínic, exceptuant en la gestació (dades insuficientment sòlides)

En pocas palabras no sirves para nada!



Problema 1

- La determinació de la 25-OH-VD es fa servir per avaluar l'estat de la VD
 - Es desconeix si representa la [VD] a nivell cel·lular
 - Múltiples assaigs amb gran variabilitat intra- i interassaig (no concordança)
 - Molts mètodes no estandarditzats i no vàlids.
 - Només metodologia espectrometria de masses → LC-MS/MS assaigs
 - Es desconeixen els valors de la normalitat.
 - Consens societats científiques
 - Dèficit <50 nmol/l (<20 mcg/L)
 - Insuficiència 50-75 nmol/L (20-30 mcg/L)

Problema 2

- Cal tenir en compte que la determinació de la 25-OH-VD és un índex de:

- **Exposició solar**

- **Geografia**

- **Edat**

- **Sexe**

- **Obesitat**

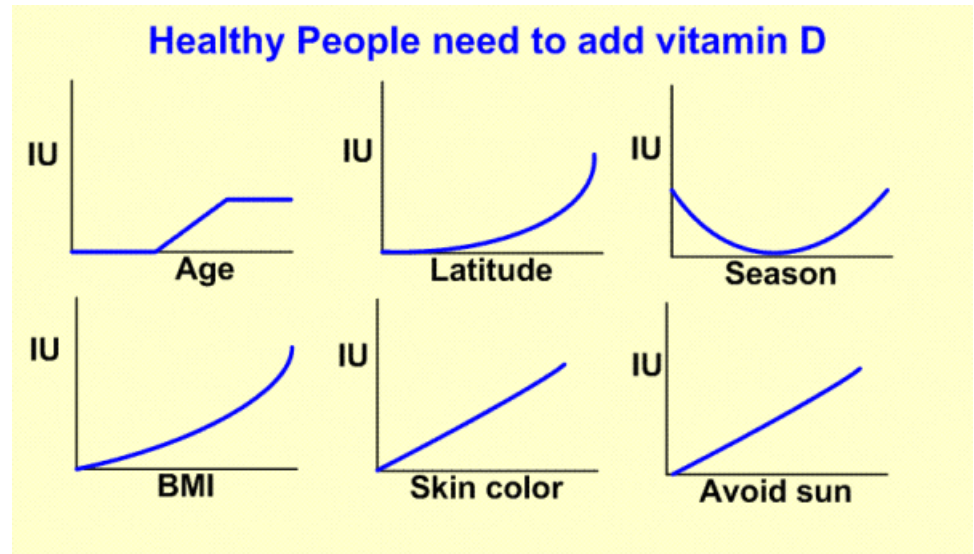
- **Dieta**

- **Pigmentació**

- Educació

- Migració,

- Ingressos econòmics



Vitamina D. Necessitats

Requerimientos diarios de Vitamina D por edades



| | | | | | | |
|--|---------------------------|-----------------------|------------------------|----------|----------|-----------|
| Institute of Medicine ⁶² recommendations | RDA (IU/d) | 600 | 400 ^b | 600 | 800 | |
| | UL(IU/d) ^a | 4000 | 1000 | 1500 | 2500 | 3000 |
| The Endocrine Practice Guideline Committee recommendations for patients at risk for vitamin D deficiency ⁶⁰ | Daily allowance (IU/d) | 600–1000 ^a | 1500–2000 ^c | 400–1000 | 600–1000 | 1500–2000 |
| | UL(IU/d) ^a | 10,000 | 2000 | 4000 | 10,000 | |

400 IU

INFANTS UNDER 12 MO.

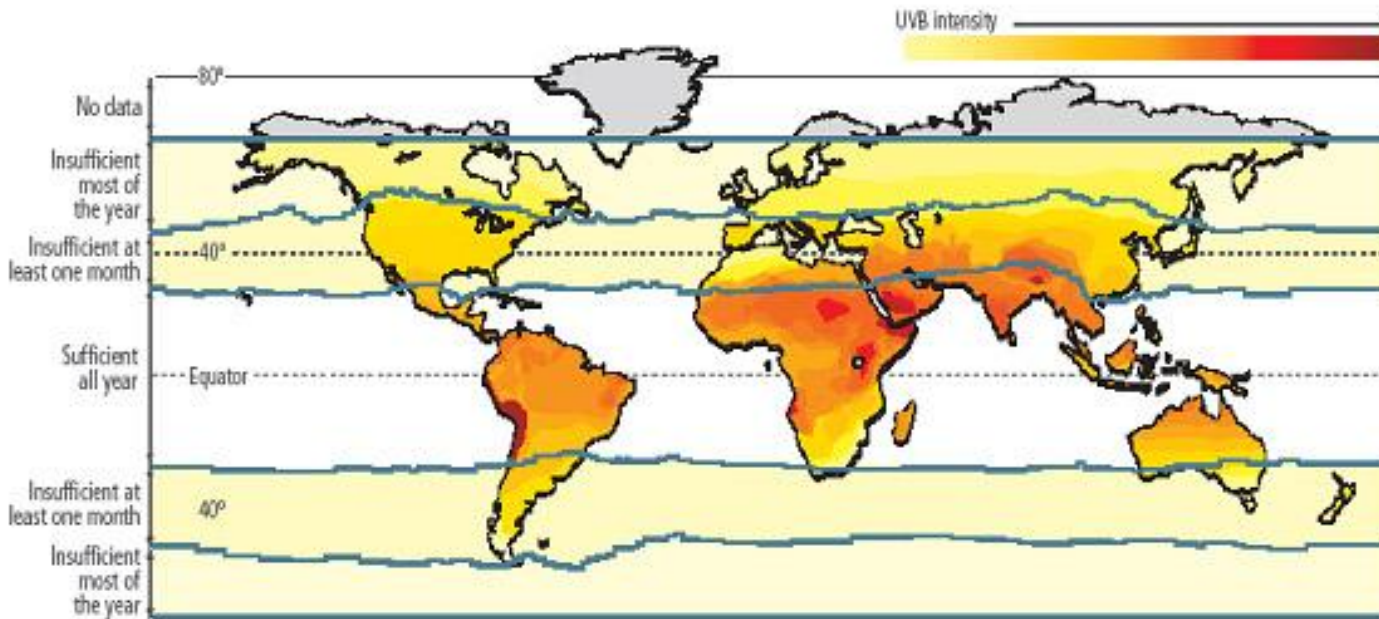
600 IU

EVERYONE AGES 1-70

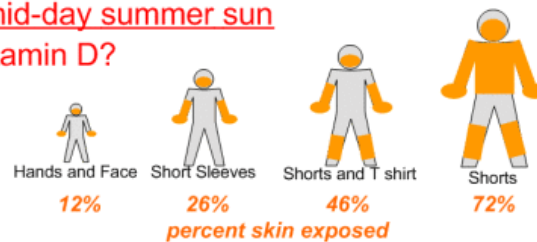
800 IU

EVERYONE AGE 70+

Una darrera reflexió a favor de la exposició solar y la dieta



How many minutes of mid-day summer sun needed for adequate vitamin D?



| | | | | | | |
|-----------|--------|------------|---------|---------|---------|--------|
| San Diego | Youth | Lying down | 42 min | 19 min | 11 min | 7 min |
| Seattle | Youth | Standing | 168 min | 76 min | 44 min | 28 min |
| Seattle | Senior | Standing | 504 min | 228 min | 132 min | 84 min |

Adequate = 40 nanograms/ml Does not include Obese, Dark Skin

Una darrera reflexió a favor de la exposició solar y la dieta

- Hipòtesi 1: \uparrow tolerància a lactosa \rightarrow \uparrow assimilació Ca
- Hipòtesi 2: decoloració per afavorir la fotosíntesi de VD?
 - La coloració de la pell, com a protecció RUV. Pell fosca: protecció fotodegradació folats (biosíntesi i reparació ADN, metilació, síntesi aminoàcids, producció melanina)
 - Pell clara: fotosíntesi vitamina D (UVB 270-300 nm) compensada amb la dieta?
 - Canvi coloració coincidint amb un canvi de dieta (neolític)?



Conclusions

**Tot plegat,
una necessitat demostrada?
un disbarat?**

Conclusions

Tot plegat, una necessitat demostrada (evidencies)?

Evidencia: certesa, certesa, demostració, convicció, seguretat
Contrari a dubte, incertesa



Tot plegat, et sembla un disbarat?

Disbarat: absurd, contrasentit, temeritat, despropòsit, excés, extravagància, insensatesa, desvari, bogeria, monstruositat, niciesa, paradoxa, burrada, contradicció...
Contrari a sensatesa, cordura, raonament



És un disbarat!!
(coneixements actuals)