

# VITAMINA D



Mónica Delgado Sánchez  
MIR1 Reumatología  
HUNSC

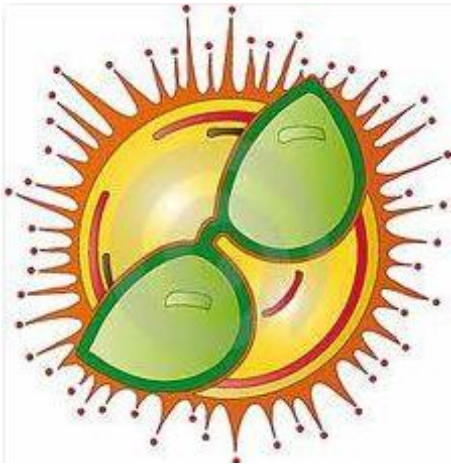
# INTRODUCCIÓN

- La prevalencia de algunas enfermedades autoinmunes, neoplasias y ECV muestran variaciones geográficas con un aumento de la misma en las zonas del norte y sur del planeta.
- El déficit de vitamina D podría estar implicado en la etiopatogenia.
- En los 2 últimos años PubMed registra más de 5.500 artículos.

FMC. 2012;19(7):428-33

An Pediatr (Barc). 2012;77(4):279.

# FUENTES

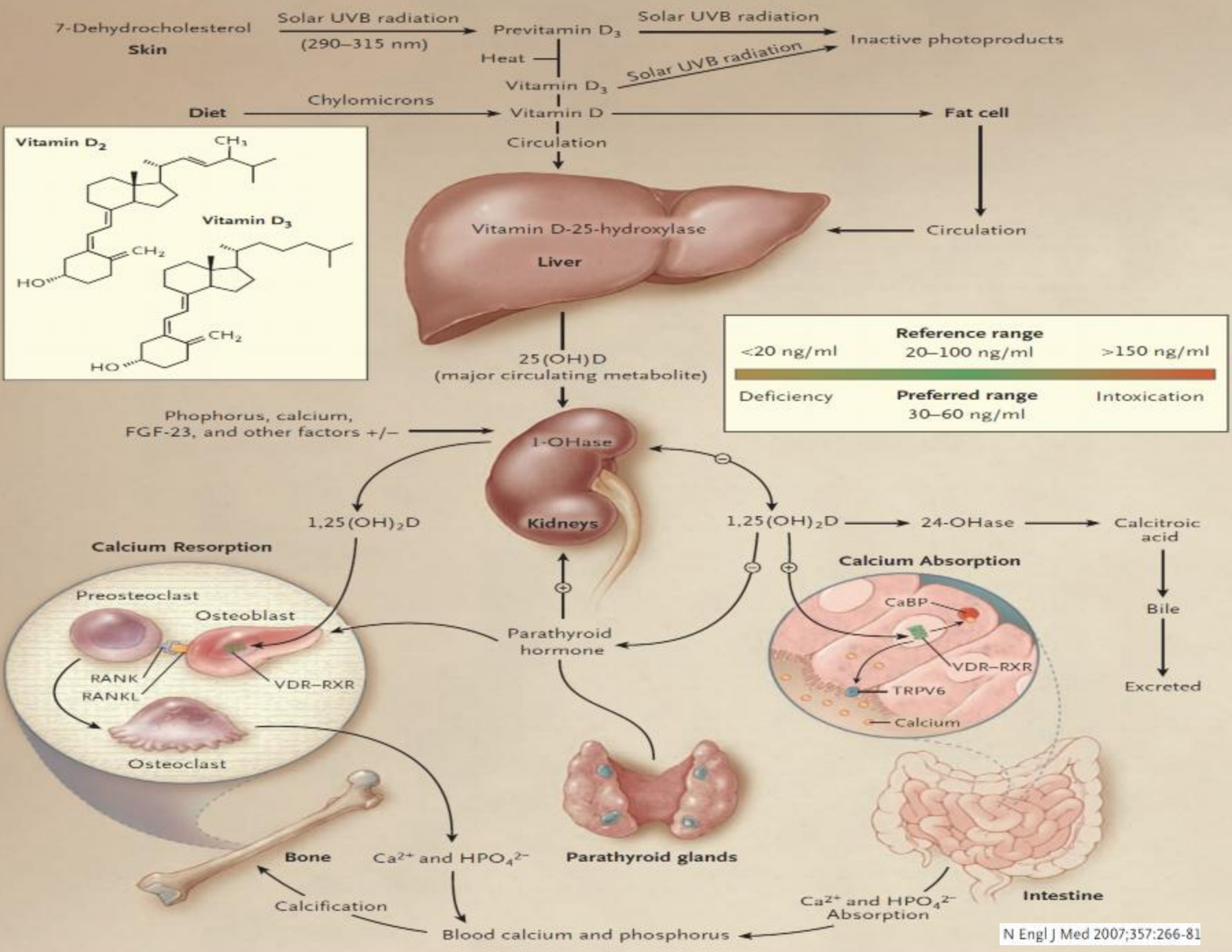


20 LIBURUKIA • 2 Zk • 2012  
VOLUMEN 20 • N° 2 • 2012

Medicine. 2012;11(16):961-70

# **METABOLISMO**





<20 ng/ml	<b>Reference range</b> 20–100 ng/ml	>150 ng/ml
Deficiency	<b>Preferred range</b> 30–60 ng/ml	Intoxication



# FUNCIONES

- Regula la homeostasis mineral calcio-fósforo.
- Protege la integridad del esqueleto.
- Regulación del crecimiento y maduración celular.
- Inhibe la producción de renina.
- Incrementa la secreción de insulina y la sensibilidad a la misma.
- Modula la función de los LT y LB activados y macrófagos.
- Incrementa la contracción del miocardio.
- Forma activa: efecto antiproliferativo y antiangiogénico.

N Engl J Med 2007;357:266-81

FMC. 2012;19(7):428-33

December 2012 | Volume 7 | Issue 12 | e52423

# DÉFICIT DE VITAMINA D

- Se estima que 1 billón de personas en el mundo tienen déficit o insuficiencia de vit. D.
- Estudios realizados en **España**:
  - En población ambulatoria: > 64 años la prevalencia de hipovitaminosis (25-OH < 25 ng/ml) fue 87%.
  - Canarias (universitarios): 61% presentaban déficit (25-OH < 30 ng/ml) y el 32% niveles < 20 ng/ ml.
- Predisposición a padecer E. autoinmunes, infecciosas, neoplasias, ECV e incluso aumento de la mortalidad global.

20 LIBURUKIA • 2 Zk • 2012  
VOLUMEN 20 • Nº 2 • 2012

N Engl J Med 2007;357:266-81

# NIVELES VITAMINA D (I)

Niveles séricos 25(OH)vitamina D	
< 20 ng/ml	Déficit
21-29 ng/ml	Insuficientes
>30-76 ng/ml	Suficientes
>150 ng/ml	Intoxicación

- **¿Por qué estos niveles?**
  - Niveles de 30 ng/ml se conseguían una mayor absorción del calcio intestinal y a la vez un nivel menor de PTH .
  - La mayoría de los laboratorios utilizan rangos por debajo de lo normal.

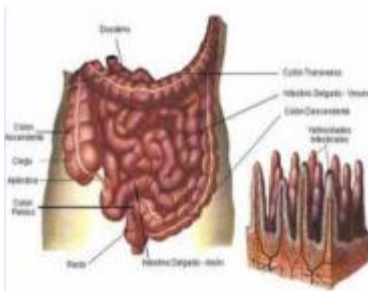
N Engl J Med 2007;357:266-81

N Engl J Med 2011;364:248-54.



# NIVELES VITAMINA D (II)

- ¿Qué factores influyen?



FMC. 2012;19(7):428-33  
An Pediatr (Barc). 2012;77(4):279.

# NIVELES VITAMINA D (III)

- **¿Cuándo solicitar los niveles?**
  - Grupos de riesgo.
  - Síntomas de raquitismo y osteomalacia.
  - Dolor óseo, niveles elevados FA o PTH y niveles bajos de Ca y P.
  - Edad avanzada con OP o con riesgo aumentado de caídas o Fx .
- El precio por determinación 6-7 €.
- No hay evidencias de beneficio de medir niveles de 25-OH-vit.D en la población asintomática.

# TRANSPORTADORES Y RECEPTOR VITAMINA D

- **Transportadores:** **DBP** (vitamin D binding protein) (85%) + **Albúmina** (15%).
- **Receptor vitamina D (VDR):**
  - Localización: cél. dendríticas, LT, LB, macrófagos, hueso, MO, cartílago, ID, riñón, músculo, corazón, gónadas, próstata, mama,...
  - **Polimorfismos VDR:** asociados con un riesgo aumentado de enfermedades autoinmunes.
    - HLA DRB1\*150: EM en cauc. Medicine. 2012;11(16):961-70  
Semin Arthritis Rheum. 2011 June ; 40(6): 512-531

# 1- $\alpha$ -HIDROXILASA

- Localización: riñón, macrófagos, células dendríticas, músculo, corazón, vasos sanguíneos, cerebro, mama, colon, próstata, páncreas, piel, placenta, osteoblastos.
- Activada por: PTH y calcitonina.
- Inhibida por: calcio, fósforo y 1,25-OH<sub>2</sub>.
- La FGF 23, hormona crecimiento, IFG-1 o la prolactina actúan de manera directa o indirecta.
- No responde a la supresión de la PTH.

Medicine. 2012;11(16):961-70  
An Pediatr (Barc). 2012;77(4):279.  
Ann Rheum Dis 2007;66:1137-1142



# VITAMINA D + ECV + HTA

- El **déficit vit. D** se asociada con FRCV:
  - Inhibición SRAA → HVI.
  - Efectos directos sobre las células vasculares por ↑ PTH (efectos sobre el metabolismo Ca-P) → aumenta la rigidez de la pared arterial y arterioesclerosis en los vasos.
- Suplementos pueden reducir el RCV y aumentar la sv.
  - No hay evidencia de que exista asociación ya que se necesitan estudios randomizados y ensayos controlados.



N Engl J Med 2007;357:266-81

Medicine. 2012;11(16):961-70

Med Clin (Barc). 2012;138(9):397-401





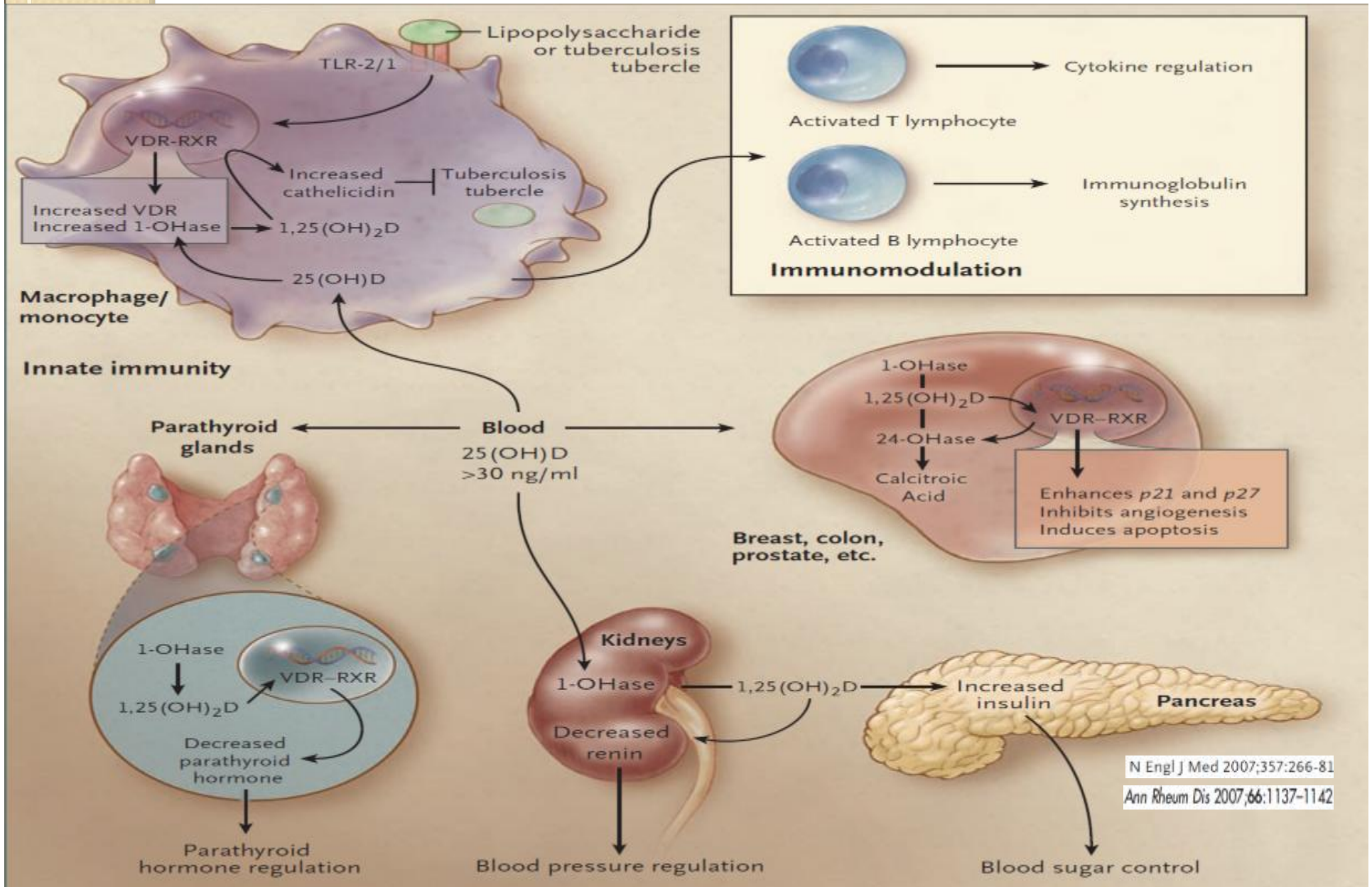
# VITAMINA D + CÁNCER

- **25-OH-vit.D:**
  - 30 ng/ml → ↓ riesgo de cáncer → producción de 1,25-OH<sub>2</sub>-vit.D en tejidos que contienen 1- $\alpha$ -hidroxilasa → están regulados por **genes** que intervienen en la proliferación (p21 y p27), inhiben la angiogénesis e inducen la diferenciación y la apoptosis .
  - < 20 ng/ml: ↑ 30-50% el riesgo de cáncer de colon, próstata, mama, pulmón, pancreático y esofágico.
  - > 40 ng/ml: ↑ el riesgo de cáncer de páncreas y esófago.
- La evidencia que la vit. D reduce la incidencia y el riesgo de mortalidad por cáncer es inconsistente y no presenta una relación causa-efecto.

N Engl J Med 2007;357:266-81  
Medicine. 2012;11(16):961-70

N ENGL J MED 364;15 NEJM.ORG APRIL 14, 2011

# VITAMINA D EN EL SI



# VITAMINA D y E. NEURÓLOGAS/PSIQUIÁTRICAS

- **Esclerosis Múltiple (EM):**
  - Déficit vit. D → mayor grado de discapacidad, mayor actividad clínica y mayor riesgo de recaída en la EM.
  - En caucásicos el riesgo de EM disminuye 41% cuando los niveles 25-OH-vit. D > 20 ng/ml.
- **Esquizofrenia y Depresión:**
  - Su incidencia aumenta con el déficit de vit. D.
  - Niveles suficientes de vit. D intraútero y durante la infancia, favorecen la actividad transcripcional del VDR en el cerebro → desarrollo cerebral y mantenimiento de una buena función mental.
  - Suplementos vit. D → ↓ incidencia ?



# VITAMINA D y EII



- **Efecto dual:** niveles bajos de vit. D se asocian a malabsorción de nutrientes.
- En estudios animales: la presencia de la **IL-10** favorecía el desarrollo de la EII produciendo en ratas diarrea, caquexia y altas tasas de mortalidad cuando presentaban déficit vit. D.
- **Niveles bajos de vit. D** se asocian con **actividad** de la EII, sobre todo de la E. Cronh.
- Los suplementos vit. D se asocian con una mejoría de la actividad.



# VITAMINA D y DM



- **Déficit de vit. D:**
  - Aumenta la resistencia a la insulina y se asocia con el sd metabólico.
  - Se asocian con: mal control en DM1, cetoacidosis y nefropatía-DM.
- **Suplementos de vit. D:**
  - Reducen el riesgo de DM1.
  - Durante la gestación → reduce el desarrollo de autoAc contra los islotes pancreáticos
- No encontraron ningún efecto de la suplementación con vit. D sobre la glucemia o la DM recientemente instaurada.
- **OBESIDAD:**
  - La grasa corporal excesiva secuestraría a la vit. D circulante.
  - El déficit aumenta el acúmulo de grasa en el organismo.



An Pediatr (Barc). 2012;77(4):279. N Engl J Med 2007;357:266-81  
Medicine. 2012;11(16):961-70



# VITAMINA D y NEUMOLOGÍA



- 25-OH-vit. D > 35 ng/ml: ↑ FEV1.
- **Asma:** el déficit de vit. D:
  - Durante la gestación se asocia a un aumento del 60% en el riesgo de desarrollar asma en los primeros años de vida.
  - Se ha relacionado con más crisis y peor respuesta a los CC.
  - Niveles < 30 ng/ml: probabilidad más alta de hospitalización o visita al servicio de urgencias.
- **Fibrosis Quística:**
  - Dar suplementos de vit. D manteniendo unos niveles adecuados de la misma mejora la sv, la capacidad pulmonar y la estancia hospitalaria.

# VITAMINA D e INFECCIONES

- Los macrófagos son capaces de producir 1,25-OH<sub>2</sub>-vit. D que se une a VDR produciendo **catelicidina**.
- **Déficit vitamina D**: asociado con un mayor riesgo de TBC activa, IVRA, neumonía, bronquiolitis, OMA y gripe.
- **Infecciones respiratorias**: suplementos vit. D redujeron las IVRA en adultos.
- **Sepsis**: papel importante de la vit. D en pacientes críticos con infecciones.
- La vit. D reduce la estancia hospitalaria en pacientes infectados: neumonía, bacteriemia, ITU, infección de la herida quirúrgica.





# VITAMINA D y MORTALIDAD

- Existe una relación inversa entre la vitamina D y la causa de mortalidad por enfermedades endocrinas, respiratorias y digestivas.
- No existe una asociación entre las muertes por neoplasias y/o ECV y la vit. D.
- Es necesario que estas premisas sean confirmadas con otros estudios.



# VITAMINA D y AR

- El **déficit** de vit. D se correlaciona con la **actividad** de la enfermedad.
- **VDR:**
  - Su expresión en la sinovial inflamada en AR, limita la acción de monocitos, condrocitos y sinoviocitos.
  - La severidad de la artritis es mayor en aquellos pacientes que carecen de VDR.
- Niveles **elevados** de **1-alfa-OH-D3:**
  - Reducen la sensación de dolor y los niveles de PCR de forma significativa .
  - Se relacionan con un bajo riesgo de desarrollar AR.
- Estudios que niegan dicha asociación.

*Semin Arthritis Rheum.* 2011 June ; 40(6): 512–531

*Ann Rheum Dis* 2007;**66**:1137–1142

*Ann Rheum Dis* 2011;**70**:1122–1129.



# VITAMINA D y LES

- El **déficit** de vit. D se correlaciona con una mayor **actividad** de la enfermedad.
  - Niveles bajos de 25(OH)vit.D en Dx recientemente de LES.
  - Asociación entre **INF- $\alpha$**  y la actividad de la E.
  - **ANAs (+)**: la vit. D influye en sus títulos.
- La **vitamina D** y sus **análogos** mejoran:
  - Enfermedad dermatológica.
  - Disminuyen la proteinuria.
  - Incrementan la sv.
- **Hidroxicloroquina**: inhibe la síntesis de la vit. D.
- No existen estudios definitivos que demuestren los beneficios de los suplementos de vit. D en la gravedad-severidad LES. *Semin Arthritis Rheum.* 2011 June ; 40(6): 512–531



# VITAMINA D y PSORIASIS

- 1,25-OH<sub>2</sub>-vit. D es un potente inhibidor de los queratinocitos.
- La **administración tópica de calcitriol o sus análogos** es efectiva y segura, reduciendo el grosor de las placas, el eritema y la descamación.
- El **alphacalcidol oral** reduce la actividad de la enfermedad y el número de articulaciones dolorosas.

*Semin Arthritis Rheum.* 2011 June ; 40(6): 512–531

*Medicine.* 2012;11(16):961-70



# VITAMINA D y SpA

- Los niveles de 25-OH-vitamina D tienen una correlación negativa con la actividad de la enfermedad (PCR).



# VITAMINA D y SAF



- Niveles bajos de vit. D respecto a los controles → las cifras variaban entre SAF 1<sup>o</sup> (18±9 ng/ml) / 2<sup>o</sup> (14±8 ng/ml).
- **Clínica:**
  - **25(OH)vit. D < 15 ng/ml** → clínica trombótica, pulmonar, OFT, dermatológica y NRL.
  - NO se correlacionan con niveles bajos de vit. D → clínica obstétrica, Ax, hematológica, renal y cardiológica.
- **Trombosis:** relación inversa con los niveles de vit. D.



# NA D y ESCLERODERMIA

- **El déficit de vitamina D** se relaciona con:
  - Formas más severas de esclerodermia.
  - Enfermedades crónicas.
  - Mayor actividad de la enfermedad.
  - Mayor tasa de HTPulmonar.
  - Disminución de la capacidad de difusión pulmonar.

# VITAMINA D y PM/DM

- No se encontraron diferencias en los niveles de vit. D entre las diferentes formas de miositis.
- **Déficit** de vit. D → **Ac anti-Jo1 (+)**.
- Niveles bajos de vit. D en pacientes con **duración de la enfermedad < 3 meses**.





# VITAMINA D y CAÍDAS



- Los **suplementos de vitamina D** a dosis elevadas de **700-1000 UI/día**, pero no a dosis menores, pueden reducir el riesgo de caídas en adultos de edad avanzada (hasta un 20%) y han demostrado un efecto beneficioso en el equilibrio y en la fuerza muscular.
- Asociación entre bajos niveles de calcidiol (< 10ng/ml) y la disminución de la fuerza muscular proximal en personas de edad.

N Engl J Med 2007;357:266-81

FMC. 2012;19(7):428-33

N Engl J Med 2011;364:248-54.

# VITAMINA D y FRACTURAS

- **Suplementos de calcio + vitamina D:**
  - Pueden reducir el riesgo de Fx en pacientes institucionalizados.
- **Suplementos vitamina D:**
  - La eficacia antiFx aumenta paralelamente a los niveles plasmáticos de 25(OH) → 400 UI/día.
  - *Estudio Chapuy*: una reducción de Fx de cadera en la población anciana institucionalizada.
  - *NEJM 2012*: suplementos en dosis > 800 UI/día pueden reducir el riesgo de Fx de cadera en > 65 años.
  - *Cochrane 2009 + 2011 metaanálisis 10 estudios*: no se encontró relación entre la suplementación sola de vit. D y la reducción del riesgo de Fx.

N Engl J Med 2007;357:266-81

FMC. 2012;19(7):428-33

N Engl J Med 2011;364:248-54.



# SUPLEMENTOS VITAMINA D

TABLA 3. Fármacos utilizados en nuestro país para el tratamiento del déficit de vitamina D

Principio activo	Marca comercial	Dosis	Presentación
Vitamina D3	Combinadas con calcio	800-1.000 UI	Comprimidos, sobres
Calcidiol o calcifediol	Hidroferol ampollas®	16.000 UI/ampolla	10 ampollas orales
	Hidroferol gotas®	1 gota = 240 UI	Gotas
	Hidroferol choque®	180.000 UI/ampolla	1 ampolla
Calcitriol	Rocaltrol®	0,25 y 0,50 µg	Comprimidos Precisa visado inspección

- Dosis de vit. D con un efecto detectable sobre las fracturas →800-1.200 UI/día.
- Dosis 800 UI/día deben ser criticadas y superadas.
- Adherencia al tto diario con vit. D: 60% al año y 47% a los 2 años.

N Engl J Med 2007;357:266-81

FMC. 2012;19(7):428-33

Med Clin (Barc). 2012;138(5):202-203

# INTOXICACIÓN VITAMINA D

- Extremadamente rara.
- La clínica puede pasar inadvertida.
- Se produce con dosis de vit. D > 50.000 UI/día y **niveles > 150 ng/ml**.
- Se asocia a **hipercalcemia** e **hiperpotasemia**:
  - Aumento resorción ósea.
  - Hipercalciuria.
  - Calcificaciones tisulares.
  - Nefrolitiasis y alteración de la función renal.



# CONCLUSIONES



- El déficit de vitamina D es una entidad frecuente en todo el mundo.
- Niveles de vitamina D: muchos laboratorios utilizan rangos por debajo de la normalidad.
- Situaciones en las que solicitar los niveles de 25(OH) vitamina D.
- El déficit de vitamina D se relaciona con enfermedades autoinmunes, ECV, neoplasias e infecciones. Hacen falta estudios randomizados y mejor diseñados para confirmar dichas hipótesis.
- Se recomiendan dar 800-1.200 UI/día de vitamina D en pacientes de edad avanzada para alcanzar un efecto anti-Fx.



# BIBLIOGRAFÍA (I)

- Vitamina D: evidencias y controversias. 20 LIBURUKIA • 2 Zk • 2012:VOLUMEN 20 • Nº 2 • 2012.
- Vitamin D Deficiency. N Engl J Med 2007;357:266-81.
- Importancia de la vitamina D en la práctica clínica diaria. FMC. 2012;19(7):428-33.
- Calcium plus Vitamin D Supplementation and the Risk of Fractures. N Engl J Med 2006;354:669-83.
- Vitamin D Insufficiency. n engl j med 364;14 nejm.1378 org april 7, 2011.
- Patología de la vitamina D. Medicine. 2012;11(16):961-70.
- Suplementos de calcio y vitamina D.
- Vitamina D: fisiopatología y aplicabilidad clínica en pediatría. 1695-4033/\$ – see front matter © 2012 Asociación Española de Pediatría. Publicado por Elsevier España, S.L.
- Vitamin D Insufficiency. N Engl J Med 2011;364:248-54.
- Vitamin D receptors in the rheumatoid lesion: expression by chondrocytes, macrophages, and synoviocytes. Ann Rheum Dis 1999;58:118–121.
- Vitamin D and autoimmunity: new aetiological and therapeutic considerations. Ann Rheum Dis 2007;66:1137–1142. doi: 10.1136/ard.2007.069831.
- Vitamin D: an instrumental factor in the anti-phospholipid syndrome by inhibition of tissue factor expression. Ann Rheum Dis 2011;70:145–150. doi:10.1136/ard.2010.134817.
- Vitamin D receptor regulates TNF-mediated arthritis. Ann Rheum Dis 2011;70:1122–1129. doi:10.1136/ard.2010.142331.
- Vitamin D deficiency is associated with an increased autoimmune response in healthy individuals and in patients with systemic lupus erythematosus. Ann Rheum Dis 2011;70:1569–1574. doi:10.1136/ard.2010.148494.

# BIBLIOGRAFÍA (II)

- Vitamin D Status and Cause-Specific Mortality: A General Population Study. December 2012 | Volume 7 | Issue 12 | e52423.
- Vitamin D. Its role in disease prevention. *Dermato-Endocrinology* 4:2, 81–83; April/May/June 2012.
- Low serum levels of vitamin D in idiopathic inflammatory myopathies. *Ann Rheum Dis* 2012;0:1–5. doi:10.1136/annrheumdis-2012-201849.
- Vitamina D y análogos para la prevención de fracturas asociadas con la osteoporosis senil y postmenopáusica. *Biblioteca Cochrane Plus*. 2011, número 1.
- La epidemia del déficit de vitamina D y los estilos de la práctica clínica. *REVISTA ARGENTINA DE CARDIOLOGÍA / VOL 80 N° 1 / ENERO-FEBRERO 2012*.
- Suplementos de vitamina D. La dosis recomendadas son insuficientes. *Med Clin (Barc)*. 2012;138(5):202-203.
- Vitamin D and Prevention of Cancer — Ready for Prime Time?. *n engl j med* 364;15 nejm.org april 14, 2011.
- A Pooled Analysis of Vitamin D Dose Requirements for Fracture Prevention. *N Engl J Med* 2012;367:40-9.
- Vitamina D e hipertensión arterial. *Med Clin (Barc)*. 2012;138(9):397–401.
- Calcium and cardiovascular risks. *Aust Prescr* 2013; 36:5-8.
- Does Vitamin D Affect Risk of Developing Autoimmune Disease?: A Systematic Review. *Semin Arthritis Rheum*. 2011 June ; 40(6): 512–531.
- Papel de la vitamina D en las enfermedades autoinmunes e inmunidad innata. Unidad de metabolismo mineral. Servicio de Endocrinología. Hospital Universitario Reina Sofía. Córdoba.

**MUCHAS GRACIAS**

