



**Universitat de les  
Illes Balears**

Facultat de Ciències

**Memòria del Treball de Fi de Grau**

# Vitamina D. Avantatges i inconvenients de la seva administració en funció de la situació (patologies) de l'individu.

Eva Santiesteban Segura

**Grau de Bioquímica**

Any acadèmic 2018-19

Treball tutelat per Antònia Costa Bauzà  
Departament de Biologia Fonamental i Ciències de la Salut

S'autoritza la Universitat a incloure aquest treball en el Repositori Institucional per a la seva consulta en accés obert i difusió en línia, amb finalitats exclusivament acadèmiques i d'investigació	Autor		Tutor	
	Sí	No	Sí	No
	X		X	

Paraules clau del treball: Vitamina D, suplementació, calci, toxicitat de la vitamina D, malalties cardiovasculars, osteoporosi, diabetis, psoriasis, raquitisme, osteomalàcia, artritis.



## **Abstract**

La vitamina D és essencial per al manteniment de l'homeòstasi del calci i de l'estructura dels ossos, per això la suplementació amb vitamina D s'utilitza des de ja fa temps com a tractament per a malalties relacionades com la osteomalàcia o l'osteoporosi. Durant les darreres dècades, la vitamina D ha estat en el punt de mira de moltes investigacions. Des que es va descobrir la presència del receptor de vitamina D (VDR) a quasi tots els teixits de l'organisme, s'ha tractat a la vitamina D com la nova panacea i s'està estudiant si la suplementació d'aquesta vitamina és beneficiosa no només per a malalties esquelètiques, sinó també per a malalties cròniques com la diabetis o inclús per a mantenir una millor salut en general. No obstant això, encara existeixen molts dubtes de si els efectes beneficiosos són reals, o si realment són causa o conseqüència de la vitamina D. A més hi ha altres aspectes que també creen debat, com quines dosis són necessàries per que tinguin lloc els efectes beneficiosos i quines impliquen perill. És per això que els experts encara no recomanen suplementar amb vitamina D a individus amb malalties cròniques, ja que existeix el risc de patir els efectes tòxics que té la vitamina D a dosis elevades com són la hipercalcèmia i la hipercalciúria. L'objectiu d'aquest treball és informar de les noves aplicacions de la vitamina D, actualitzar la informació de les aplicacions ja existents i conscienciar dels possibles perills d'una sobredosis de vitamina D i de la importància d'una suplementació ben controlada i personalitzada.

## Índex

1. Introducció . . . . .	4
1.1. Metabolisme de la vitamina D . . . . .	4
1.2. Funcions de la vitamina D . . . . .	6
1.3. Relació amb el calci . . . . .	8
2. Mètodes i tècniques. . . . .	10
3. Objectius. . . . .	10
4. Toxicitat de la vitamina D . . . . .	11
5. Suplementació amb vitamina D . . . . .	15
5.1. Osteoporosi . . . . .	17
5.2. Psoriasis . . . . .	19
5.3. Artritis . . . . .	20
5.4. Raquitisme i osteomalàcia . . . . .	22
5.5. Diabetis i obesitat . . . . .	23
5.6. Malalties cardiovasculars . . . . .	24
6. Conclusions . . . . .	24
7. Bibliografia . . . . .	25
8. Annex . . . . .	29

# 1. Introducció

## 1.1 Metabolisme de la vitamina D

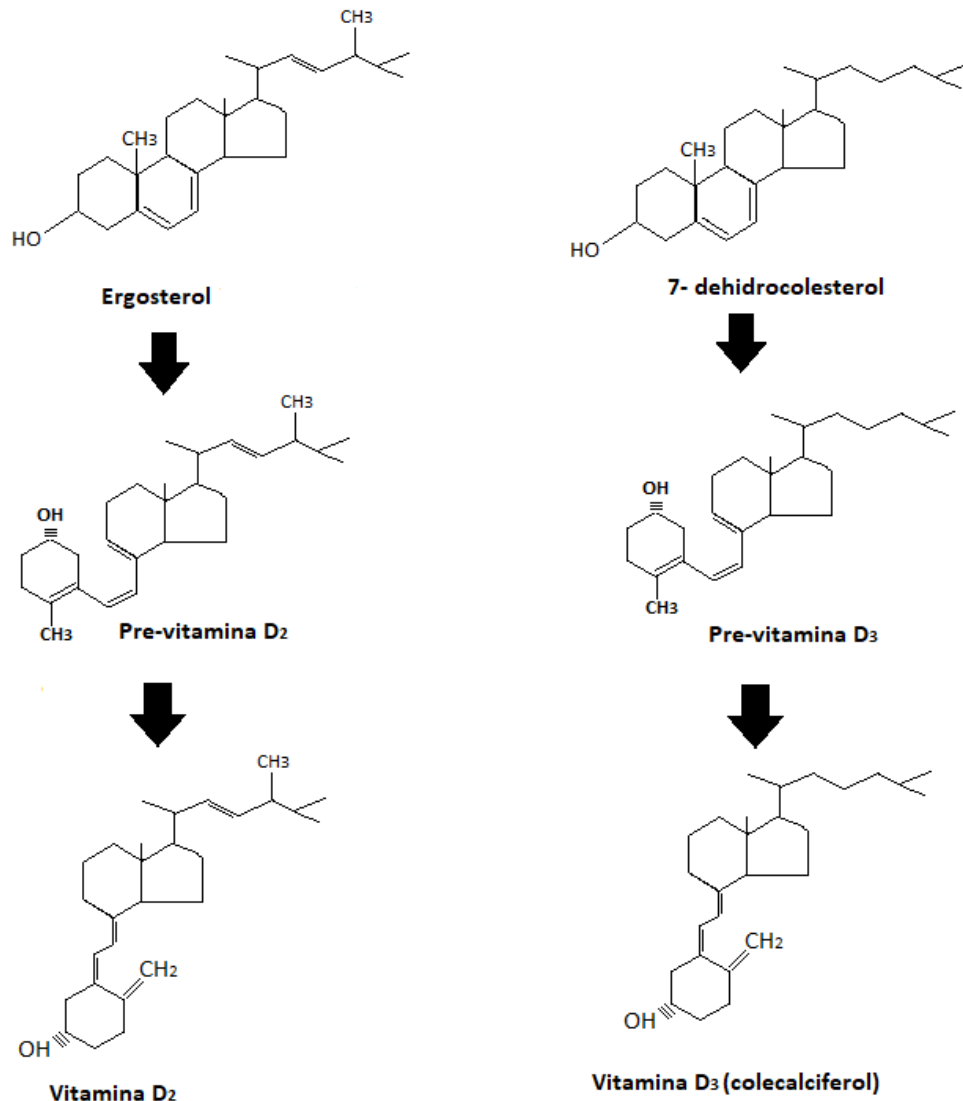
La vitamina D és una vitamina liposoluble i un micronutrient essencial ja que és considerada una hormona esteroide i, juntament amb altres components del sistema endocrí, regula la homeòstasi del calci i del fòsfor, controla la integritat de l'esquelet i participa en el creixement i diferenciació d'altres teixits, i a més està implicada en la regulació del sistema immune, en la neurogènesi i en la estabilitat genòmica<sup>1,2</sup>. La vitamina D és necessària per a molts processos biològics i per tant la seva deficiència està implicada en moltes disfuncions i malalties cròniques<sup>2</sup>. Podem trobar dos tipus diferents de vitamina D, la vitamina D<sub>2</sub> (ergocalciferol) i la vitamina D<sub>3</sub> (colecalfiferol).

La vitamina D<sub>2</sub> (ergocalciferol) es troba a les plantes i als fongs. L'ergocalciferol es produeix per acció de la radiació ultraviolada a partir del seu precursor, l'ergosterol (figura 1). És menys usat per la fortificació d'aliments que el cocalciferol ja que les diferències entre la cadena lateral de la forma D<sub>3</sub> i la D<sub>2</sub> resulten en una menor afinitat de la forma D<sub>2</sub> per la proteïna de transport de la vitamina D (DBP "vitamin D binding protein") i per conseqüència en una més ràpida eliminació de la circulació, limitant així la seva posterior metabolització<sup>3</sup>. També es pot unir a altres factors com l'albumina o altres lipoproteïnes.

La vitamina D<sub>3</sub>, majoritàriament, es sintetitza a la pell a partir del 7-dehidrocolesterol de manera no enzimàtica, ja que només es necessita la influència de la llum ultraviolada. L'acció de la llum UVB (280-320 nm) es produeix en dues etapes, en la primera es romp l'anell B i es forma la pre-D<sub>3</sub>, en la segona etapa el pre-D<sub>3</sub> pateix una isomerització, produint-se la vitamina D<sub>3</sub> (figura 1). La intensitat de la llum UV i la pigmentació de la pell influeixen en la quantitat de D<sub>3</sub> que es forma; per tant, altres variables que afectin a aquests dos paràmetres (latitud, ús de crema solar, quantitat de melanina, roba, estació de l'any, malalties de malabsorció de grassa, determinats fàrmacs, etc.<sup>4</sup>) també afecten als nivells de D<sub>3</sub> que es formen<sup>3</sup>. Encara que de manera molt menys significant, la vitamina D<sub>3</sub> també es pot obtenir de la dieta a partir d'aliments com peixos grassos o aliments fortificats.

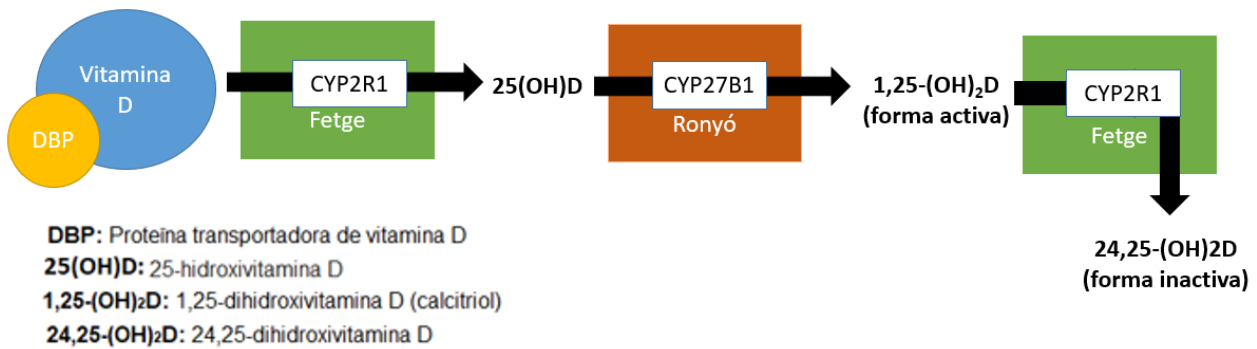
La vitamina D<sub>3</sub> es transportada per la DBP pel corrent sanguini. A més la DBP té la funció de prevenir que la vitamina D sigui eliminada en excés per via renal ja que als túbuls renals, el complex vitamina D-DBP és reabsorbit pel seus receptors de membrana, megalina i cubulina<sup>5</sup>. La vitamina D<sub>3</sub> ha de ser convertida a la seva forma activa per un procés que consta de dues hidroxilacions, totes dues a terme per diferents oxidases de la citocrom P450 (CYPs) (figura 2). La DBP transportarà la vitamina D<sub>3</sub> fins al fetge on es produirà la primera hidroxilació, allà CYPs amb activitat 25-hidroxilasa convertiran la vitamina D<sub>3</sub> en 25-hidroxivitamina D (25OHD). La més important de les CYPs implicades és la CYP2R1 encara que s'han trobat d'altres que també hi participen<sup>3</sup>. Seguidament, la 25OHD es transportada al ronyó on es produirà la següent etapa. Al ronyó, la 25OHD serà convertida per l'enzim CYP27B1 a 1,25-hidroxivitamina D (1,25-(OH)<sub>2</sub>D), que és la seva forma hormonal activa. A més, s'ha

vist que altres teixits també expressen aquesta oxidasa per la qual cosa es pensa que la forma 1,25-(OH)<sub>2</sub>D podria tenir efectes paracrins o autocrins a altres teixits, com és el cas dels queratinòcits.



**Figura 1: Producció de vitamina D, diferències entre la vitamina D<sub>2</sub> i D<sub>3</sub>.** Tant l'ergosterol com el 7-dehidrocolesterol es transformen per acció de la llum ultraviolada a la seva forma corresponent de vitamina D. L'única diferència entre ambdues formes és la cadena lateral. L'ergosterol té una insaturació al carboni 22 i un grup metil al carboni 24 que el 7-dehidrocolesterol no té. Aquesta petita diferència és suficient per modificar l'afinitat amb la DBP. L'afinitat de la forma colecalfierol és major i per això tarda més en ser eliminat de la circulació.

Finalment, es produeix una darrera hidroxilació duta a terme per l'enzim CYP24A1 amb activitat 24-hidroxilasa que resultarà en una forma inactiva de l'hormona, la 24,25-(OH)<sub>2</sub>D (figura 2). Amb altres paraules, la funció de l'enzim CYP24A1 és evitar que s'acumulin nivells tòxics de 1,25-(OH)<sub>2</sub>D i de 25OHD. Encara que s'està estudiant si la forma 24,25-(OH)<sub>2</sub>D podria tenir alguna funció ja que s'han trobat receptors al teixit ossi per a aquesta forma de la vitamina D. El teixit adipós té la capacitat d'emmagatzemar la vitamina D per ser alliberada en situacions de deficiència, encara que també es pot distribuir a altres teixits com als músculs<sup>6</sup>.



**Figura 2: Metabolisme de la vitamina D.** La vitamina D ha de passar per una sèrie d'hidroxilacions per arribar a la forma activa. L'enzim amb activitat 25-hidroxilasa CYP2R1, membre de la citocrom p450, s'encarrega de la primera reacció. La darrera reacció per aconseguir la forma activa la du a terme la CYP27B1 amb activitat 1,25-hidroxilasa. Finalment, un altre enzim amb activitat 24-hidroxilasa, el CYP24A1 és l'encarregat de realitzar la darrera hidroxilació la qual produeix la forma inactiva per iniciar el procés d'eliminació de la vitamina D.

Una exposició prolongada a la radiació solar no produeix quantitats tòxiques de vitamina D perquè la pre-vitamina D es converteix a uns composts inactius anomenats lumisterol o taquisterol<sup>1</sup>.

## 1.2 Funcions de la vitamina D

La 1,25(OH)<sub>2</sub>D realitza les seves funcions mitjançant la seva unió al receptor VDR ("vitamin D receptor"). Fins ara es creia que les funcions de la vitamina D es limitaven a la regulació de la homeòstasi del calci però des del descobriment de la presència del VDR a pràcticament tots els teixits de l'organisme, a més de la capacitat d'algunes cèl·lules de convertir elles mateixes el 25(OH)D a la seva forma activa, l'interès per l'estudi de les funcions d'aquesta hormona no ha aturat de créixer. Com a resultat de milers d'estudis sobre la vitamina D durant els darrers anys, s'ha observat que la vitamina D pot realitzar algunes de les seves funcions sense unir-se al seu receptor, també s'ha observat que la vitamina D podria tenir efectes específics segons el teixit diana i s'estan estudiant anàlegs de la vitamina D per identificar aquestes funcions, inclús s'està estudiant si es poden utilitzar com a tractament per algunes malalties<sup>3,7</sup>. Els grans problemes que tenen aquests estudis són la falta de suport farmacèutic per fer un estudi a gran escala i la incapacitat de trobar les dosis adequades ja que encara no estan ben establertes les dosis tòxiques d'aquesta hormona que en excés podria produir hipercalcèmia i hipercalciúria.

D'aquesta manera podem classificar les funcions de la vitamina D en funcions genòmiques i funcions no genòmiques o en funcions clàssiques (homeòstasi del calci i del fòsfor) i funcions no clàssiques.

La vitamina D i els seus metabòlits podrien tenir un paper important en la prevenció i tractament d'un alt nombre de malalties, a més del raquitisme o la osteoporosis segons les noves dianes que s'estan estudiant, però encara no hi ha conclusions

definitives. Les funcions no clàssiques de la vitamina D estan relacionades amb malalties com el càncer, malalties cardiovasculars, diabetis, malalties neuropsiquiàtriques, musculatura i risc de caigudes, la pell i malalties relacionades com la psoriasis o amb malalties immunològiques; inclús baixos nivells de vitamina D estan associats a un major risc de mortalitat, en general<sup>2,7,8,9,10,11</sup>. Alguns RCTs (“Randomized Clinical Trial”) han demostrat que la deficiència en vitamina D augmenta el risc de patir alguna de les malalties mencionades anteriorment per això s’està estudiant el gran potencial i l’activitat pliotròpica que es pensa que té la vitamina D però els estudis fets fins ara, degut a una gran heterogeneïtat en les poblacions estudiades (sexe, edat, ètnia...), no han trobat resultats consistents. El VDR i l’enzim alfa-hidroxilasa presents als teixits són les peces clau per les funcions no clàssiques de la vitamina D. Alguns exemples de teixits que expressen aquest enzim són: la pell, el tracte gastrointestinal, cèl·lules epitelials, vasos sanguinis, osteoblasts, osteoclasts, teixits granulars, monòcits, macròfags, neurones, etc<sup>11</sup>. Una altra funció important extraesquelètica amb la qual la vitamina D està relacionada és la regulació del sistema renina-angiotensina i per tant de la pressió sanguínia. També interacciona amb una altra hormona renal, la eritropoetina. L’administració d’anàlegs de la vitamina D està associada amb una millora de l’anèmia i la reducció dels requeriments dels agents estimulants de l’eritropoesi<sup>8</sup>.

Les funcions genòmiques de la vitamina D són aquelles que per realitzar-se necessiten interaccionar amb el seu receptor VDR. Aquest receptor és un factor de transcripció i membre de la família de receptors nuclears de les hormones esteroides<sup>1</sup>. Després d’interaccionar amb el lligand, es formarà el complex 1,25(OH)<sub>2</sub>D/VDR que es combinarà amb el receptor de retinoides X (RXR) formant-se un heterodímer, el qual pot interaccionar amb l’ADN unint-se als elements de resposta a la vitamina D (VDREs). S’han trobat milers d’aquests llocs que regulen cents de gens de manera específica segons el tipus de cèl·lula<sup>3</sup>. La funció genòmica per excel·lència és l’absorció de calci; nivells baixos de VDR intestinals estan relacionats amb una pèrdua de l’absorció de calci tal com passa durant l’envelliment. Una funció alterada del VDR també pot deteriorar l’absorció intestinal de calci, això depèn dels al·lels del gen Fok I<sup>5</sup>. Als ronyons, el VDR s’encarrega de controlar la producció de calcitriol regulant la expressió o supressió dels enzims pertinents.

També s’ha vist que la vitamina D té efectes massa ràpids com per estar regulats genèticament, aquestes funcions són les que anomenarem funcions no genòmiques. Una d’aquestes funcions és la ràpida estimulació de l’intestí per al transport del calci, procés anomenat “transcaltàcia”<sup>5</sup>. Un altre exemple de funció no genòmica és l’efecte de la vitamina D sobre els queratinòcits de la pell. S’ha postulat que un dels possibles mecanismes d’acció implica la participació de l’enllaç VDR a la membrana cel·lular i/o a la proteïna isomerasa PDIA3 encara que hi ha molts altres mecanismes en estudi<sup>7</sup>. L’acció de la vitamina D sobre el sistema immune també es podria donar per via no genòmica.



### 1.3 Relació amb el calci

El calci és el cinquè element més abundant del cos humà i el catió més abundant de l'organisme. L'única font d'obtenció és la ingesta i es recomanen uns nivells entre 1000-1200 mg/d<sup>12</sup>. Té un rol molt important ja que està involucrat en molts processos fisiològics com la mineralització esquelètica, la contracció muscular, la transmissió de l'impuls nerviós, la coagulació de la sang i la secreció hormonal. El 99% del calci corporal es troba en forma d'hidroxiapatita formant part de la estructura dels ossos i dents juntament amb el fosfat. Aquests teixits serveixen com a reservori i com a font de calci per mantenir la concentració de calci sèrica dins els rangs normals (8-10 mg/dL). Menys de l'1% es troba circulant a la sang unit a proteïnes com la albúmina, formant un complex aniònic (49%) o lliurement en la seva forma ionitzada (51%), a teixits tous i al líquid extracel·lular<sup>13,14</sup>. La forma ionitzada es capaç d'entrar a la cèl·lula a on activarà processos fisiològics essencials com els que s'han nomenat abans. Existeix un equilibri dinàmic entre els diferents compartiments corporals, de manera que el calci que forma part dels ossos i el que es troba en el líquid extracel·lular són intercanviables. Normalment a l'intestí, s'absorbeix entre un 25 i un 75% del calci ingerit depenent de l'edat, la quantitat ingerida, la presència d'altres substàncies que faciliten o dificulten l'absorció o la quantitat de vitamina D present, entre altres factors. L'envelliment produeix una disminució de la capacitat d'absorbir el calci degut tant a una disminució dels nivells de calcitriol com per una resistència a les accions d'aquest<sup>5</sup>, i per això les persones majors tenen major risc de patir caigudes o fragilitat òssia.

Degut a que el calci té funcions molt importants a l'organisme és necessari un precís sistema de regulació tant del medi extracel·lular (calcèmia) com del medi intracel·lular<sup>14</sup>. El control de l'homeòstasi del calci a tot l'organisme segueix sent la principal i més clàssica funció de la vitamina D i dels seus metabòlits. El sistema endocrí té un mecanisme que permet regular els nivells sèrics de calci molt finament. En aquest mecanisme intervien l'intestí, el ronyó i l'os, i estan regulats per canvis en els nivells circulants d'hormones produïdes per el ronyó, la glàndula paratiroides i la tiroïdes. La necessitat de produir vitamina D ve marcada per la ingesta diària de calci i d'altres variants com el moment del desenvolupament, l'envelliment o la menopausa<sup>5</sup>. L'absorció intestinal del calci de la dieta és la senyal que coordinarà el calci de la resta del organisme. Després de la ingesta de calci, aquest augmenta al líquid extracel·lular, a l'os per formació i reabsorció i al ronyó per un procés de reabsorció que controla la excreció urinària. El calci absorbit forma part del calci sèric total que es distribuirà segons les necessitats; per exemple, a un adult amb un creixement estable la quantitat de calci absorbida per l'os per formació és la mateixa que la quantitat de calci alliberada per l'os, és a dir, el recanvi ossi està balancejat però en el cas de la infància o de l'adolescència el balanç de calci és positiu, és a dir, s'incrementa el teixit ossi, en canvi, en les darreres etapes de la vida el balanç és negatiu i per tant es produeix una pèrdua de massa òssia.

L'absorció intestinal es pot dur a terme per varies vies. La via més coneguda està regulada per la 1,25-(OH)<sub>2</sub>D la qual incrementa la producció de transportadors

intestinals de calci, és a dir, per difusió facilitada mitjançant el canal de transport TRPV6. El mediador més important per al transport intracel·lular és la calbindina D; finalment, la extrusió del calci és un procés depenent d'energia i està regulada per la ATPasa de membrana PMCA1b, la expressió de la qual està regulada per els nivells de vitamina D. Una via alternativa és la del transport vesicular. L'expressió de VDR és necessària per que es donin aquestes vies correctament; en canvi, hi ha una via d'absorció independent al VDR coneguda com "transcaltachia". Aquest procés és una via ràpida d'absorció que ocorre en qüestió de minuts després d'exposar els enteròcits al calcitriol. La proporció de calci absorbit depèn de la presència d'aquestes vies al llarg de l'intestí, el temps que està en cada segment de l'intestí i la solubilitat del calci a cada una d'elles<sup>5</sup>.

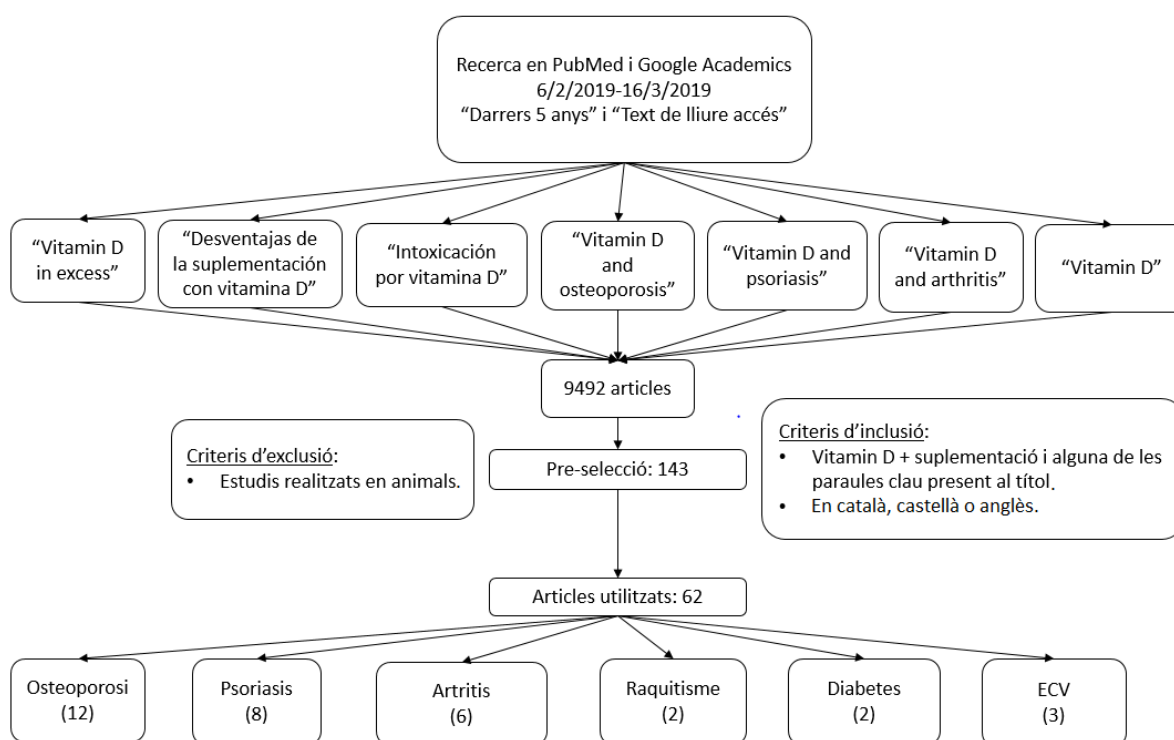
La hormona reguladora principal del metabolisme de la vitamina D és la PTH, ja que és la encarregada de controlar la producció de 1,25-(OH)<sub>2</sub>D. A la vegada, els nivells de PTH circulants estan regulats per els nivells sèrics de calci. Una elevació del calci produeix una disminució de la PTH i viceversa; aquests canvis són detectats per el receptor sensible al calci (CaSR). Degut a la estimulació de la producció de vitamina D, la PTH té altres funcions que també intervenen indirectament en la regulació de la homeòstasi del calci, com són promoure la reabsorció al ronyó i la formació i destrucció d'os.

Aquest sistema de regulació està molt estudiat i es ben conegut que les accions moleculars de la 1,25-(OH)<sub>2</sub>D sobre els teixits que participen en la regulació del calci són mediatos per la regulació de la transcripció del receptor de vitamina D (VDR). La funció principal de la vitamina D en la homeòstasi del calci és incrementar l'absorció intestinal per mantenir uns nivells de calci adequats per una mineralització òssia eficaç. Està estudiat que la 1,25-(OH)<sub>2</sub>D regula cada etapa del procés de transport transcel·lular de calci. Primer indueix l'expressió del canal de calci de la membrana apical (TRPV6) i de les altres proteïnes necessàries per la translocació com la calbindina-D9k. Si els nivells sèrics normals de calci no es poden mantenir només amb l'absorció intestinal, és quan la 1,25-(OH)<sub>2</sub>D i la PTH actuen conjuntament i incrementen la reabsorció del calci del túbul distal i la destrucció d'os. La reabsorció renal del calci ocorre per diversos mecanismes depenent del segment del túbul renal. El 90% té lloc al túbul proximal i a l'ansa de Henle<sup>5</sup>. Encara que la reabsorció regulada per la vitamina D es localitza primàriament al túbul distal, a on la reabsorció funciona de manera similar que a l'intestí, induint la expressió d'un canal de calci (TRPV5); també es necessària l'acció de la bomba Na<sup>+</sup>/Ca<sup>+</sup>. A l'os, tant la PTH com la vitamina D estimulen l'osteoclastogènesi induint l'expressió del sistema RANKL per tal de lliurar calci de l'os i així mantenir l'homeòstasi.

La excreció del calci es du a terme per via renal i en el tracte gastrointestinal. El calci fecal prové de la fracció de la dieta que no ha estat absorbida, dels restes cel·lulars de la mucosa, de sucs digestius i de la bilis. La excreció urinària és la que està regulada per control endocrí: estimulada per els glucocorticoides, les hormones tiroides i la hormona de creixement i està inhibida per la vitamina D, la PTH i els estrògens<sup>14</sup>.

## 2. Mètodes i tècniques

La bibliografia utilitzada per realitzar aquesta treball s'ha obtingut de "PubMed" i "Google Academics". La recerca es va fer des del 6/2/2019 fins al 16/3/2019 amb les paraules clau "Vitamin D in excess", "Desventajas de la suplementación con vitamina D", "Intoxicación por vitamina D", "Vitamin D and osteoporosis", "Vitamin D and psoriasis", "Vitamin D and arthritis" i "Vitamin D". Per reduir el nombre de resultats es va limitar la recerca a articles escrits els darrers 5 anys i que fossin d'accés totalment lliure. Dels articles restants es varen pre-seleccionar aquells que tenien les paraules vitamina D, suplementació o alguna de les malalties tractades al treball al títol i que estiguessin escrits en espanyol, català o anglès. Posteriorment es va realitzar una nova selecció segons l'abstract, les conclusions de l'article i d'una lectura més profunda en els casos necessaris. Els articles utilitzats són els resultants de la darrera selecció (figura 3). Una vegada que ja es va tenir la informació necessària es va deixar de cercar.



**Figura 3:** Esquematització dels mètodes i tècniques utilitzats. Dels 9492 articles resultants de la recerca, seguint els criteris d'exclusió i inclusió pertinents, 143 varen ser pre-seleccionats pel seu títol. Després de realitzar una lectura de l'abstract, les conclusions o de l'article sencer, 62 articles han estat inclosos en la bibliografia dels quals s'han utilitzat 12 per l'apartat d'osteoporosi, 8 per el de psoriasis, 6 per l'apartat d'artritis, 2 per raquitisme, 2 per diabetis i 3 per malalties cardiovasculars; la resta s'ha utilitzat per la introducció i l'apartat de toxicologia. Alguns d'ells han estat utilitzats en més d'un apartat.

## 3. Objectius

Actualment existeix molta controvèrsia entre la comunitat científica sobre la vitamina D. Es debaten aspectes com quins són els nivells recomanats, la seva eficàcia com a tractament i la seva forma d'administració. Amb aquest treball es pretén posar al dia de quin és l'estat del debat existent i dels coneixements sobre la vitamina D que es

tenen fins ara. Dit amb altres paraules, els objectius d'aquest treball són informar sobre les aplicacions més recents d'aquesta vitamina, exposar quines són les recomanacions que es segueixen actualment per tractaments que consisteixen en la suplementació de vitamina D, advertir sobre els possibles efectes adversos que té una incorrecta administració i conscienciar sobre la importància d'una suplementació ben controlada i personalitzada.

## 4. Toxicitat de la vitamina D

Com la vitamina D té molts metabòlits i anàlegs, determinar quin d'ells és el més apropiat per mesurar els nivells de vitamina D a la sang ha estat en debat durant anys. Actualment, la majoria de les organitzacions de la salut i investigadors han admès el metabòlit 25(OH)D com el més indicat ja que inclou tant la vitamina D ingerida com la sintetitzada a partir de la pell (però no reflecteix la quantitat de vitamina D emmagatzemada al teixit adipós) i perquè és més estable que la forma activa<sup>2</sup> (el seu temps de vida mitja és de 3 setmanes<sup>14</sup> en canvi la del calcitriol és de 4-15 hores<sup>15</sup>). Per tant, es considera els nivells de 25(OH)D com un bon indicador de l'estat de vitamina D a l'organisme<sup>10</sup>.

Una de les grans limitacions és que la quantitat òptima de vitamina D no està ben definida. No existeix un consens de la quantitat òptima que s'ha d'ingerir de vitamina D, només de les quantitats mínimes per evitar certes malalties. La quantitat necessària per evitar malalties com el raquitisme no és la mateixa que per mantenir una bona salut general (la concentració de 25(OH)D per mantenir les funcions fisiològiques i promoure una salut òptima hauria d'estar sobre els 48 ng/mL però una concentració de 20 ng/mL ja és suficient per prevenir raquitisme). El criteri que més s'ha estandarditzat, encara que no és norma general, és considerar deficiència quan els nivells de 25(OH) estan per davall dels 20 ng/mL, insuficiència entre els 21 i els 29 ng/mL i nivells suficients si estan per damunt dels 30 ng/mL<sup>16</sup>; es considera deficiència quan hi ha una protecció insuficient contra l'osteomalàcia i fractures, concentracions òptimes quan hi ha una adequada protecció contra malalties cròniques i suficiència és un terme intermedi entre deficiència i concentracions òptimes. Encara que certs investigadors aconsellen utilitzar diferents rangs per definir insuficiència, suficiència i concentracions òptimes segons l'edat (taula 1).

Edat	Deficiència	Suficiència	Òptimes
0-6 mesos	<20	20-30	30-50
6-12 mesos	<20	20-30	30-50
1-3 anys	<20	20-30	30-50
4-8 anys	<30	30-50	50-75
9-70 anys	<30	30-50	50-75
>71 anys	<50	50-75	75-100

Referències: <sup>12</sup>

S'estima que la quantitat necessària de vitamina D que s'ha d'obtenir, tenint en compte tant la exposició solar com la ingesta, és de 600 IU/dia (1µg vitamina D = 40 IU). Les

diferències genètiques individuals, el gènere<sup>17</sup> i les diferències ètniques<sup>12</sup> influeixen en la concentració sèrica de vitamina D i fan que sigui tan difícil determinar una concentració òptima global. És per això que mesurar els nivells òptims de 25(OH)D de manera individual és important. Per exemple, la gent amb la pell obscura necessita més temps d'exposició solar que la gent de pell clara per produir la mateixa quantitat de vitamina D. Diversos estudis han demostrat que la gent afroamericana produeix menys vitamina D que la gent de pell clara, però parlant de la biodisponibilitat de la vitamina D ambdós tenen la mateixa. Aquest fet es pot explicar gràcies als diferents polimorfismes genètics, aquests polimorfismes del gen VDR també poden influir en els diferents efectes que pot tenir la suplementació amb vitamina D en cada individu<sup>18</sup>. També es sabut que existeix una certa població de gent que té una predisposició genètica a patir una intoxicació per vitamina D però no es pot desemmascarar fins que ingereixen elevades dosis de vitamina D<sup>19</sup>; aquesta predisposició genètica ve donada per mutacions que fan que el gen CYP24A1, gen que codifica per la 24-hidroxilasa, perdi la seva funció o que aquesta estigui disminuïda; també es pot deure a mutacions que augmenten l'activitat de la 1 $\alpha$ -hidroxilasa<sup>20</sup>: a un estudi, adults amb pedres càlciques al ronyó i nefrocalcinosis presentaven aquesta mutació<sup>19</sup>. Ambdues mutacions incrementen la concentració de 1,25-(OH)<sub>2</sub>D, el nombre de VDR o la capacitat de saturació de VDBP<sup>20</sup>.

És per aquesta gran variabilitat interindividual i al percentatge tan elevat de persones amb deficiència o insuficiència en la població mundial que és necessari que la suplementació amb vitamina D estigui ben controlada, ja que dosis molt elevades de calcitriol poden tenir efectes adversos i poden arribar a ser molt greus. Encara que es bastant infreqüent degut a que la vitamina D té un ampli rang d'índex terapèutic, existeixen casos d'intoxicació per vitamina D<sup>6,16,21</sup> (taula 3). En alguns d'aquests casos, els pacients continuaven presentant alts nivells de vitamina D alguns mesos després d'haver deixat la ingesta de vitamina D, això es pensa que es degut a l'emmagatzemament i posterior alliberació de vitamina D per part del teixit adipós<sup>6</sup>.

Una sobredosis de vitamina D causa hipervitaminosis D degut a una hiperproducció i un efecte calcitròpic massa elevat del 1,25-(OH)<sub>2</sub>D<sup>21</sup> que com a conseqüència provoca hipercalciúria i hipercalcèmia. La toxicitat de la vitamina D afecta a diversos sistemes; a nivell neuropsiquiàtric alguns dels símptomes són: dificultat per concentrar-se, confusió, apatia, somnolència, depressió, mal de cap, psicosis i en el pitjor dels casos, coma. Les manifestacions cardiovasculars són hipertensió, arítmies cardíques (reducció del potencial d'acció, escurçament de l'interval QT i elevació del segment ST<sup>22</sup>), calcificació de vàlvules i venes coronàries. Els símptomes gastrointestinals són vòmits, anorèxia, pancreatitis, úlceres, pèrdua de la gana, malestar i dolor gastrointestinal. Els símptomes a nivell renal són càlculs renals, deshidratació, poliúria i polidípsia, insuficiència renal i deposició de cristalls de fosfat càlcic a teixits tous. Altres símptomes més generals són debilitació muscular, dolor a les articulacions i en casos extrems inclús pot produir la mort<sup>6,16,20</sup>.

La intoxicació per vitamina D (VDT) o hipervitaminosis D pot ser per causes exògenes o endògenes. Les causes endògenes es poden produir per un funcionament

defectuós de la via metabòlica de la vitamina D o la existència d'una malaltia que produeix 1,25-(OH)<sub>2</sub>D localment en excés com és el cas de malalties granulomatoses, alguns limfomes o en la hipercalcèmia infantil idiopàtica on la degradació del calcitriol es troba reduïda; també existeixen síndromes amb el mateix quadre clínic com el síndrome de Williams-Beuren<sup>20</sup>. Les causes exògenes estan relacionades amb una ingesta a llarg termini de quantitats excessives de vitamina D. Es pot produir sobredosis de vitamina D durant un període de suplementació per diversos motius, pot ser degut a errors durant la fabricació (causa iatrogènica), per sobredosis del pacient o per una mala prescripció mèdica o una combinació dels dos<sup>16</sup>. La causa iatrogènica ocorre normalment quan els productes es fabriquen a concentracions baixes degut a que les substàncies no es pesen sinó que es dilueixen; normalment en el cas de la vitamina D es produeix amb una relació de 1 mg que equival a 40000 IU, per la qual cosa és important tenir cura de fer la dilució correcta<sup>23</sup>. Normalment, els complexos vitamínics contenen uns 400 IU/dia<sup>24</sup>.

Existeixen moltes discrepàncies en quines dosis de vitamina D són les recomanades i varia molt segons l'institut o organització. La recomanació d'ingesta diària és la quantitat que s'ha de consumir diàriament i que és suficient per cobrir les necessitats del 97,5% de la població<sup>25</sup>. L'Institut de Medicina (IOM) d'Estats Units recomana una ingesta de vitamina D de 600 IU/dia per edats compreses entre 1-70 anys i una ingesta de 800 IU/dia per edats superiors a 71 anys<sup>24,26</sup> (taula 2); en canvi el Consell de vitamina D recomana per adults sans una ingesta de 2000 IU/dia<sup>26</sup>. Alguns articles de la bibliografia suggereixen que els nivells que proposa la IOM són inferiors als nivells reals degut a un error en el càlcul<sup>9</sup> i que s'hauria de tenir en compte el pes corporal de cada individu per establir la dosi diària necessària i per la qual cosa no s'estan assolint els objectius de prevenir la deficiència. Per infants menors d'un any, l'Acadèmia Americana de Pediatria recomana una ingesta de 400 IU/dia. Aquestes ingestes són suficients per assolir uns nivells de 25(OH)D  $\geq$  20 ng/mL. Food and Nutrition Board, ha establert el límit màxim tolerable en 2000 IU/dia (50 ng/dia), en canvi l'Institut de Medicina ha establert el mateix límit en 4000 IU/dia (100 µg/d) per adults, i entre 1000-3000 IU/dia per infants fins als 8 anys<sup>12,21</sup>, depenent de la edat (taula 2). Dosis més elevades de 50.000 IU/dia (1250 µg/d) permeten assolir concentracions de 25(OH)D superiors a 150 ng/mL, i és a aquestes concentracions que es pot produir la hipercalcèmia<sup>12,16,22</sup>. A més, elevades concentracions de 25(OH)D s'han relacionat amb un major risc de patir càncer de pròstata i de pàncrees i d'una major mortalitat general<sup>24</sup>; també depèn de quan duri el període de suplementació. No s'han trobat especificacions per a dones embarassades o lactants, infants, persones majors o malalties específiques, només per al cas d'individus amb una ingesta elevada de calci<sup>12</sup>.

**Taula 2:** Dosis recomanades segons l'edat per la IOM

Edats	Ingesta diària recomanada	Límit tolerable
0-6 mesos	400 IU/dia	1000 IU/dia
6-12 mesos	400 IU/dia	1500 IU/dia
1-3 anys	600 IU/dia	2500 IU/dia
4-8 anys	600 IU/dia	3000 IU/dia
9-70 anys	600 IU/dia	4000 IU/dia
>71 anys	800 IU/dia	4000 IU/dia

Referències: 12, 21

No sempre la causa d'una hipercalcèmia és una intoxicació per vitamina D. Primer es sol associar amb malalties com l'hiperparatiroidisme, mieloma múltiple o altres neoplàsies, la qual cosa pot retardar el diagnòstic correcte. Persones amb desordres hipercalcèmics com hiperparatiroidisme o amb la malaltia crònica granulomatosa són propenses a una producció de 1,25(OH)<sub>2</sub>D extra-renal elevada i per tant tenen un major risc d'hipercalcèmia quan reben una suplementació de vitamina D en altes dosis i durant un llarg període de temps<sup>27,28</sup>. A aquest grup de gent se'ls hi ha de fer un seguiment per evitar una possible intoxicació. El que diferencia la hipervitaminosis del hiperparatiroidisme és el nivell de PTH, al hiperparatiroidisme els nivells de PTH estan elevats i en el cas de la hipervitaminosis els nivells de PTH són baixos.

Per una altra banda, s'ha vist que nivells massa baixos (<75 nmol/L) de vitamina D també augmenten el risc de mortalitat comparats amb valors superiors a 75 nmol/L. Tenint en compte tot lo mencionat anteriorment, es suggereix que la vitamina D té una relació dosis-resposta en forma de J o de U<sup>12</sup>. A molt baixes dosis pot tenir efectes nocius i a molt altes dosis també, per exemple el risc de patir fractures es veu augmentat tant a nivells baixos com a nivells alts, encara que la causa no es ben coneguda<sup>27,29</sup>.

Un altre paràmetre a tenir en compte és la combinació de suplementació de vitamina D amb calci o si convé només suplementar amb vitamina D. L'efecte i la seguretat de la ingesta de calci per la salut òssia durant un període de suplementació amb vitamina D està actualment en debat. Alguns estudis han demostrat que suplementes de vitamina D redueixen el risc de fractures òssies independentment de la ingesta de calci, els quals coincideixen amb el descobriment de que amb nivells suficients de vitamina D, una major ingesta de Ca no millora la salut òssia<sup>12</sup>. A més, altes dosis de vitamina D combinades amb una alta ingesta de suplementes de calci (500-1000 mg/dia) augmenten el risc cardiovascular i de formació de pedres renals<sup>28</sup>. En canvi, un estudi realitzat en rates va concloure que l'administració de vitamina D juntament amb calci disminueix la formació de càlculs renals, suggerint un efecte protector en la patofisiologia litogènica<sup>30</sup> que potser només posseeixen les rates. La mateixa substància que a dosis baixes o moderades redueix el perill de patir nefrolitiasis, a nivells elevats l'augmenta, per això és important tenir molt en compte cada cas individualment. Per a grups amb deficiència en calci s'hauria d'establir una estratègia personalitzada i vigilar els nivells de calci regularment per evitar una hipercalcèmia.

Resumidament, durant l'ús de suplementos o el consum d'aliments fortificats, convé evitar nivells elevats de calci i administrar-lo només en casos particulars.

La vitamina D pot ser tòxica per a l'organisme no només per una sobredosis. Igual que afavoreix l'absorció d'elements inorgànics essencials com el calci també pot afavorir l'absorció intestinal d'elements tòxics, això pot ocórrer a nivells alts de vitamina D però baixos de calci. Aquests elements tòxics, com l'arsènic o el cadmi, poden arribar a tenir diversos efectes adversos. Aquests minerals tòxics poden arribar a interferir en les funcions fisiològiques normals de la vitamina D; per exemple el cadmi disminueix la seva activitat bloquejant la síntesis renal normal de  $1,25\text{-(OH)}_2\text{D}^{31}$ . És a dir, la toxicitat coneguda de la vitamina D a dosis massa altes també pot ser deguda a una acumulació de minerals tòxics. Als estudis realitzats no s'han mesurat aquests minerals, a més la seva detecció pot ser complicada ja que es poden acumular a diversos teixits.

Per evitar els efectes tòxics, en cas de suplementació, es recomana seguir els límits marcats per l'Institut de Medicina i evitar dosis molt elevades, a excepció de que hi hagi una necessitat urgent d'incrementar ràpidament els nivells de  $25\text{(OH)D}^{16}$ , encara així els efectes potencialment beneficiosos o inclús perjudicials d'altres dosis de vitamina D encara no són coneguts del tot<sup>24</sup>. En casos de tractaments amb dosis molt elevades s'ha d'anar amb molta cura a l'hora d'explicar als pacients les dosis que ha de prendre i s'ha de fer un seguiment regularment.

En el cas d'haver-se produït la intoxicació, el tractament consta de dues fases. La primera fase consisteix en reduir la ingesta de calci i disminuir la suplementació de vitamina D, l'administració d'una solució salina i si és necessari de diürètics per corregir la deshidratació i restaurar la funció renal. Una teràpia amb glucocorticoides disminuirà els nivells de calci en el plasma ja que l'absorció de calci per l'intestí també es veu disminuïda i augmentada la seva excreció per l'orina. La teràpia amb calcitonina i/o bisfosfonats serveix per augmentar la reabsorció òssia de calci. La segona fase del tractament consisteix en l'administració de fenobarbital per induir els enzims microsomals del fetge i així reduir la concentració de  $25\text{(OH)D}$  i altres substàncies que inhibeixin o activin els enzims implicats en el metabolisme de la vitamina D segons correspongui<sup>20</sup> com són la, furosemida, prednisolona, fenobarbitona, esteroides i en alguns casos corticoides<sup>32,33</sup>. Els corticoides i la fenobarbitona indueixen l'efecte de la 24-hidroxilasa<sup>21</sup>.

## 5. Suplementació amb vitamina D

Un estil de vida d'interior condueix a una poca exposició al sol i juntament amb l'ús de cremes solars per la prevenció de càncer de pell i una dieta desequilibrada, són les causes d'un dèficit global de vitamina D la qual cosa sol provocar una deficiència en calci i una deficiència en calci provoca una mala mineralització de l'esquelet que pot arribar a desenvolupar raquitisme en nins o osteoporosis en adults, major risc de caigudes, etc. És per això que per la gent amb deficiència en vitamina D és necessari una adequada suplementació d'aquesta vitamina.



Per mantenir uns nivells suficients de vitamina D bastaria amb ingerir aliments fortificats o una exposició moderada al sol (depenent de la latitud, de l'estació de l'any o del color de pell el temps necessari varia d'un individu a un altre), encara així, la majoria de la població no arriba a les quantitats necessàries<sup>34</sup> i la deficiència en vitamina D ja es tracta com una epidèmia mundial. Més del 50% de la població mundial està en risc de deficiència<sup>2</sup>. Certa part de la població que viu en climes amb bastant sol també tenen risc de deficiència; això dona a pensar que la epidèmia podria ser deguda a alguna cosa més, a més de la falta de llum solar<sup>2</sup>. S'ha realitzat un estudi a Espanya, a on s'estudiava una població major de 64 anys i el 87% tenen deficiència; també es va realitzar amb estudiants universitaris i el 61% presentaven dèficit<sup>4</sup>. Com no hi ha gaires opcions per aconseguir els nivells adequats, l'ús de suplementes s'ha tornat molt popular.

Pel que respecta a l'exposició al sol, és difícil trobar un equilibri entre els nivells d'exposició que augmenten el risc de patir càncer de pell i la dosis necessària de radiació solar per aconseguir la quantitat de vitamina D recomanada. Els darrers anys la població s'ha conscienciat molt sobre la necessitat de protegir-se del sol per evitar càncer de pell o altres malalties relacionades però aquesta protecció pot ser una de les causes d'un dèficit en vitamina D a una gran part del món. A Estats Units es va realitzar un estudi sobre les causes de mort<sup>35</sup>. En aquest estudi es va arribar a la conclusió de que s'ha reduït la prevalença de morts per càncer de pell però han augmentat considerablement les causes de mort relacionades amb un dèficit de vitamina D, com per exemple malalties cardiovasculars, varis tipus de càncers, caigudes i fractures a persones majors, etc. Amb aquestes dades es posa en dubte si protegir-se tant del sol provoca més morts que les degudes a càncer de pell.

Les pautes a seguir quan es tracta de suplementar-se amb vitamina D no estan ben definides. Existeixen molts anàlegs de la vitamina D, varies formes d'administrar-se i es poden prendre dosis diàries, setmanals, mensuals o anuals. Quina de totes les combinacions possibles és la més apropiada encara crea debat entre la societat científica i a més depèn de les característiques de cada persona. Les dosis per tractar-se amb vitamina D varien molt entre persones, els nivells que es recomanen estan entre els 800-4000 IU/dia segons les necessitats, i aquest requeriment augmenta amb l'edat<sup>36</sup>. Pel que respecta a la forma d'administració, un estudi<sup>36</sup> va voler comprovar si el colecalciferol, una de les possibles preparacions, és igual d'eficaç si s'administra de forma oral o intramuscular. Si la causa de la deficiència és degut a una ingesta insuficient, la via recomanada és la oral; en canvi, si la deficiència es deu a problemes de malabsorció es recomana que la via d'administració sigui la intramuscular. L'estudi conclou que les diferents formes són igual d'efectives; no obstant això, l'estudi només va durar tres mesos així que no es poden extrapolar aquestes conclusions per a tractaments de més duració. Per una altra banda no tota la població respon de la mateixa manera a la suplementació; una part no respon adequadament al tractament, i la causa no és ben coneguda però la metilació de l'ADN als gens que codifiquen per als enzims CYP2R1 i CYP24A1 pareix estar implicada, dit amb altres paraules els nivells de metilació podrien ser un indicador de si l'individu respondrà o no a la suplementació<sup>13</sup>.

La suplementació de vitamina D i els seus anàlegs s'estan utilitzant per tractar molts tipus de desordres i per millorar els seus símptomes. Entre aquests desordres podem trobar els clàssics com són l'osteoporosi, artritis o el raquitisme i els més nous com la diabetis, malalties immunes, malalties neurològiques com l'Alzheimer o el Parkinson o diversos tipus de càncer (colorectal, de pit, de pròstata, de pell)<sup>7</sup>. Algunes d'aquestes malalties es comentaran a continuació. Els estudis relacionats amb el càncer es basen en els efectes pro-diferencians i anti-proliferatius de la vitamina D com per exemple la capacitat de bloquejar alguns elements del cicle cel·lular o interferir la senyalització mitjançant factors de creixement incloent l'apoptosi, l'estimular la reparació de l'ADN, prevenir la angiogènesis del tumor i inhibir la metastasi en els diferents tipus cel·lulars, però encara s'està estudiant la seva eficàcia i per això, els experts no recomanen utilitzar la suplementació amb vitamina per prevenir el càncer fins que existeixin evidències suficients.

## *5.1 Osteoporosi*

Una deficiència en vitamina D pot provocar osteoporosi. Aquesta deficiència pot estar associada a un hiperparatiroidisme ja que en aquestes condicions la remodelació òssia es troba incrementada i això fa que augmenti la pèrdua d'os i el risc de fractures. Aquesta condició també es pot donar com a complicació en individus que pateixen de malaltia renal crònica (CKD), com més greu sigui la CKD, més severa serà l'osteoporosi subseqüent<sup>37</sup>. L'osteoporosi és una malaltia amb bastant incidència en la població mundial, sobretot a dones post menopàusiques degut a la pèrdua d'estrògens i a gent major ( $\geq 65$  anys). Es caracteritza per una densitat de massa òssia baixa i un deteriorament de la estructura interior de l'os. Degut a aquestes alteracions, la gent que pateix osteoporosi té uns ossos més fràgils i tenen més risc de patir fractures o caigudes. El que causa que la densitat de massa òssia (BMD) sigui baixa és la pèrdua de l'equilibri dels nivells de calci, possiblement degut a una deficiència de vitamina D. Varis estudis han demostrat una relació positiva entre la BMD i la concentració de 25(OH)D. Aquestes concentracions poden variar entre els 20 ng/mL i els 36 ng/mL segons la població i la regió geogràfica<sup>18</sup>. Existeixen uns valors on el risc de patir fractures es troba disminuïda, aquests valors coincideixen amb els nivells a on ocorre l'estabilització del PTH, la qual cosa suggereix un paper important d'aquesta hormona. L'edat és un factor clau a tenir en compte<sup>38</sup>; el risc de patir fractures derivades de l'osteoporosi augmenta amb l'edat com ha provat un estudi<sup>39</sup> realitzat amb 1000 dones separades per grups d'edats; la incidència de fractures va ser major al grup d'edats compreses entre 75-79 anys comparat amb el grup d'edats compreses entre els 60-64 anys.

Les fractures vertebrals són el tipus més comú de fractures a individus amb osteoporosis encara que es detecten més per el dolor d'esquena que causa, inclús s'està estudiant si la suplementació amb vitamina D podria disminuir aquest dolor bastant-se en la capacitat que té la vitamina D de reduir l'activitat de les citoquines pro-inflamatòries o augmentant l'activitat de les citoquines antiinflamatòries<sup>40</sup> però no s'han trobat evidències sòlides. Aquestes fractures, siguin simptomàtiques o no, s'associen amb un increment de la morbiditat i de la mortalitat. La suplementació amb

calci i vitamina D i l'ús de teràpies antiresortives s'han utilitzat amplament com a tractament per prevenir fractures conseqüents a l'osteoporosi, encara que existeix gran controvèrsia en la dosi i en la seva eficàcia. Un meta-anàlisi<sup>38</sup> amb 8 estudis sobre aquest tema afirma que la suplementació amb calci i amb vitamina D disminueix el risc de fractures un 15 i un 30% de fractures totals i de maluc respectivament, per tant està a favor de la suplementació a persones amb risc de caigudes tant de mitjana edat com per persones majors. Una recent revisió<sup>41</sup> suggereix que existeixen prou evidències de que la suplementació amb vitamina D juntament amb calci resulta en una disminució del risc de fractures de maluc (16%), de fractures vertebrals (14%) i d'altres fractures (11%). Per una altra banda, existeixen estudis que resulten en un major risc després de la suplementació o en que el tractament no mostra efecte<sup>42</sup>.

Per conèixer la dosi efectiva per al tractament s'han realitzat estudis, sobretot amb dones post-menopàusiques utilitzant suplementes de vitamina D en un rang des de 500 fins a 1200 mg/dia. La conclusió obtinguda d'aquests estudis és que l'ús de dosis moderades (800 IU/dia) pareix ser més efectiu comparat amb dosis elevades<sup>18</sup>. Per a dones post menopàusiques amb risc de patir osteoporosis, les recomanacions per a la suplementació per part del USPSTF (Grup de Treball sobre Serveis Preventius dels Estats Units) és de  $\leq 400$  IU de vitamina D i  $\leq 1000$  mg de calci o suplementar només amb vitamina D<sup>38</sup> per tal d'arribar a unes concentracions de 30 ng/mL de 25(OH)D, la concentració mínima que se necessita per reduir el risc de caigudes o fractures<sup>43</sup>. Curts intervals i l'addició de calci entre administracions pot ser essencial per obtenir bons resultats durant la suplementació amb vitamina D per prevenir fractures i controlar l'osteoporosi. Per a futures recomanacions s'haurien de tenir en compte els nivells basals de calci i de vitamina D de l'individu per tal de trobar les dosis òptimes de manera personalitzada.

Existeixen altres possibles tractaments, alguns actualment en estudi. També s'utilitzen anàlegs de la vitamina D com a tractament, com és el cas del alfa-calcidiol. A més de la suplementació amb vitamina D i calci es sol complementar amb substàncies anabòliques i antiresortives<sup>44</sup>. El mecanisme d'acció dels agents antiresortius és inhibir l'activitat dels osteoclasts, algunes de les substàncies que tenen aquest efecte són la calcitonina, els bisfosfonats, estrògens o el denosumab<sup>45</sup> (anticòs monoclonal del RANKL). Contràriament, el mecanisme d'acció dels agents anabòlics és estimular la formació d'os nou mitjançant l'activació dels osteoblasts<sup>44</sup>. Algunes de les recomanacions a seguir, a més del tractament amb vitamina D i calci si és necessari, són seguir una dieta mediterrània<sup>46</sup>, realitzar activitat de pes, no fumar, evitar excessiu consum d'alcohol, limitar el consum de cafeïna, suport emocional<sup>44</sup> i consumir aliments rics en calci com són els productes làctics fortificats amb vitamina D o no<sup>47</sup>, ambdós influeixen positivament en la salut òssia i col·laboren en reduir el risc a patir fractures; també tenen l'avantatge de ser una estratègia econòmicament assequible per a la societat. Aquestes recomanacions ajuden a disminuir la pèrdua d'os. A més, també existeixen tractaments quirúrgics com la vertebroplàstia i la cifoplastia que s'utilitzen per reduir el dolor<sup>44</sup>.

## 5.2 Psoriasis

La pell és la font majoritària de vitamina D però la relació entre la vitamina D i la pell va més enllà. La pell està formada principalment per dues capes interconnectades, la epidermis, que és la capa a on es troben els fol·licles capil·lars, i la dermis. Les dues contenen cèl·lules del sistema immune especialitzades i melanòcits, els qual són importants per al desenvolupament de certes malalties autoimmunes i de la pell. Els queratinòcits tenen la capacitat de produir el seu propi 1,25-(OH)<sub>2</sub>D. Tant la vitamina D com el calci són importants reguladors dels processos de diferenciació de les cèl·lules de la pell a través del VDR i del CaSR respectivament<sup>48</sup>. El calcitriol té efectes anti-proliferatius sobre els queratinòcits, també regula el balanç del sistema immune localitzat a la barrera protectora epidèrmica<sup>49</sup>. Estudis recents han mostrat la importància de la VDR i del CaSR tant en l'activació de cèl·lules mare com en la formació del complex E-caderina-catenina com a resposta de la pell a les ferides i a la formació de tumors de la pell<sup>48</sup>.

Per entendre millor el paper de la vitamina D en la psoriasi cal entendre el seu paper en el sistema immune. El sistema immune està format per dos tipus diferents d'immunitat, la innata i la adaptativa. La immunitat adaptativa s'especialitza en la presentació d'antígens pels limfòcits T i B; en canvi la immunitat innata s'encarrega de les respostes que impliquen l'activació dels receptors TLR que s'expressen a cèl·lules polimorfonuclears (PMNs), monòcits, macròfags, algunes cèl·lules epitelials, etc. La vitamina D generalment suprimeix la immunitat adaptativa però estimula la immunitat innata. Moltes cèl·lules del sistema immune també poden produir elles mateixes el seu propi 1,25-(OH)<sub>2</sub>D però la seva regulació no depèn de la PTH sinó que es regulen per citoquines com TNF $\alpha$  i interferons com l'interferó gamma (IFN $\gamma$ ). L'activació d'aquestes cèl·lules immunes en segons quines malalties com els limfomes o com la sarcoïdosis podria produir nivells alts de 1,25-(OH)<sub>2</sub>D i en conseqüència una hipercalcèmia però en general l'activació està controlada. Un altre efecte de la vitamina D sobre el sistema immune és el seu efecte antiinfecció ja que estimula la expressió de la catelicidina, un pèptid antimicrobià. És per això que es pensa que la suplementació amb vitamina D també podria prevenir infeccions produïdes per agents com la *M.tuberculosis*<sup>3</sup>.

La psoriasis és una malaltia autoimmune de la pell caracteritzada per una hiperproliferació dels queratinòcits i una disminució de la diferenciació deguda a un component del sistema immunitari alterat tant en la dermis com en la epidermis<sup>49</sup>. El primer òrgan afectat és la pell però pot acabar afectant a altres òrgans i per això es considera una patologia sistèmica<sup>49</sup>. Degut a la liposolubilitat de la vitamina D els individus amb psoriasis presenten una major comorbiditat en artritis, obesitat, síndrome metabòlic i un major risc cardiovascular<sup>49,50</sup>. És una malaltia inflamatòria crònica. De cada vegada existeixen més evidències que indiquen que diferents components del sistema adaptatiu i innat estan involucrats en l'inici i la progressió de la resposta inflamatòria que produeix aquesta malaltia; per exemple, s'ha vist que la via de la interleuquina-17 (IL-17) es troba incrementada i l'activitat de les cèl·lules T reguladores (Treg) es troba disminuïda<sup>51</sup>. Les Treg en condicions normals podrien

inhibir la resposta immunològica per tal d'evitar reaccions autoimmunes<sup>49</sup>. Els seus signes són plaques vermelles ben demarcades, recobertes d'escates, afectant simètricament les superfícies extensorses de les extremitats i preferint el cuir cabellut<sup>52</sup>. La insuficiència en vitamina D és bastant comú en individus que pateixen psoriasis independentment de l'edat, el sexe i el BMI<sup>53</sup>; nivells baixos de vitamina D no permeten que es puguin dur a terme correctament les seves funcions i resulta en la hiperproliferació de la capa basal de la epidermis. Actualment està generalment considerat que la psoriasis està mitjançada per els TNF $\alpha$ , IL-23 i IL-17. La IL-23, que es produïda per cèl·lules dendrítiques presentadores d'antígens, es necessita per l'activació i la supervivència de les cèl·lules "T helpers" 17 i 22 les quals es troben incrementades a les lesions psoriàtiques. La funció de la vitamina D i la dels seus anàlegs és inhibir la producció de la IL-23 i la diferenciació de les cèl·lules dendrítiques, a més redueix la expressió de TNF $\alpha$ <sup>51</sup>.

Degut a la seva relació amb la pell, la vitamina D és una important opció terapèutica per tractar la psoriasis. Un gran nombre d'estudis han demostrat la eficàcia i la seguretat de la vitamina D i els seus anàlegs com a tractament per aquesta malaltia; també es pot combinar amb un tractament amb glucocorticoides. L'efecte antiinflamatori de la vitamina D és inferior al dels glucocorticoides però s'ha observat un major efecte quan el tractament consisteix en una combinació dels dos<sup>51</sup>. L'administració oral o tòpica de 1,25-(OH)<sub>2</sub>D millora l'estat del 70 al 80% dels pacients i en un 20% dels casos els signes de la psoriasis desapareixen totalment<sup>52</sup>. Alguns dels anàlegs de 1,25-(OH)<sub>2</sub>D que s'utilitzen per tractar la psoriasis són el calcipotriol i el maxacalcitol<sup>54</sup>; s'ha vist que l'administració d'aquests anàlegs és més segura que altres tractaments<sup>49</sup>. Entre l'administració de calcitriol i la de calcipotriol, el calcipotriol és més segur degut a que té una activitat hipercalcèmica menor<sup>50</sup>; es recomana que l'administració sigui per via tòpica. El seu mecanisme d'acció és inhibir la proliferació, estimular la diferenciació i suprimir l'activitat del sistema immune implicat en aquesta malaltia<sup>54</sup>. Aquests efectes es produeixen via VDR. Per a casos molt severes es recomana combinar-lo amb altres teràpies, com la fototeràpia que té com a objectiu estimular la producció de vitamina endògena. Un estudi<sup>53</sup> ha provat que un tractament amb raigs ultraviolats de banda estreta (311-313 nm) millora els símptomes de la psoriasis i incrementa els nivells sèrics de 25(OH)D en pacients que prenen suplementació de vitamina D, (els nivells de 25(OH)D no s'apropen als nivells tòxics). El mecanisme d'acció de la fototeràpia implica també la supressió de la via IFN $\gamma$  i de la interleuquina IL-17 per tal de reduir la inflamació. L'eficàcia d'aquest tractament està amplament demostrat. La dosi òptima per la suplementació no està estandarditzada encara; es necessiten investigacions per definir la dosi específica per tractar la psoriasis i de forma personalitzada per a aquells que tenen una predisposició genètica. Per altres malalties de la pell com és el cas de la dermatitis atòpica o la ictiosis, la eficàcia de la suplementació amb vitamina D no està tan clara.

### 5.3 Artritis

Existeixen diversos tipus d'artritis. La deficiència en vitamina D és un factor de risc tant per l'artritis reumatoide, per l'artritis psoriàtica com per l'osteoartritis. El

mecanisme que controla el balanç entre la degradació i la generació de cartílag està regulat per citoquines. Com s'ha comentant anteriorment, la vitamina D està implicada en la regulació de certes citoquines; és per això i per la seva funció antiinflamatòria que s'ha estudiat la vitamina D com a possible tractament per als diferents tipus d'artritis. L'edat i el pes són paràmetres que influeixen de manera directament proporcional al risc de patir artritis. En aquest apartat només entrarem en detall en l'artritis reumatoide (RA) i l'osteoartritis (OA).

L'artritis reumatoide és una malaltia autoimmune que es caracteritza per una inflamació crònica i destrucció de les articulacions; la causa no està del tot determinada, encara que es coneix que factors ambientals i genètics estan involucrats. Pel que respecta a la part genètica s'han trobat certs polimorfismes del gen VDR que augmenten la susceptibilitat de patir RA<sup>55,56</sup>. Demostrada la relació entre la vitamina D i la RA, un estudi<sup>57</sup> va voler provar quins nivells de vitamina D podien servir com a biomarcadors per la RA, segons aquest estudi nivells menors de 12,3 ng/mL indiquen un alt risc de patir RA. Si es complica, pot evolucionar en una osteoporosi. La inflamació és clau per la resorció òssia i la progressió de l'osteoporosi. Degut al paper essencial de la vitamina D en la formació i remodelació òssia i per el seu efecte immunosupressor, la suplementació amb vitamina D complementat amb Denosumab, igual que en la osteoporosi, s'utilitzen com a tractament per a l'artritis reumatoide ja que redueix el risc de fractures i caigudes<sup>45</sup>. Un estudi recent<sup>58</sup> va avaluar la eficàcia de l'administració de altes dosis de colecalciferol en pacients amb RA durant 6 mesos, i va concloure que l'administració de vitamina D millorava les condicions dels pacients comparat amb el grup placebo; no obstant, la diferència no va ser clínicament significativa. Són necessaris més estudis per determinar la millor manera d'administració de vitamina D o d'algun dels seus anàlegs per tractar l'artritis.

L'osteoartritis és un desordre que afecta a les articulacions: el cartílag articular es troba degenerat degut a una pèrdua de l'equilibri entre la formació i la degradació del cartílag. L'OA simptomàtica de genoll afecta al 10% dels homes i al 13% de les dones de 60 anys o majors<sup>55</sup>. La causa i el tractament més eficaç no estan determinats; és per això que darrerament s'han realitzat més estudis per entendre millor el mecanisme de degradació i regeneració articular d'aquest desordre<sup>55</sup>. Els nivells sèrics de 1,25-(OH)<sub>2</sub>D influeixen en la remodelació articular mitjançant el VDR; quan interaccionen activen una cascada de senyalització que conclou en una hipertròfia dels condrocits. Un dels mecanismes proposats és que l'estimulació mecànica repetitiva del cartílag articular impedeix que es regeneri correctament, la qual cosa condueix finalment a la degeneració del cartílag. Una altra proposta defensa que quan es traumatitza, el cartílag articular produeix una resposta anabòlica; tanmateix, a mesura que el desgast condicional augmenta amb el pas del temps, la resposta anabòlica del cartílag articular disminueix i el desequilibri entre l'activitat sintètica dels condrocits i l'activitat degradativa condueix a un aprimament progressiu del cartílag articular<sup>55</sup>. Estudis recents suggereixen que la vitamina D té un paper important en la progressió de la OA. La regulació de la senyalització de vitamina D en una articulació artrítica és la resposta del cos a la degeneració articular mitjançant un intent de difondre les

pressions de contacte articulars mitjançant noves formacions òssies, però no està clar si es tracta d'una resposta positiva o en última instància perjudicial<sup>55</sup>. Els tractaments que s'utilitzen actualment només alenteixen la progressió de la malaltia però no la curen. L'eficàcia de la vitamina D com a tractament per a aquesta malaltia encara crea debat. Alguns estudis que han volgut provar si incrementant els nivells de vitamina D es reduïa el risc de patir OA han estat inconclusius; en alguns l'augment dels nivells de vitamina D augmentaven el risc o els nivells de dolor<sup>59</sup>, en altres les diferències no eren significatives<sup>60</sup>. Resultats tan variats podrien explicar-se per la gran variabilitat en la estratègia d'administració utilitzada (dosis, temps, grups...), és per això que són necessaris més estudis per tal de trobar la dosi òptima.

#### *5.4 Raquitisme i osteomalàcia*

La deficiència de vitamina D està fortament relacionada amb el desenvolupament de raquitisme i osteomalàcia. El raquitisme es presenta com un defecte en la mineralització òssia que afecta als nins i adolescents, és a dir, té lloc a les etapes de creixement. El resultat és la formació d'un esquelet amb deformacions degut a un dèficit en vitamina D, en calci o dels dos. L'osteomalàcia implica el mateix llevat de que afecta a la població adulta. Quan la causa del dèficit és la dieta es coneix com a raquitisme nutricional i produeix deformitats òssies, dolor, retràs en el desenvolupament motor i pot inclús arribar a produir convulsions<sup>14</sup>. Certa població té una disposició genètica, algunes mutacions al gen VDR afecten a la seva funcionalitat causant raquitisme resistent a la vitamina D, una malaltia autosòmica recessiva també coneguda com raquitisme de tipus 2<sup>1</sup> però es pot prevenir amb una dieta rica en calci i amb suplementes de vitamina D si fos necessari.

Els darrers anys ha augmentant la prevalença del raquitisme a països industrialitzats degut probablement a la pràctica de la lactància materna exclusiva sense suplementació amb vitamina D i degut a que la gent passa menys temps exposada al sol per els canvis en l'estil de vida i els consells d'evitar-lo per el risc de càncer de pell<sup>14</sup>. Per evitar casos de raquitisme es recomana suplementar amb vitamina D o calci a tots els infants fins als dos anys d'edat. Nivells de 25(OH)D per davall de 10 ng/mL són indicadors d'osteomalàcia. Per una altra banda, avui en dia encara existeix controvèrsia sobre quin és el nivell de vitamina D necessària per prevenir el raquitisme i la osteomalàcia.

Pel que respecta al tractament, s'administra vitamina D per arribar a uns nivells normals d'aquesta vitamina i així disminuir la PTH, per conseqüència augmentarà l'absorció de calci i disminuirà la resorció de calci de l'os. Una vegada aconseguits els valors normals, es continuarà administrant vitamina D però a dosis menors durant un temps com a teràpia de manteniment. La duració i la dosi del tractament és variable segons l'edat, alguns d'ells impliquen prendre una dosi moderada (1000-5000 IU/dia) durant alguns mesos. Altres consisteixen en dosis més elevades però una vegada per setmana. També existeix la possibilitat d'administració una sola vegada una dosi molt elevada però aquesta estratègia terapèutica té un major risc de patir hipercalcèmia. Independentment de la estratègia a seguir, és recomanable complementar el

tractament amb una suplementació de calci fins assolir els nivells normals de vitamina D<sup>14</sup>.

## 5.5 *Diabetis i obesitat*

La vitamina D pot emmagatzemar-se al teixit adipós. Aquesta acumulació és major en la gent obesa que en gent de pes normal, però aquesta vitamina D és inaccessible ja que no es secreta quan es necessita sinó que queda com a reservori per a l'hivern o per altres moments de deficiència<sup>1</sup>; és a dir, una deficiència de vitamina D pot ser causada per la obesitat ja que es podria emmagatzemar en excés, en conseqüència el nivell de calci circulant també disminuiria i la PTH augmentaria produint-se un hiperparatiroidisme secundari. Un increment de la PTH sèrica pot produir un augment de pes, obesitat i diabetis mellitus tipus 2 (DMT2). La PTH incrementa crònicament els nivells de calci iònic als adipòcits el qual actua recíprocament amb un increment de la expressió de la FAS i amb una lipòlisis disminuïda. Addicionalment, la vitamina D té un efecte indirecte en la glicèmia i el pes corporal mitjançant factors derivats del teixit esquelètic com l'osteopontina i l'osteocalcina<sup>18</sup>. Un augment en la síntesis de osteocalcina per els osteoblasts pareix que regula el greix corporal i millora la tolerància de la glucosa estimulant la síntesis d'insulina en el pàncrees i d'adiponectina als adipòcits. Per una altra banda, en circumstàncies on la osteopontina es troba incrementada s'estimula el creixement del teixit adipós i del desenvolupament d'una condició d'inflamació crònica, la qual està associada amb la obesitat i amb la resistència a la insulina.

El paper que desenvolupa la vitamina D en la fisiopatologia de la obesitat i de la diabetis mellitus tipus 2 no està ben establert. Alguns estudis han demostrat una relació negativa entre els nivells sèrics de vitamina D i els biomarcadors de la obesitat i la diabetis, és a dir, amb nivells baixos de 25(OH)D hi ha un increment en el risc de patir DMT2 encara que el mecanisme d'acció no està ben elucidat<sup>18</sup>. Altres estudis han obtingut resultats contradictoris la qual cosa suggereix que el que realment influeix en la insulina és el teixit adipós i no la vitamina D. Una explicació de que hi hagi resultats diversos és la falta d'un mètode ben ajustat per a grans poblacions i que la deficiència amb vitamina D sigui la conseqüència i no la causa de l'obesitat. Alguns dels mecanismes proposats són que els VDRs són sensibles a l'acció de la 1,25-(OH)<sub>2</sub>D i que s'expressa al teixit adipós, el pàncrees (a les cèl·lules beta) i possiblement en les cèl·lules del teixit muscular. Els adipòcits i les cèl·lules β-pancreàtiques també tenen la capacitat d'activar la vitamina D. Als adipòcits, existeixen evidències de que la vitamina D inhibeix la forma activa dels factors de transcripció adipogènics i l'acumulació de greix durant la fase de diferenciació. A les cèl·lules β-pancreàtiques pareix que la vitamina D és capaç de regular la síntesis de insulina per la via VDR ja que els VDREs estan presents als promotors dels gens de la insulina. També pot promoure una millora morfològica als illots pancreàtics, disminuir l'apoptosi i produir efectes no genòmics per via VDR. Pel que respecta al múscul, la vitamina D pot disminuir la resistència a la insulina i incrementar la entrada de glucosa al múscul. En conjunt, la vitamina D està afavorint la disminució de la gana i així redueix la obesitat<sup>18</sup>. En canvi, una deficiència de vitamina D pot produir l'efecte



contrari, pot causar l'acumulació de greix afavorint l'obesitat i l'aparició de DMT2. En individus amb obesitat, pareix que es necessiten dosis més elevades de vitamina D per obtenir el mateix resultat que a persones no obesas. Dosis de 7000 IU/dia són efectives a l'hora de reduir la remodelació òssia i de incrementar la BMD. És possible que l'absorció de vitamina D del teixit adipós sigui responsable de l'augment del llindar d'acció de la vitamina D en la cura òssia en subjectes amb sobrepès<sup>18</sup>.

Tenint tot això en compte, podem concloure que la suplementació amb vitamina D pot ser efectiva prevenint la diabetis mellitus de tipus 2 encara que es necessiten més estudis sobre aquest tema per confirmar aquesta relació, la dosis necessària i el temps de tractament. Fins que no existeixin evidències més fermes no es recomana suplementar amb vitamina D per prevenir malalties cròniques com la diabetis.

## 5.6 Malalties cardiovasculars

Degut a la relació de la vitamina D amb el sistema renina-angiotensina-aldosterona (RAAS) i a que el VDR i l'enzim CYP27B1 s'expressen al cor, tant als miòcits com als fibroblasts, l'interès per l'ús d'aquesta hormona com a tractament per a malalties cardiovasculars (MCV) ha augmentat els darrers anys.

La vitamina D inhibeix la renina i per tant disminueix indirectament la pressió arterial per la qual cosa es suggereix que la vitamina D podria prevenir infarts, hipertensió i la aterosclerosi<sup>48</sup>. Varis estudis han provat que es redueix el risc de patir MCV entre un 16 i un 30%. Es recomanable complementar amb calci per a que la reducció del risc sigui major. Addicionalment als miòcits suprimeix els marcadors cardíacs d'hipertròfia. Per una altra banda, pareix que la vitamina D també presenta activitat anticoagulant degut a que es troba involucrada en la regulació de l'expressió de factors pro-coagulants i antifibrinolític. Baixos nivells de vitamina D provoquen l'activació i alliberació de citoquines pro inflamatòries que augmenten el risc de MCV<sup>2</sup>.

Dosis massa elevades de vitamina D poden produir l'efecte contrari per els efectes tòxics mitjançant la calcificació de les artèries, la qual augmenta el risc cardiovascular. Existeixen estudis que han mostrat l'associació de baixos nivells de 25(OH)D amb un increment del patir cardiomiopaties i el risc de patir d'esdeveniments cardiovasculars, incloent la mort<sup>48,61</sup>. Altres estudis han trobat resultats contradictoris als anomenats fins ara. Es necessiten més estudis per comprovar si administrar vitamina D per prevenir malalties cardiovasculars i infarts és realment eficaç.

## 6. Conclusions

La deficiència en vitamina D és un problema global i el mètode més efectiu per revertir-lo és mitjançant la suplementació. És necessari establir fermament quins són els efectes adversos i els límits d'una deficiència de vitamina D per tal de dissenyar tractaments efectius i fora de perill; és per això que són necessaris més estudis ja que de moment existeix gran controvèrsia. Pel que respecta a l'osteoporosi, és molt

recomanable suplementar amb vitamina D (800 IU/dia) juntament amb calci (1000 mg/dia) sobre tot a la població major, a aquells que estiguin en risc de tenir nivells de vitamina D i de calci insuficient i a aquells que prenen altres medicacions per tractar l'osteoporosi. Per la psoriasis, l'osteomalàcia i el raquitisme també existeixen evidències clares dels avantatges i eficàcia de la suplementació amb vitamina D. En canvi per a altres aplicacions com són l'artritis, la diabetis, el càncer o les malalties cardiovasculars i complicacions derivades es necessiten estudis més fiables abans de recomanar l'ús de suplementes de vitamina D com a tractament. Pel que respecta als inconvenients que poden resultar de la toxicitat de la vitamina D, tots són derivats de la hipercalcèmia produïda per la hipervitaminosis i afecten a diversos sistemes de l'organisme.

## 7. Bibliografia

1. Gil, Á., Plaza-Diaz, J. & Mesa, M. D. Vitamin D: Classic and Novel Actions. *Ann. Nutr. Metab.* **72**, 87–95 (2018).
2. Wang, H. *et al.* Vitamin D and chronic diseases. *Aging Dis.* **8**, 346–353 (2017).
3. Bikle, D. D. Vitamin D metabolism, mechanism of action, and clinical applications. *Chemistry and Biology* **21**, 319–329 (2014).
4. *Infac 20 LIBURUKIA • 2 Zk • 2012 VOLUMEN 20 • Nº 2 • 2012 ESKUALDEKO FARMAKOTERAPI INFORMAZIOA INFORMACIÓN FARMACOTERAPÉUTICA DE LA COMARCA*  
<http://www.osakidetza.euskadi.net/cevime> *Intranet Osakidetza* ·  
<http://www.osakidetza.net> *VITAMINA D: EVIDENCIAS Y CONTROVERSIAS*  
*Sumario • Introducción • Metabolismo de la vitamina D • Niveles séricos y Cantidad Diaria Recomendada de vitamina D • ¿Cuándo está indicado medir niveles séricos de vitamina D?*
5. Fleet, J. C. The role of vitamin D in the endocrinology controlling calcium homeostasis. *Molecular and Cellular Endocrinology* **453**, 36–45 (2017).
6. Jenabi, A., Razmjou, S., Jomhouri, R. & Ziaie, H. Vitamin D toxicity; Stored and released from adipose tissue? *Arch. Iran. Med.* **19**, 597–600 (2016).
7. Zmijewski, M. A. Vitamin D and human health. *International Journal of Molecular Sciences* **20**, 145 (2019).
8. Santoro, D., Sebekova, K., Teta, D. & De Nicola, L. Extraskelatal functions of vitamin D. *BioMed Research International* **2015**, 1–2 (2015).
9. Hii, C. S. & Ferrante, A. The non-genomic actions of vitamin D. *Nutrients* **8**, (2016).
10. Cipriani, C., Piemonte, S., Cilli, M., Pepe, J. & Minisola, S. Update on Vitamin D: Pros and cons. *Clinical Cases in Mineral and Bone Metabolism* **12**, 222–223 (2015).
11. Nozha, O. M. A. Vitamin D and extra-skeletal health: Causality or consequence. *International Journal of Health Science* **10**, 443–452 (2016).
12. Balvers, M. G. J. *et al.* Recommended intakes of Vitamin D to optimise health, associated circulating 25-hydroxyVitamin D concentrations, and dosing regimens to treat deficiency: Workshop report and overview of current literature. *Journal of Nutritional Science* **4**, e23 (2015).
13. Veldurthy, V. *et al.* Vitamin D, calcium homeostasis and aging. *Bone Research* **4**, (2016).
14. Arana Cañedo, C. *et al.* *NUTRICIÓN INFANTIL Guías de actuación conjunta*

- Pediatría Primaria-Especializada*. (2011).
15. Cipriani, C. *et al.* Vitamin D and its relationship with obesity and muscle. *International Journal of Endocrinology* **2014**, 1–11 (2014).
  16. Galior, K., Grebe, S. & Singh, R. Development of vitamin d toxicity from overcorrection of vitamin D deficiency: A review of case reports. *Nutrients* **10**, 953 (2018).
  17. Choi, S. W. *et al.* Estimation of the cutoff value of vitamin D: The Dong-gu study. *J. Physiol. Anthropol.* **34**, 10 (2015).
  18. Cândido, F. G. & Bressan, J. Vitamin D: Link between osteoporosis, obesity, and diabetes? *International Journal of Molecular Sciences* **15**, 6569–6591 (2014).
  19. Gittoes, N. J. L. Vitamin D - What is normal according to latest research and how should we deal with it? *Clinical Medicine, Journal of the Royal College of Physicians of London* **15**, s54–s57 (2015).
  20. Marcinowska-Suchowierska, E., Kupisz-Urbanska, M., Lukaszkiwicz, J., Pludowski, P. & Jones, G. Vitamin D Toxicity a clinical perspective. *Frontiers in Endocrinology* **9**, 550 (2018).
  21. Radlović, N. *et al.* Case report of acute vitamin D intoxication in an infant. *Srp. Arh. Celok. Lek.* **142**, 736–9
  22. Martínez, A. H. *et al.* Encefalopatía metabólica secundaria a intoxicación por vitamina D. *Nutr. Hosp.* **31**, 1449–1451 (2015).
  23. Marins, T. A. *et al.* Vitamin D intoxication: case report. *Einstein (Sao Paulo)*. **12**, 242–4 (2014).
  24. Rooney, M. R. *et al.* Trends in use of high-dose Vitamin D supplements exceeding 1000 or 4000 international units daily, 1999-2014. *JAMA - Journal of the American Medical Association* **317**, 2448–2450 (2017).
  25. Veugelers, P. J., Pham, T. M. & Ekwaru, J. P. Optimal vitamin D supplementation doses that minimize the risk for both low and high serum 25-hydroxyvitamin D concentrations in the general population. *Nutrients* **7**, 10189–10208 (2015).
  26. Sadat-Ali, M., Al-Anii, F. M., Al-Turki, H. A., AlBadran, A. A. & AlShammari, S. M. Maintenance Dose of Vitamin D: How Much Is Enough? *J. Bone Metab.* **25**, 161 (2018).
  27. Smith, E. M. & Tangpricha, V. Driving up the dose: Implications for high-dose Vitamin D therapy. *Endocrine Practice* **21**, 1178–1180 (2015).
  28. Letavernier, E. & Daudon, M. Vitamin d, hypercalciuria and kidney stones. *Nutrients* **10**, (2018).
  29. Bischoff-Ferrari, H. A., Orav, E. J. & Dawson-Hughes, B. Estimating Vitamin D Status and the Choice of Supplementation Dose—Reply. *JAMA Intern. Med.* **176**, 865 (2016).
  30. Ramos, M. F. de P., de Santana, L. G., Rasvickas, C. V., Teixeira, V. de P. C. & Schor, N. Effect of vitamin D<sub>3</sub> overdose and calcium supplementation in experimental nephrolithiasis model. *J. Bras. Nefrol.* **36**, 132–8
  31. Schwalfenberg, G. K. & Genuis, S. J. Vitamin D, essential minerals, and toxic elements: Exploring interactions between nutrients and toxicants in clinical medicine. *Sci. World J.* **2015**, 1–8 (2015).
  32. Smollin, C. & Srisansanee, W. Vitamin D Toxicity in an Infant: Case Files of the University of California, San Francisco Medical Toxicology Fellowship. *J. Med. Toxicol.* **10**, 190–193 (2014).
  33. Rodríguez, R., Heras, M., Fernández Reyes, M. J. & Sánchez, R. Fracaso renal como consecuencia de una intoxicación por vitamina D en una anciana por incomprensión terapéutica. *Revista Espanola de Geriatria y Gerontologia* **45**, 242–243 (2010).
  34. Bendik, I., Friedel, A., Roos, F. F., Weber, P. & Eggersdorfer, M. Vitamin D: A critical and essential micronutrient for human health. *Frontiers in Physiology* **5**

- JUL**, (2014).
35. Baggerly, C. A. *et al.* Sunlight and Vitamin D: Necessary for Public Health. *Journal of the American College of Nutrition* **34**, 359–365 (2015).
  36. Fahan Rashid, H. M. *et al.* Comparison Of Different Formulations Of Vitamin D. *J. Ayub Med. Coll. Abbottabad* **29**, 650–653
  37. Liu, C. & Li, H. Correlation of the severity of chronic kidney disease with serum inflammation, osteoporosis and vitamin D deficiency. *Exp. Ther. Med.* (2018). doi:10.3892/etm.2018.6916
  38. Weaver, C. M. *et al.* Calcium plus vitamin D supplementation and risk of fractures: an updated meta-analysis from the National Osteoporosis Foundation. *Osteoporos. Int.* **27**, 367–376 (2016).
  39. Arantes, H. P., Gimeno, S. G. A., Chiang, A. Y., Bilezikian, J. P. & Lazaretti-Castro, M. Incidence of vertebral fractures in calcium and vitamin D-supplemented postmenopausal Brazilian women with osteopenia or osteoporosis: Data from arzoxifene generations trial. *Arch. Endocrinol. Metab.* **60**, 54–59 (2016).
  40. Zadro, J. R. *et al.* Is vitamin d supplementation effective for low back pain? A systematic review and meta-analysis. *Pain Physician* **21**, 121–145 (2018).
  41. Hiligsmann, M., Neuprez, A., Buckinx, F., Locquet, M. & Reginster, J. Y. A scoping review of the public health impact of vitamin D-fortified dairy products for fracture prevention. *Archives of Osteoporosis* **12**, (2017).
  42. Kim, J. J., Kim, S. S., Yoon, S. J., Jung, J. G. & Kim, J. S. Vitamin D Status and Response to Initial Vitamin D Supplementation in Korean Women with Osteoporosis. *J. Bone Metab.* **21**, 257 (2014).
  43. Hwang, J. S. *et al.* Vitamin D status in non-supplemented postmenopausal Taiwanese women with osteoporosis and fragility fracture. *BMC Musculoskelet. Disord.* **15**, (2014).
  44. Tabatabaei-Malazy, O., Salari, P., Khashayar, P. & Larijani, B. New horizons in treatment of osteoporosis. *DARU, Journal of Pharmaceutical Sciences* **25**, 1–16 (2017).
  45. Suzuki, T., Nakamura, Y. & Kato, H. Calcium and vitamin D supplementation with 3-year denosumab treatment is beneficial to enhance bone mineral density in postmenopausal patients with osteoporosis and rheumatoid arthritis. *Ther. Clin. Risk Manag.* **15**, 15–22 (2019).
  46. Jennings, A. *et al.* A Mediterranean-like dietary pattern with Vitamin D3 (10 µg/d) supplements reduced the rate of bone loss in older Europeans with osteoporosis at baseline: Results of a 1-y randomized controlled trial. *Am. J. Clin. Nutr.* **108**, 633–640 (2018).
  47. Beto, J. A. *et al.* Osteoporosis GACETA MÉDICA DE MÉXICO ARTÍCULO ORIGINAL. *Rev. Osteoporos. y Metab. Miner.* **3**, 155–162 (2016).
  48. Bikle, D. D. Extraskelatal actions of vitamin D. *Annals of the New York Academy of Sciences* **1376**, 29–52 (2016).
  49. Barrea, L. *et al.* Vitamin D and its role in psoriasis: An overview of the dermatologist and nutritionist. *Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders* **18**, 195–205 (2017).
  50. Suárez-Varela, M. M., Reguera-Leal, P., Grant, W. B., Rubio-López, N. & Llopis-González, A. Vitamin D and Psoriasis pathology in the mediterranean region, Valencia (Spain). *Int. J. Environ. Res. Public Health* **11**, 12108–12117 (2014).
  51. Kubin, M. E. *et al.* Clinical efficiency of topical calcipotriol/betamethasone treatment in psoriasis relies on suppression of the inflammatory TNFα – IL-23 – IL-17 axis. *Acta Derm. Venereol.* **97**, 449–455 (2017).
  52. Piotrowska, A., Wierzbicka, J. & Zmijewski, M. A. Vitamin D in the skin physiology and pathology. *Acta Biochimica Polonica* **63**, 17–29 (2016).

53. Ala-Houhala, M. J. *et al.* Narrow-band ultraviolet B treatment boosts serum 25-hydroxyvitamin D in patients with psoriasis on oral vitamin D supplementation. *Acta Derm. Venereol.* **94**, 146–151 (2014).
54. Soleymani, T., Hung, T. & Soung, J. The role of vitamin D in psoriasis: A review. *International Journal of Dermatology* **54**, 383–392 (2015).
55. Garfinkel, R. J., Dilisio, M. F. & Agrawal, D. K. Vitamin D and Its Effects on Articular Cartilage and Osteoarthritis. *Orthopaedic Journal of Sports Medicine* **5**, 2325967117711376 (2017).
56. Lee, Y. H. & Bae, S.-C. Vitamin D level in rheumatoid arthritis and its correlation with the disease activity: a meta-analysis. *Clin. Exp. Rheumatol.* **34**, 827–833
57. Azzeq, F. S. & Kensara, O. A. Vitamin D is a good marker for disease activity of rheumatoid arthritis disease. *Dis. Markers* **2015**, 1–6 (2015).
58. Soubrier, M. *et al.* A randomised, double-blind, placebo-controlled study assessing the efficacy of high doses of vitamin D on functional disability in patients with rheumatoid arthritis. *Clin. Exp. Rheumatol.* **36**, 1056–1060
59. Hung, M. *et al.* Dietary and Supplemental Vitamin C and D on Symptom Severity and Physical Function in Knee Osteoarthritis. *J. Nutr. Gerontol. Geriatr.* **36**, 121–133 (2017).
60. Arden, N. K. *et al.* The effect of vitamin D supplementation on knee osteoarthritis, the VIDEO study: a randomised controlled trial. *Osteoarthr. Cartil.* **24**, 1858–1866 (2016).
61. Vaidya, A., Brown, J. M. & Williams, J. S. The renin-angiotensin-aldosterone system and calcium-regulatory hormones. *Journal of Human Hypertension* **29**, 515–521 (2015).
62. Libório, A. B., Nasseralla, J. C. L., Gondim, A. S. & Daher, E. F. The case: renal failure in a bodybuilder athlete. Diagnosis: Nephrocalcinosis secondary to exogenous vitamin D intoxication. *Kidney Int.* **85**, 1247–8 (2014).

## 8. Annex

**Taula 3. Casos d'intoxicació per vitamina D**

Pacient	Calci (mg/dL)	25(OH)D (ng/mL)	PTH (pg/mL)	Signes i Síntomes	Complicacions	Dosis ingerida	Causa	Tractament	Ref.
Home de 22 anys, culturista	13,8 (8,5-10,5)	160 (30-100)	1 (4-58)	Nàusees, vòmits, dolor abdominal	Insuficiència renal, litiasis renal, nefrocalcinosis, depòsits de calci, atròfia tubular i fibrosi intersticial	2,5x10 <sup>6</sup> IU/mes durant dos anys colecalciferol	Administració inapropiada	Hidratació intensa, furosemida prednisona	<sup>62</sup>
Dona de 88 anys amb osteoporosi	11,3 (8,5-10,5)	>100 (30-100)	7,9 (11,10-79,50)	Insuficiència renal, hipercalcèmia	-	1500 mg Carbonat càlcic, 400 IU/dia colecalciferol, 16000 IU/dia calcifediol	Administració inapropiada	dieta baixa en lactis, retirada dels suplementes, hidratació amb solució salina isotònica, furosemida, àcid zoledroni, calcitonina	<sup>33</sup>
Nina d'1 any	10,9 (8,5-10,5)	>160 (20-50)	6,6 (10-69)	-	-	200.000 IU/mes colecalciferol	Administració inapropiada	Prednisolona, fenobarbitona, furosemida	<sup>21</sup>
Dona de 81 anys amb osteoporosi	14,5 (8,5-10,5)	>100 (30-100)	2,7 (11-54)	Insomni, debilitat a les extremitats, disminució de la ingesta	Encefalopatia metabòlica, insuficiència renal	15960 IU/dia colecalciferol	Administració inapropiada	Hidratació, diürètics (furosemida)	<sup>22</sup>
Home de 53 anys	13,4 (8,5-10,5)	>100 (30-100)	15,3 (12-65)	Insuficiència renal, debilitat muscular, pèrdua de pes	-	50400 IU/dia colecalciferol	Iatrogènica	Hidratació, furosemida, corticoesteroides	<sup>23</sup>

\* Els valors entre parèntesis representen el rang de valors normals utilitzats a l'article de referència.