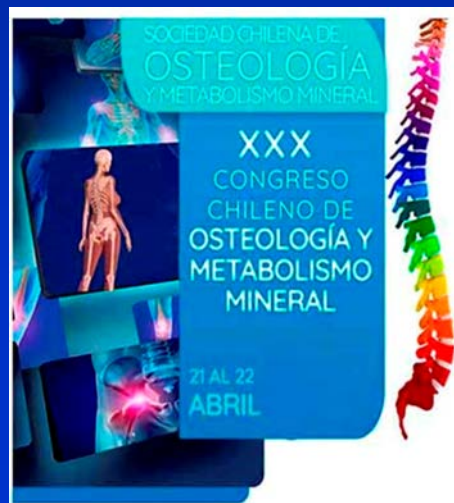


Vitamina D. Más allá del hueso. Update 2023



Dr. José Luis Mansur
Centro de Endocrinología y Osteoporosis
La Plata, Argentina
21 de abril 2023

Parecía evidente que solamente se obtendrían efectos benéficos suplementando con Vitamina D sólo si los sujetos eran deficientes de la misma.

¿Menos de cuánto? ¿De 10, 12, 15, 20 ng/ml?

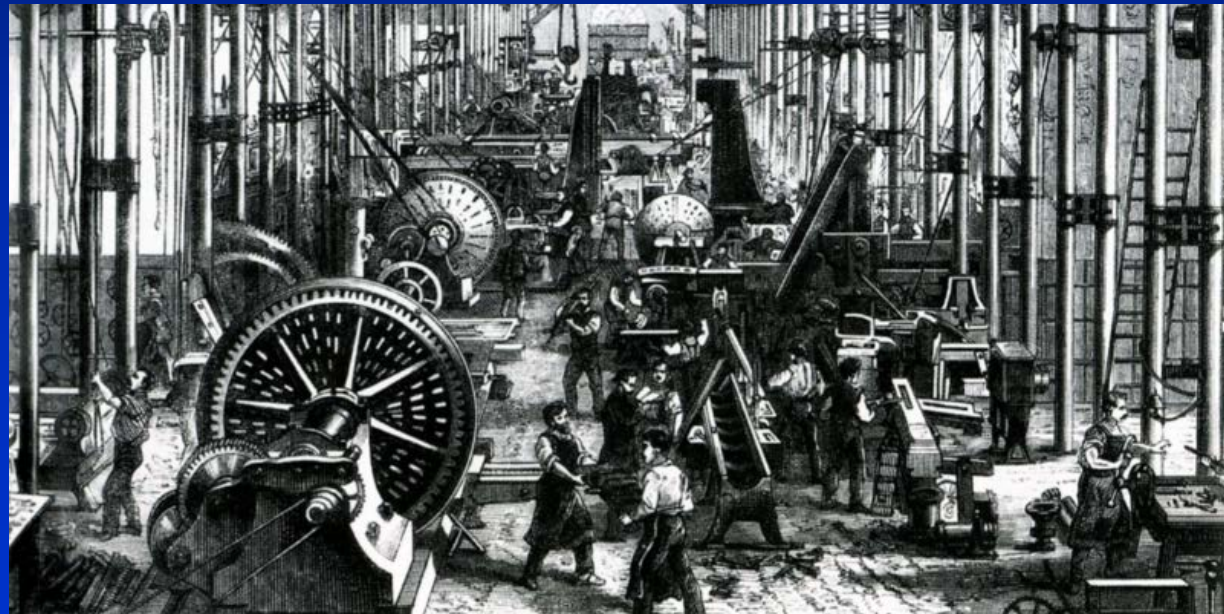
La aparición de estudios que muestran que suplementando y llegando a más de 40 ng/ml se logra prevenir afecciones (diabetes en prediabéticos, gravedad de COVID-19) nos plantea otro escenario.

¿Existen afecciones en las que sólo podemos actuar (prevenir o aliviar) si existe deficiencia severa, y otras en las que el objetivo debería ser tener un nivel sérico mucho más alto?

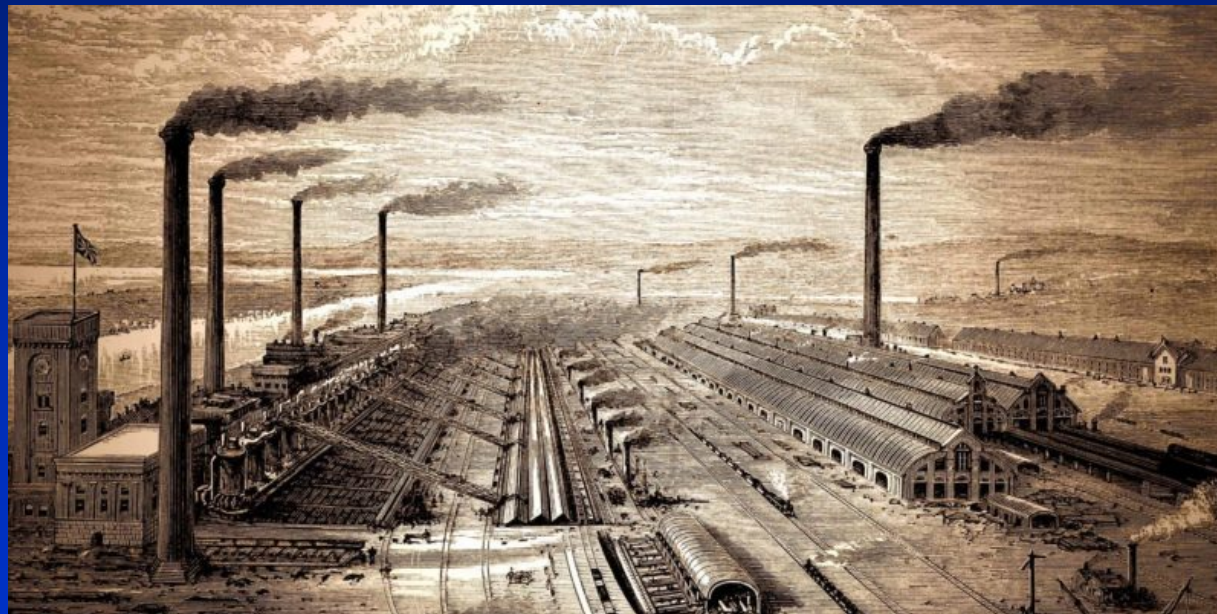
Etapa 1... El raquitismo...

La historia comenzó con la Revolución Industrial, a fines del siglo XVIII y durante todo el siglo XIX

La gente vivía en el campo y al aparecer fábricas, se mudó a las ciudades en Inglaterra.

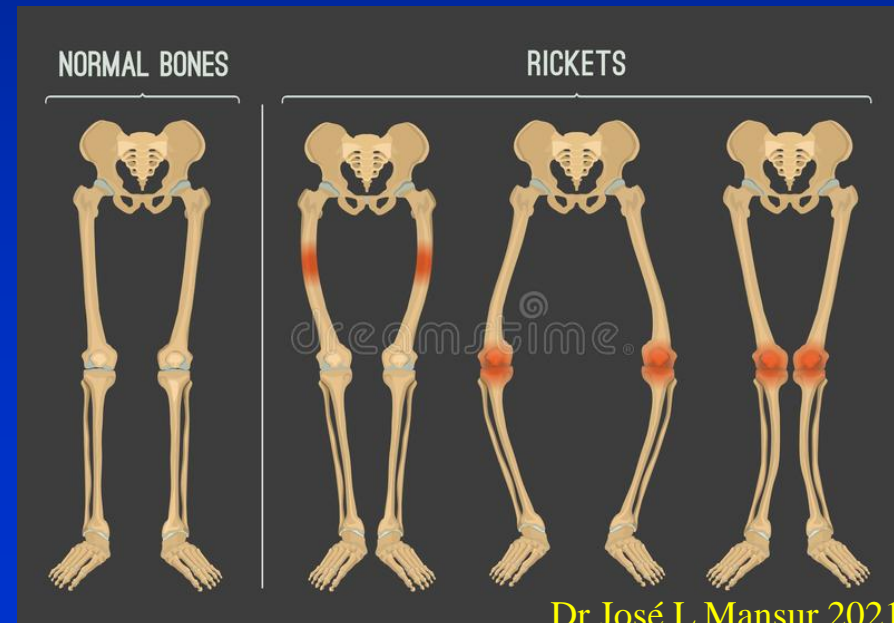


Vivían hacinados, y los chicos estaban en callejones sin Sol, bajo un nuevo e intenso smog



Y comenzaron a aparecer niños con severos dolores musculares y encorvamiento de las piernas...

Se le llamó la “Enfermedad inglesa”, pero además de Londres ocurría en Nueva York, Boston...



Y se descubrió que se prevenía y se trataba igualmente con exposición al Sol, a radiación Ultravioleta o tomando aceite de hígado de bacalao

Finalmente se descubrió que el “factor antirraquítico” era la Vitamina D.



vs



Por muchas décadas se pensó que sólo servía para prevenir el raquitismo, y que la dosis era de 200 UI/día.

Por eso tomar 200 UI/día, o tener un sangre un nivel de 25Vit D mayor de 10 ng/ml, alcanzaba...

Pero alcanzaba sólo para prevenir el raquitismo...





Año
1.800

**Prevenção
del raquitismo**

10 ng/ml
200-400 UI/d

Etapa 2...1980-1990 ... Osteoporosis...

La Vit D sirve para mejor absorción de calcio

No es “el tratamiento de la Osteoporosis”, pero debe estar presente sí o sí.

Y se creyó que la dosis era la misma que se usaba para el raquitismo...

Por eso se usaba en el tratamiento 200-400 UI/día...

Ahora por lo menos 1.000 UI/día o su equivalente semanal o mensual





Año
1.995

Tratamiento de
osteoporosis

20 (IOM) o 30
(End Soc) ng/ml
800-1000 UI/d

Año
1.800

Prevención
del raquitismo

10 ng/ml
200-400 UI/d

Año
2.020

Inmunomodulación
Prevención de
otras patologías

> 40 ng/ml
¿2.000-5.000
UI/d?

Año
1.995

Tratamiento de
osteoporosis

20 (IOM) o 30
(End Soc) ng/ml
800-1000 UI/d

Año
1.800

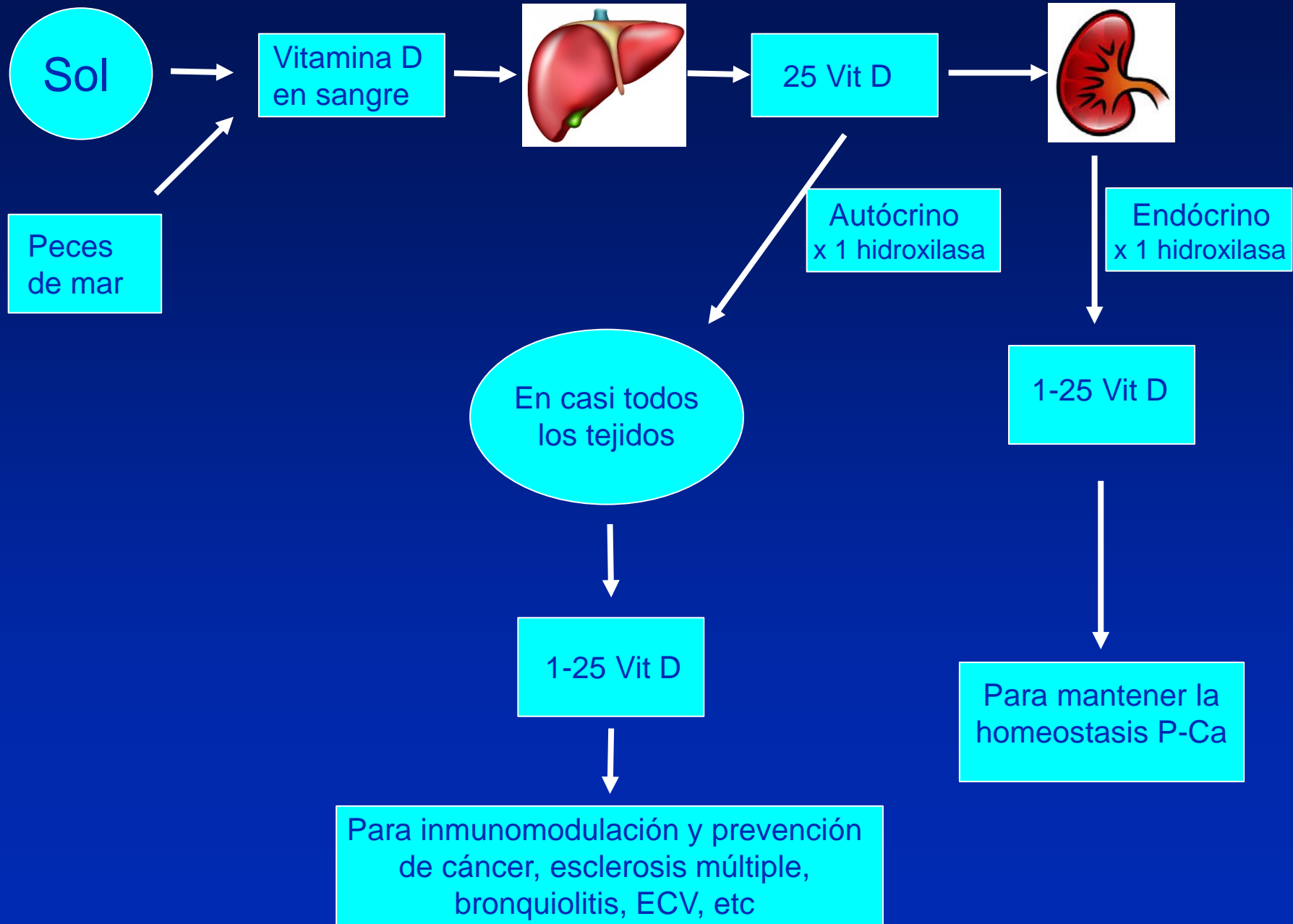
Prevención
del raquitismo

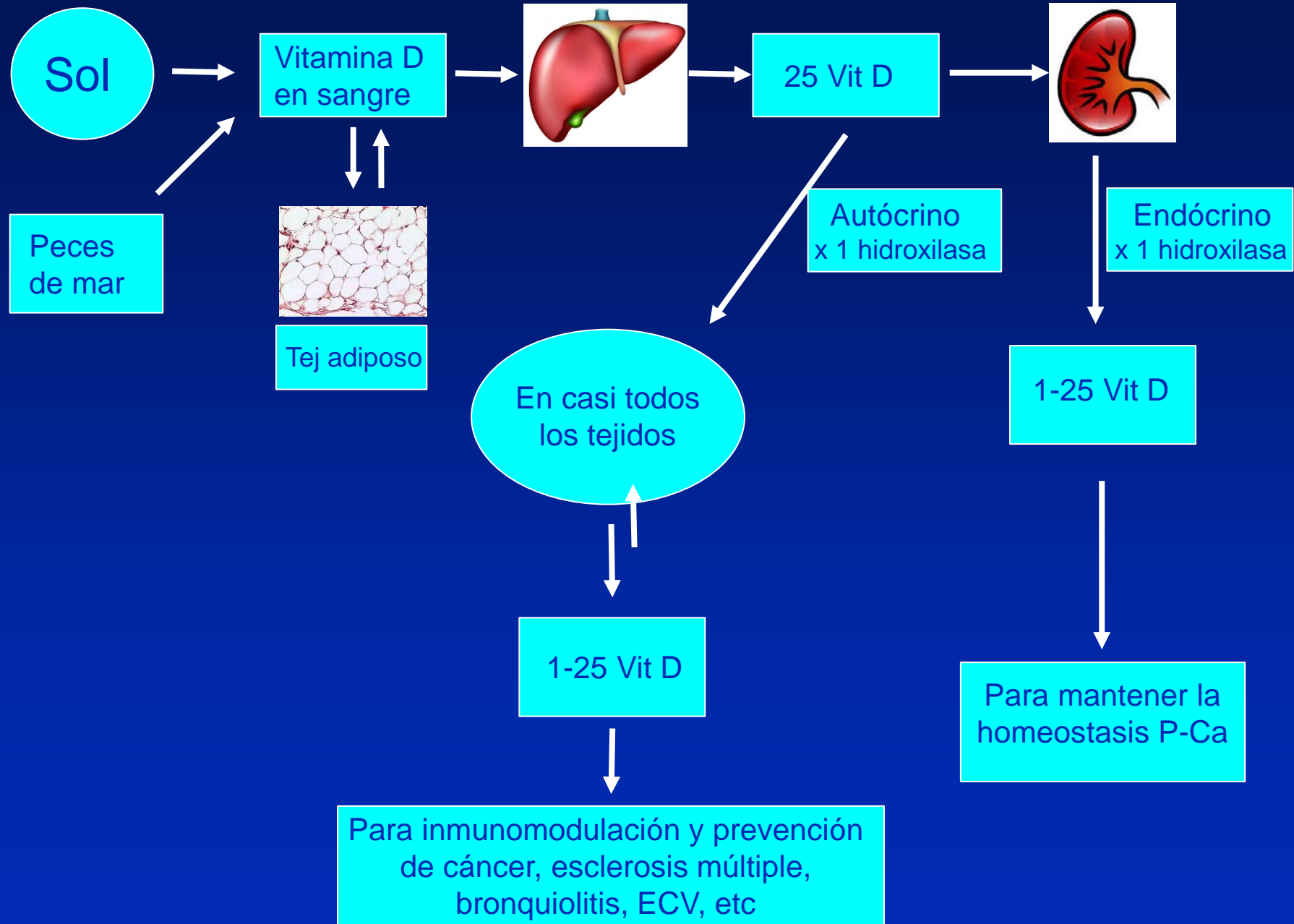
10 ng/ml
200-400 UI/d

¿Interesa la posología (diaria, semanal o mensual) o sólo el nivel al que se alcanza?

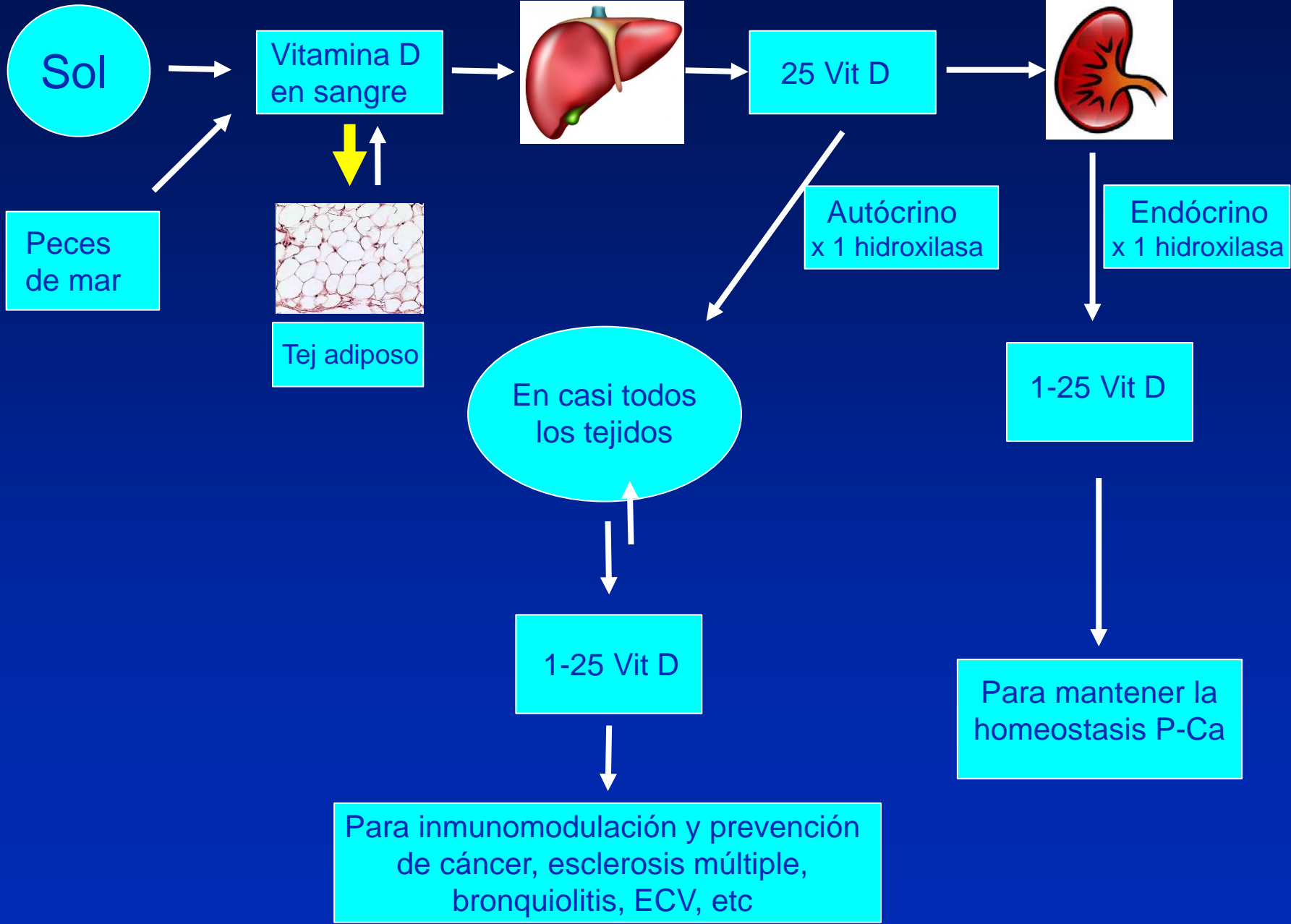
¿Qué es prevención y qué es tratamiento de Osteoporosis?

- Prevención: calcio (lácteos) + Vit D + Activ Física
- Tratamiento: calcio (lácteos) + Vit D + Activ Física + otra droga





En obesidad



Pero la 1 alfa hidroxilasa (CYP27B1) de los otros tejidos (no renal) NO está estimulada ni inhibida por los mismos estímulos!!!

1 alfa hidroxilasa (CYP27B1) de macrófagos
y células dendríticas es regulada
predominantemente por Interferón gamma y
por lipopolisacáridos.

Immunoregulation by 1,25-dihydroxyvitamin D₃: Basic concepts

Evelyne van Etten, Chantal Mathieu*

La enzima 1 alfa hidroxilasa o CYP27B1 está regulada por distintos estímulos y tiene distinta función, según sea renal o extra-renal:

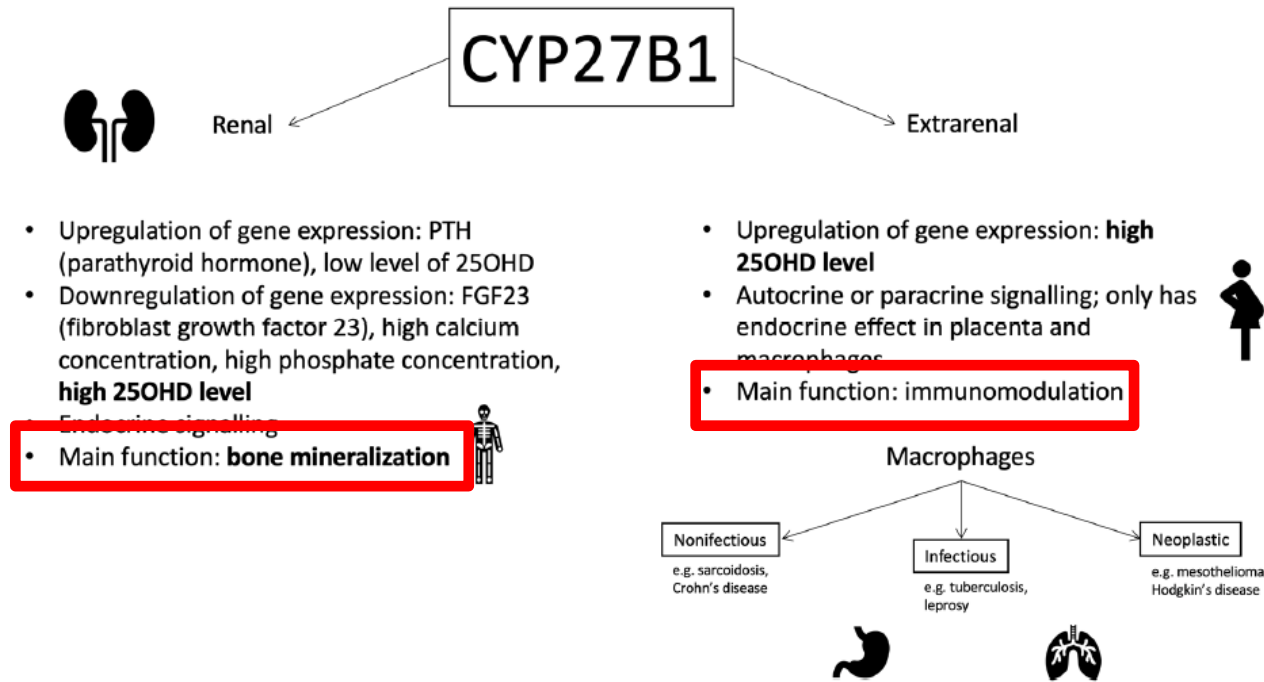
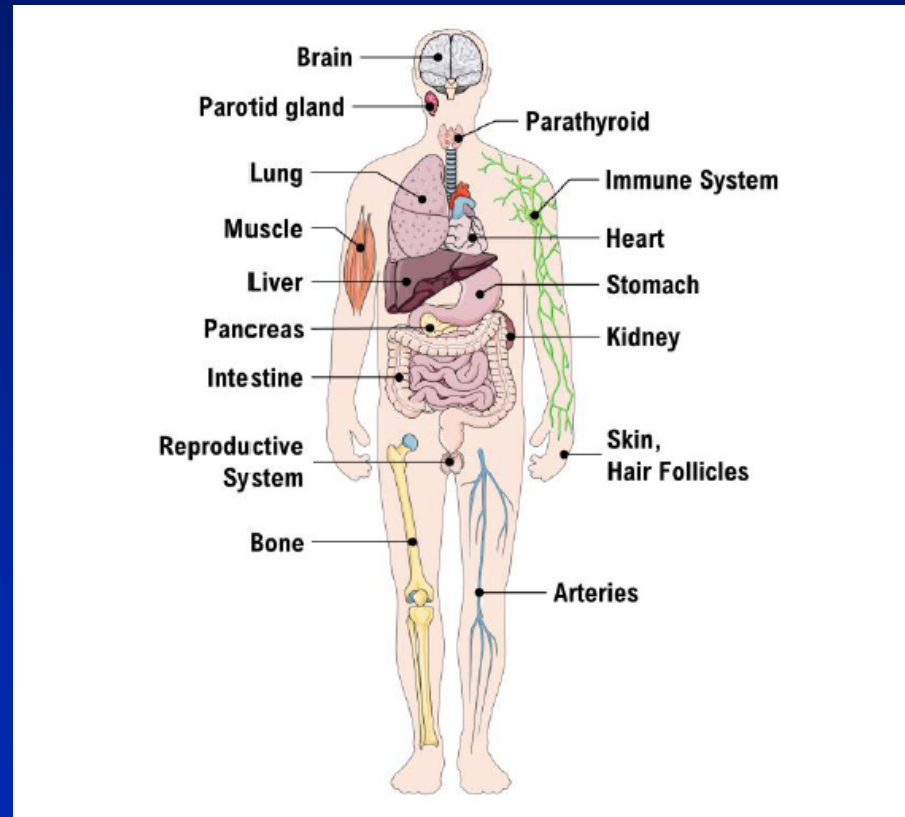


Figure 4. Different roles of CYP27B1 in the human body (based on Adams and Hewison 2012 [26], with own modifications).



Etapa 3

Los receptores de la Vitamina D están en todo el organismo.



Se descubrió que muchas enfermedades se asocian a déficit de Vit D, y que seguidos en el tiempo, los sujetos deficitarios tienen más...

- Diabetes
- Hipertensión
- Enf autoinmunes
- Cáncer (mama, colon)
- Infecciones respiratorias
- Enf Inflamatoria Intestinal (Crohn-Colitis ulcerosa)

Se descubrió que muchas enfermedades se asocian a déficit de Vit D, y que seguidos en el tiempo, los sujetos deficitarios tienen más...

- **Enf neurológicas y psiquiátricas:**
 - Esclerosis múltiple
 - Enf de Parkinson
 - Alzheimer?
- Deterioro cognitivo y Demencia
 - Esquizofrenia
 - Autismo

Se descubrió que muchas enfermedades se asocian a déficit de Vit D, y que seguidos en el tiempo, los sujetos deficitarios tienen más...

- **Enf reumatológicas:**
 - Lupus
 - Artritis reumatoidea
- **Complicaciones del embarazo:**
 - Pre eclampsia
 - Diabetes gestacional
 - Parto prematuro

Se descubrió que muchas enfermedades se asocian a déficit de Vit D, y que seguidos en el tiempo, los sujetos deficitarios tienen más...

- **Enf dermatológicas autoinmunes:**
 - Vitiligo
 - Psoriasis
 - Dermatitis atópica
- **Enfermedades oftalmológicas:**
 - Uveítis

El déficit de Vitamina D es mucho más frecuente de lo que se creía.

Los niveles óptimos de Vit D en sangre (se dosa 25 HO Vit D) han sido re-definidos:

1- Niveles deseables: mayor de 30 ng/ml

2- Hipovitaminosis: 20-30 ng/ml

3- Insuficiencia: 10-20 ng/ml

4- Deficiencia: menor de 10 ng/ml

Los niveles óptimos de Vit D en sangre (se dosa 25 HO Vit D) han sido re-definidos:

1- Niveles deseables: mayor de 30 ng/ml

2- Hipovitaminosis: 20-30 ng/ml

3- Insuficiencia: 10-20 ng/ml

4- Deficiencia: menor de 10 ng/ml

¿Niveles óptimos para qué?

Para el hueso y el músculo!

¿Para las demás acciones “no clásicas”?

Gran combate gran !!!



En este rincón...

El IOM (Institut
of Medicine)

20 ng/ml
alcanza!

No!!! Debe ser
30ng/ml



La Endocrine Society

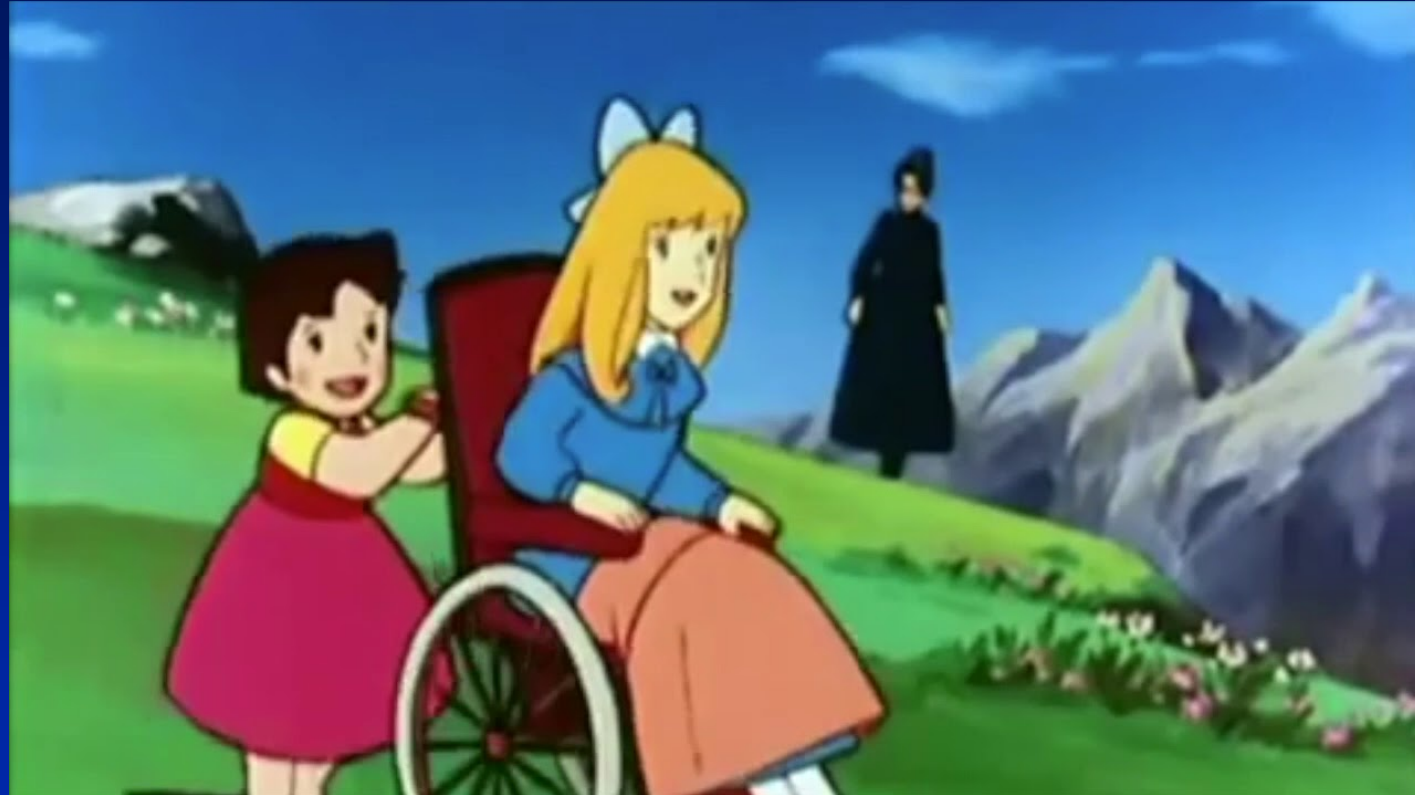
Pero este combate (20 vs 30) es
para el hueso y el músculo...



En 1880 Johanna Spyri escribió el libro "Heidi" sobre una niña en los Alpes suizos...



Heidi recibió la visita de Clara, una niña de Franckfurt, que vive encerrada con sus padres... que está en silla de ruedas.

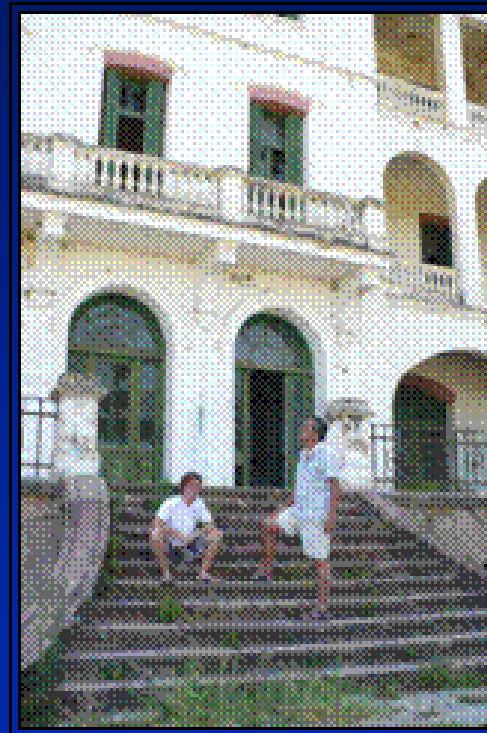
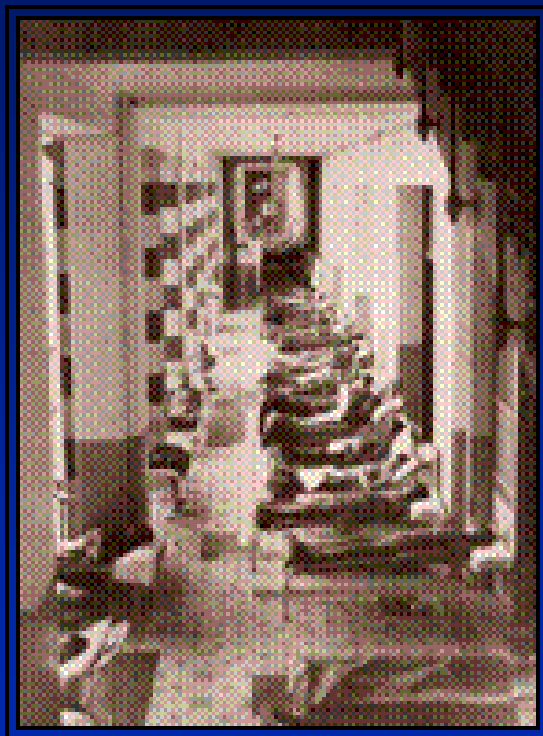


Después de pasear mucho tiempo con Heidi, otro niño tiró la silla de ruedas por una colina... Y Clara se paró y caminó, ante la sorpresa de todos...

Así se trataba la Tuberculosis antes de que existieran fármacos.



Así era el Hospital Santa María de la Punilla, Córdoba (Argentina)





Y estas son sus ruinas.





La exposición al Sol como tratamiento de la Tuberculosis



Enfermos de tuberculosis toman el sol en un sanatorio en Lakewood, Colorado, Estados Unidos, en 1925



Hospital Santa Marina, Bilbao, 1943



Sanatorio Gortiz, Bilbao.



Francisco franco inaugurando un sanatorio para tuberculosos en Guadarrama, Madrid.



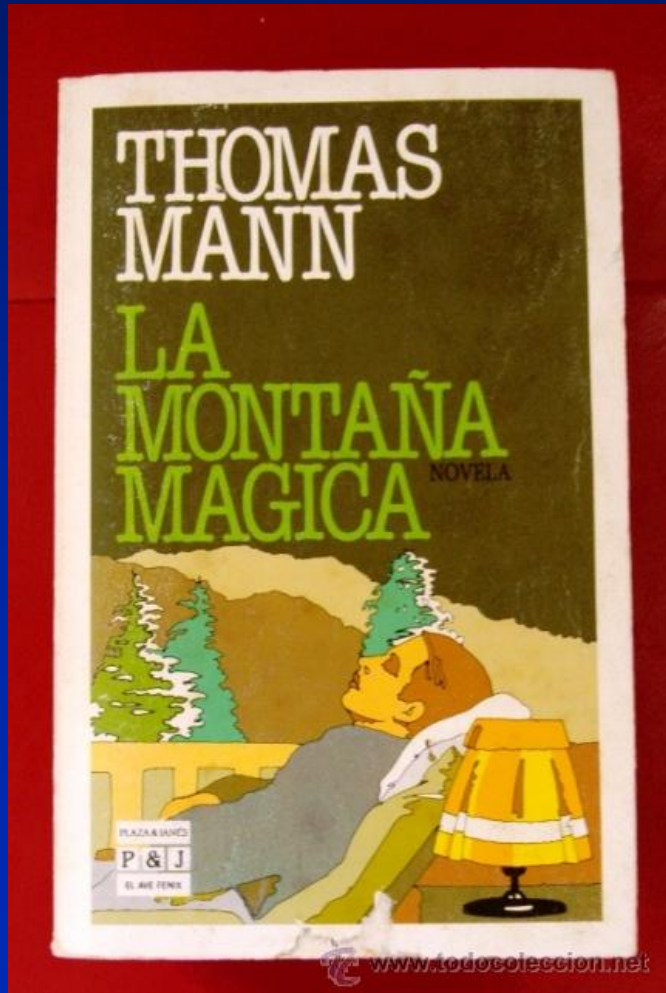
Hospital de Amara, San Sebastián.



Hospital St Thomas sobre el río Támesis, Londres, frente al Parlamento, en 1936



Hospital de Tuberculosis
de San José de Maipo,
Chile.





¿Por qué Vit D prevendría infección respiratoria?

Por mantener las uniones intercelulares

Por mejorar inmunidad innata

Por mejorar inmunidad adquirida

¿Por qué Vit D prevendría o disminuiría gravedad de COVID-19?

- Por mantener las uniones intercelulares
- Por mejorar inmunidad innata
- Por mejorar inmunidad adquirida
- Por inhibir al Sistema Renina Angiotensina

¿Por qué Vit D prevendría enf inflamatoria intestinal? (Crohn y Colitis Ulcerosa)

- Por mantener las uniones intercelulares
- Por mejorar inmunidad innata
- Por mejorar inmunidad adquirida
- Por mejorar la microbiota

Vitamina D e IBD



ELSEVIER

Contents lists available at ScienceDirect

Complementary Therapies in Medicine

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

Vitamin D in inflammatory bowel disease: From biology to clinical implications

Seyed Mostafa Parizadeh^{a,1}, Reza Jafarzadeh-Esfehani^{b,1}, Seyed Mahdi Hassanian^{a,1},
Ali Mottaghi-Moghaddam^a, Anahita Ghazaghi^{a,c}, Maryam Ghandehari^{a,c},
Mohadese Alizade-Noghani^a, Majid Khazaei^a, Majid Ghayour-Mobarhan^{a,d}, Gordon A. Ferns^e,
Seyed Mohammad Reza Parizadeh^{a,*}, Amir Avan^{a,d,f,*}

Excelente revisión.

Enfermedad Inflamatoria Intestinal (Inflammatory bowel disease o IBD) es una enfermedad crónica inmuno-mediada, e incluye Colitis Ulcerosa y Enf de Crohn

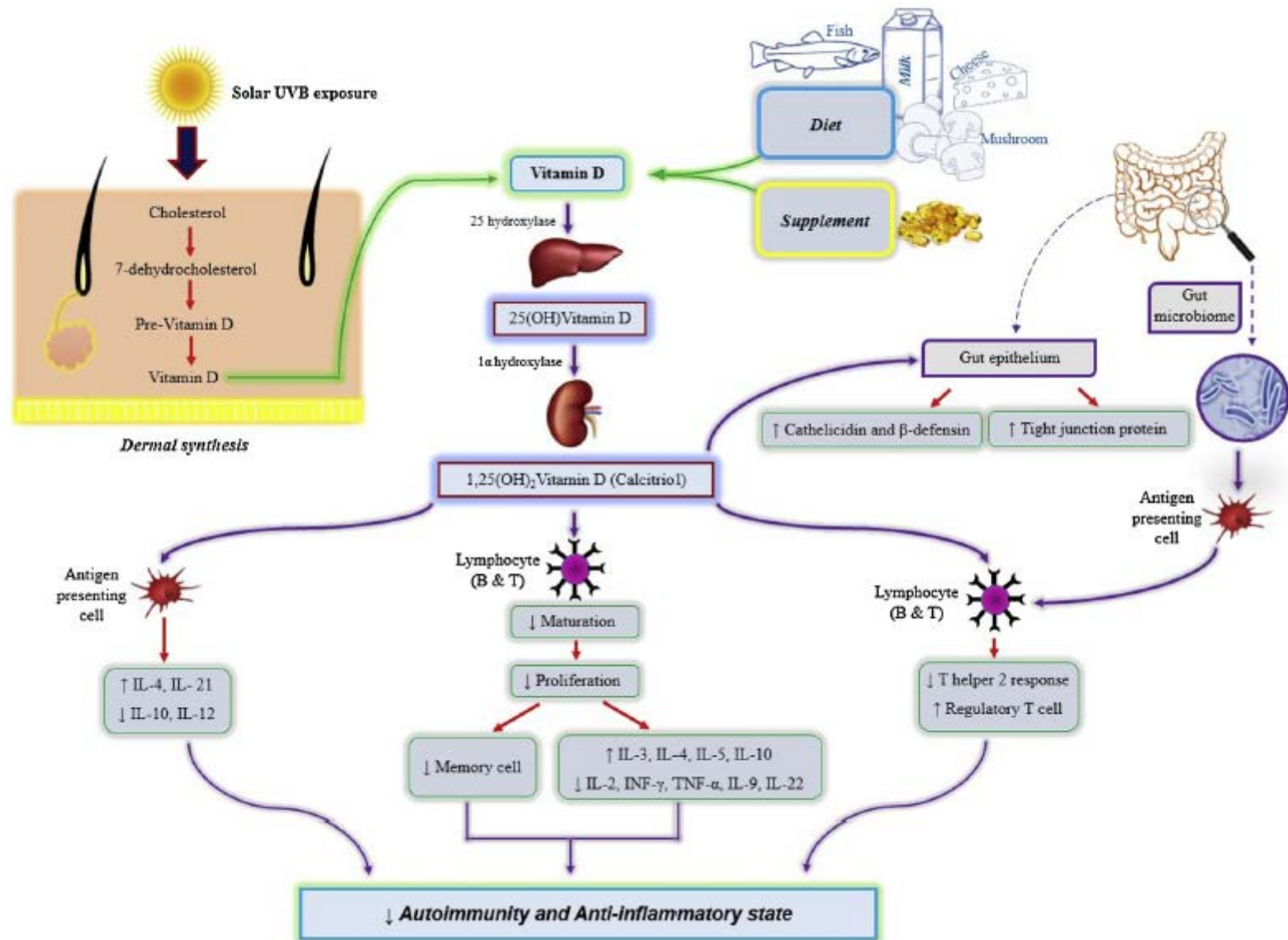
Causa desconocida (genética, microbiota, alt inmune?)
Clínica: diarrea, adelgazamiento, anemia, sangrado rectal y manifestaciones extra-intestinales.

También predispone a cáncer de colon, de intestino delgado y linfoma.

Vit D por su acción inmunoreguladora juega un rol patogénico por contribuir a la composición de la Microbiota y a la respuesta inmune

Se reportó deficiencia de Vit D en el 38,1 % de EC y en el 31,6 % de CU (21)

21. Del Pinto R, Pietropaoli D, Chandar AK, Ferri C, Cominelli F. Association between inflammatory bowel disease and vitamin D deficiency: A systematic review and meta-analysis. *Inflamm Bowel Dis*. 2015;21:2708-2717.



Vitamina D y microbiota

La Microbiota está alterada en numerosos estudios en pacientes con IBD.

35. Guinane CM, Cotter PD. Role of the gut microbiota in health and chronic gastrointestinal disease: Understanding a hidden metabolic organ. *Therap Adv Gastroenterol*. 2013;6:295–308.

Vitamina D y microbiota

En IBD las lesiones mucosas se producen por una respuesta inmune excesiva o disregulada contra gérmenes intestinales. En sujetos con susceptibilidad genética a IBD una colonización anormal de la microbiota puede ser el origen de esta disregulación.

54. Manichanh C, Borrueal N, Casellas F, Guarner F. The gut microbiota in IBD. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2012;9:599.

Ratones KO para el receptor de Vit D: se alteran lisosomas que se encargan de la autofagia (que estaría alterada en IBD) de las células de Paneth (que secretan péptidos antimicrobianos y regulan la inmunidad en el epitelio)

El receptor VDR intestinal puede ser el regulador maestro de la inflamación por regular la autofagia y la producción de péptidos antimicrobianos que son a su vez responsables de la microbiota.

Todos estos factores (inflamación, autofagia y microbiota) están implicados en la patogénesis de IBD.

Estos mecanismos de Vit D podrían ser aplicables a otras enfermedades autoinmunes donde hay contacto del huésped con bacterias y en las que una respuesta inmune aberrante y alt de microbiota pueden estar implicados (piel, pulmón?)

Estudios de asociación entre nivel de Vit D y la IBD

Numerosas publicaciones encuentran asociación entre Vit D y desarrollo de IBD.

Table 1

Summary of the most relevant studies investigating serum vitamin D status and sun exposure in inflammatory bowel disease.

Author and year	Study type	Population	Vitamin D status assessment	Main findings
Joseph et al., 2009 ⁴²	Case-control	34 CD and 34 controls	RIA	Significantly lower vitamin D level in CD patients compared to controls
Suibhne et al., 2012 ⁶⁷	Case-control	81 CD and 70 controls	RIA	Association between VDD and longstanding disease and smoking in CD patients
Garg et al., 2013 ²⁸	Case-control	71 IBD and 23 controls.	Electrochemiluminescent	Inverse association between intestinal inflammation and vitamin D level
Grunbaum et al., 2013 ³³	Case-control	55 IBD and 48 controls	RIA	No significant difference in vitamin D level between IBD patients and healthy controls
Han et al. 2017 ⁵⁶	Case-control	83 IBD	LCMS	Significantly higher prevalence of vitamin D insufficiency or deficiency in IBD patients compared to controls
Opstelten et al., 2018 ⁶⁹	Case-control	241 IBD	LCMS	No association between serum vitamin D level and dietary intake of vitamin D and development of CD or UC
Vemia et al., 2018 ¹⁰¹	Case-control	292 IBD and 540 controls	Sunlight exposure questionnaire	Significantly lower sun exposure in IBD patients in comparison to healthy controls
Strisciuglio et al., 2018 ⁹⁰	Case-control	33 IBD age 2-15	ELISA	Significantly lower VDBP in IBD patients compared to healthy controls. Furthermore, significant indirect association between CRP and VDBP
Veit et al., 2014 ⁹⁹	Cohort	58 IBD and 116 controls	Chemiluminescent	No significant difference in vitamin D concentration between IBD patients and healthy controls
Nerich et al., 2011 ⁶⁶	Cohort	57098525 participants	-	Correlation between low sun exposure and increased incidence of CD but not UC
Khalili et al., 2012 ⁴⁴	Cohort	175912 women participants	-	Correlation between residence in higher latitude regions (low sun exposure) and increased incidence of both CD and UC
Ananthakrishnan et al., 2013 ²	Cohort	3217 IBD	LCMS	Significant correlation between low level of vitamin D and elevated risk of hospitalization and surgery requirement
Jantchou et al., 2013 ³⁸	Cohort	91870 women participants	-	Correlation between higher sun exposure and decreased incidence of CD but not UC
Tan et al., 2014 ⁹³	Cohort	231 IBD and 122 controls	ELISA	VDD was common in Chinese IBD patients and is strongly associated with the severity of the disease
Ghaly et al., 2016 ³⁰	Cohort	309 CD	LCMS	Significantly association between elevated VDBP and higher risk of disease flare, however serum vitamin D level was not able to predict IBD flare
Stein et al., 2016 ⁸⁹	Cohort	220103 IBD	-	Correlation between lower sun exposure and higher rate of hospitalization
Ananthakrishnan et al., 2014 ³	Cohort	2809 IBD	RIA and HPLC	Per 1 ng/mL increment in vitamin D level resulted in 8% decrement in risk of CRC in IBD patients
Dumitrescu et al., 2014 ²⁴	Cohort	47 IBD	Chromatography	Lower level of vitamin D in moderate to severe IBD patients compared to IBD patients with mild disease
Carlsen et al., 2017 ¹⁴	Cohort	79 IBD age 10-17	ELISA	Significant direct correlation between patient's quality of life and vitamin D concentration
Santos-Antunes et al., 2016 ⁸¹	Cohort	68 IBD	ELISA	Association between VDD and anti-TNF therapy failure
Kabbani et al., 2016 ⁴³	Cohort	965 IBD	HPLC	Association between VDD and higher IBD severity
Frigstad et al., 2017 ²⁷	Cohort	408 IBD	HPLC	Association between VDD and higher disease activity
Alrefai et al., 2017 ¹	Cohort	201 CD	HPLC	Correlation between VDD and increased disease activity
Gubatan et al., 2018 ³⁴	Cohort	70 UC	ELISA	Association between vitamin D and anti-inflammatory cytokines
Limketkai et al., 2014 ⁴⁹	Cohort	1034199 IBD	-	Correlation between lower sun exposure and increased need for hospitalization, bowel surgery and also higher disease severity
Winter et al., 2017 ¹⁰⁶	Cohort	173 IBD	HPLC	VDD affects initial response to anti-TNF- α therapy
Schaffler et al., 2017 ⁸³	Cohort	208 IBD	HPLC	High prevalence of VDD among IBD patients
Venkata et al., 2017 ¹⁰⁰	Cohort	880 CD	RIA	Protective effect of normal vitamin D in CD patients
Tajika et al., 2004 ⁹²	Cross-sectional	33 CD and 15 controls	Competitive protein binding assay	No significant difference in vitamin D level between IBD patients and healthy controls
El-Matary et al., 2011 ²⁵	Cross-sectional	60 IBD	Competitive protein binding assay	Significantly lower level of vitamin D in IBD in comparison with healthy participants
Jørgensen et al., 2013 ⁴¹	Cross-sectional	182 CD and 62 controls	Chromatography	Negative association between vitamin D level and disease activity
Middleton et al., 2013 ⁵⁹	Cross-sectional	116 CD and 40 controls	Competitive protein binding assay	No association between vitamin D level and CD disease severity and history of surgery
de Bruyn et al., 2014 ¹³	Cross-sectional	101 CD and 41 controls	Chemiluminescent	No statistically significant difference in vitamin D level between healthy controls and IBD patients
Kini et al., 2014 ⁴⁶	Cross-sectional	29 CD	Mass spectrometry	Insignificantly association between seasonal serum vitamin D level and disease activity
Raferty et al., 2015 ⁷⁸	Cross-sectional	119 CD	LCMS/MS	Significant inverse association between vitamin D level and intestinal inflammation
Castro et al., 2015 ¹⁵	Cross-sectional	76 IBD	Immunoassay	Significantly lower level of vitamin D in CD patients compared to UC. Furthermore patients who were in clinical remission had higher vitamin D concentration than those with active disease
Torki et al., 2015 ⁹⁶	Cross-sectional	133 IBD	RIA	Correlation between insufficiency and deficiency of vitamin D and IBD activity
Meckel et al., 2016 ⁵⁶	Cross-sectional	230 UC	RIA	Inverse association between serum vitamin D and mucosal inflammation
Dolatshahi et al., 2016 ²³	Cross-sectional	50 UC	HPLC	Correlation between low vitamin D level and more disease activity
Ye et al., 2017 ¹⁰⁹	Cross-sectional	131 CD	RIA	Inverse association between vitamin D concentration and endoscopic disease activity and could be used as potential biomarker for assessing CD activity
Frigstad et al., 2017 ²⁷	Cross-sectional	408 IBD	LCMS	Correlation between VDD and higher inflammation and IBD activity and also higher risk of relapsing
Scolaro et al., 2018 ⁸⁴	Cross-sectional	60 IBD	ELISA	Association between VDD and IBD activity
Lee et al., 2018 ⁴⁷	Cross-sectional	102 pregnant with IBD and 574 pregnant women without IBD	LCMS	Dose of vitamin D supplementation in current guidelines seems be inadequate for pregnant women with IBD

(continued on next page)

Lu et al., 2015 ⁵³	Meta-analysis	21 studies	-	Lower vitamin D levels in both CD and UC patients compared to controls
Holmes et al., 2015 ³⁷	Meta-analysis	28 studies investigated pediatric CD	-	Correlation between higher latitude and increased incidence of CD in pediatrics

VDD: vitamin D deficiency; IBD: inflammatory bowel disease; CD: crohn's disease; UC: ulcerative colitis; CRC: colorectal cancer; ELISA: enzyme-linked immunosorbent assay; RIA: radioimmunoassay; HPLC: high-performance liquid chromatography; LCMS: liquid chromatography mass spectrometry; VDBP: vitamin D binding protein; CRP: C-reactive protein.

Estudios de asociación entre nivel de Vit D y la IBD

Meta-análisis:



RESEARCH ARTICLE

Association between 25(OH)D Level, Ultraviolet Exposure, Geographical Location, and Inflammatory Bowel Disease Activity: A Systematic Review and Meta-Analysis

Chao Lu, Jun Yang, Weilai Yu, Dejian Li, Zun Xiang, Yiming Lin, Chaohui Yu*

Asociación entre nivel de Vit D con Crohn (CD) y con C Ulcerosa (UC)

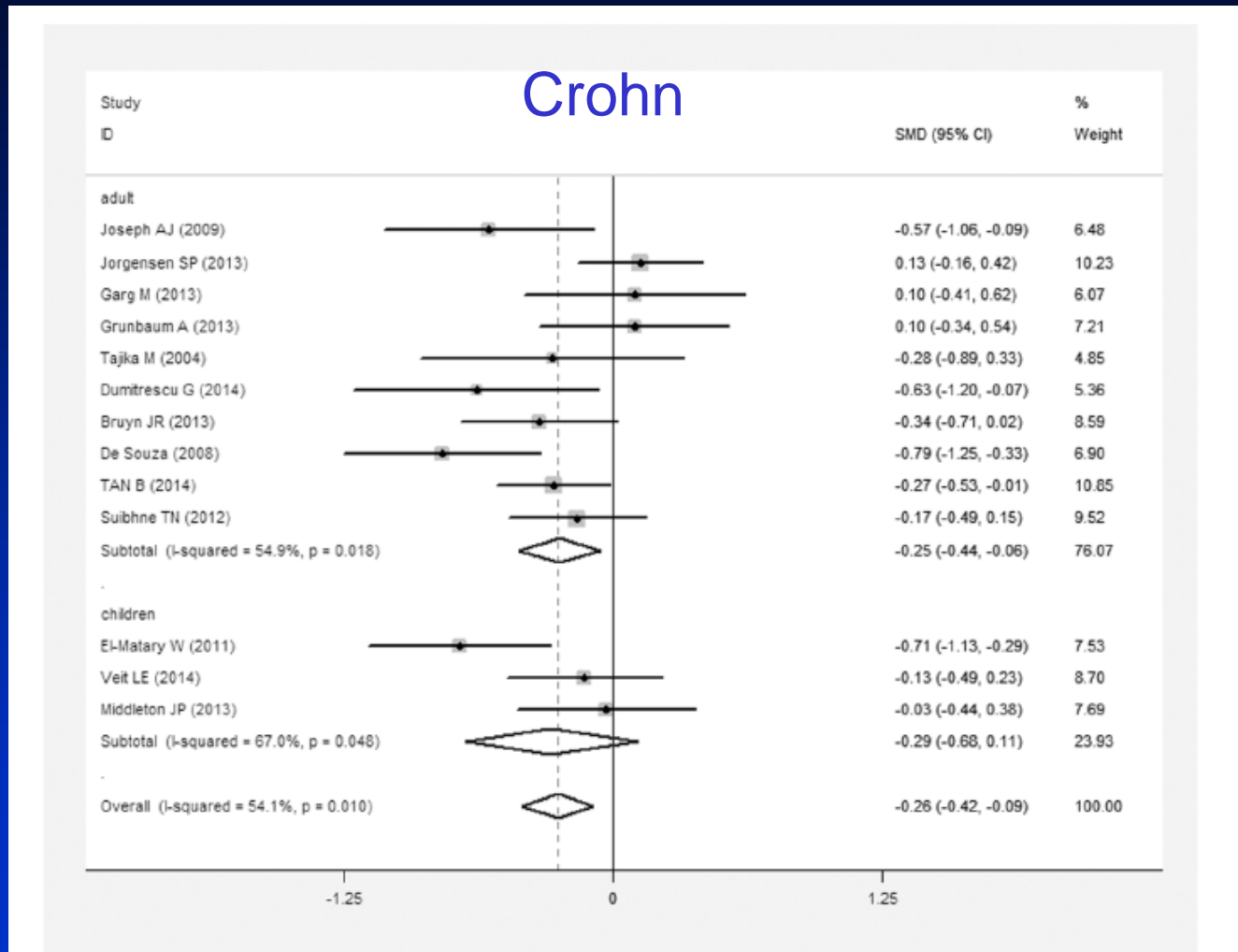


Fig 2. Meta-analysis of studies reporting 25(OH)D levels in CD patients vs. controls, a standardized mean difference with a 95% confidence interval and weight percentage. Subtotals of adults and children, and overall population.

Asociación entre nivel de Vit D con Crohn (CD) y con C Ulcerosa (UC)

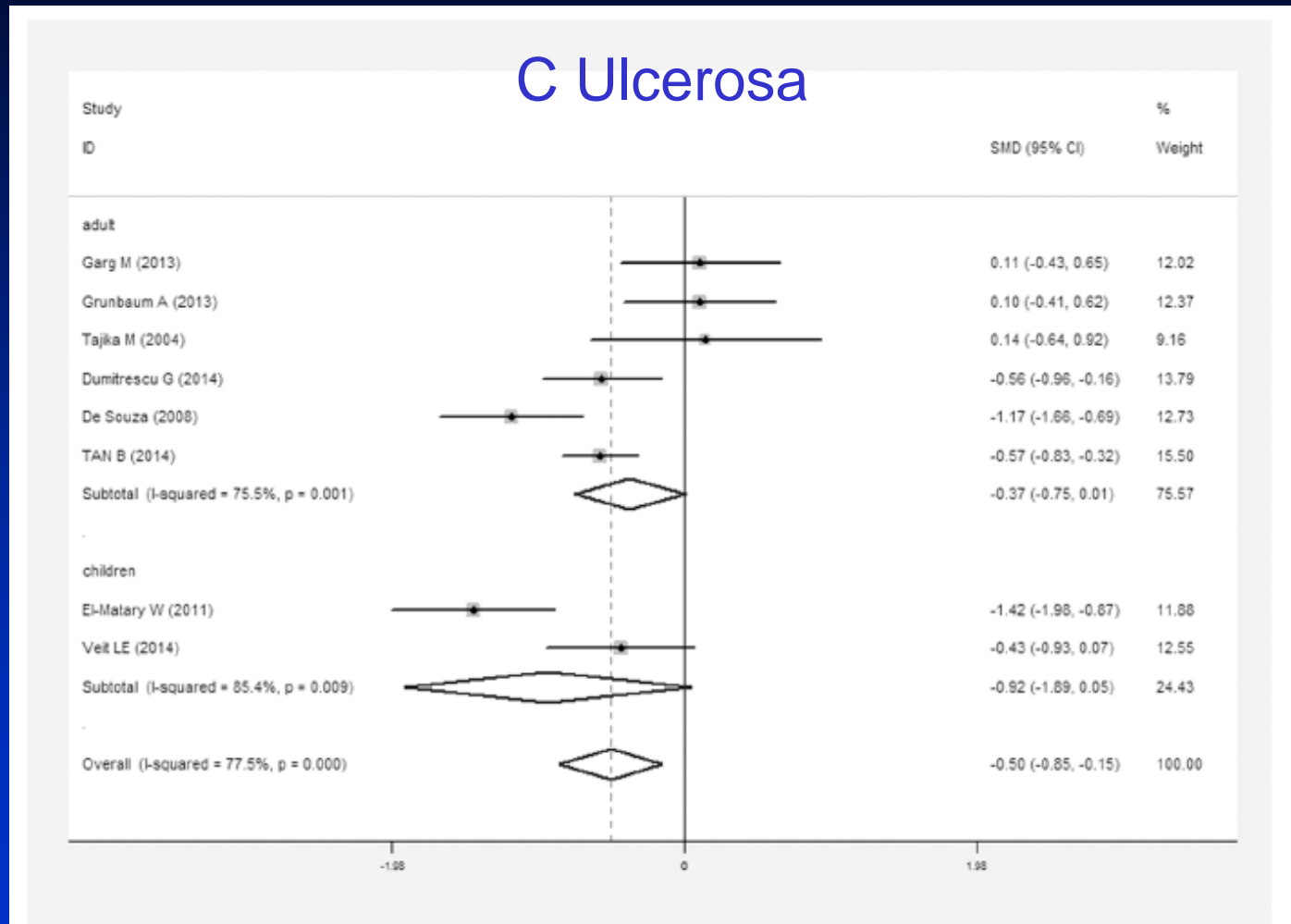


Fig 3. Meta-analysis of studies reporting 25(OH)D levels in UC patients vs. controls, a standardized mean difference with a 95% confidence interval and weight percentage. Subtotals of adults and children and overall population.

Asociación con Recaídas

27. Frigstad SO, Høivik M, Jahnsen J, et al. Vitamin D deficiency in inflammatory bowel disease: Prevalence and predictors in a Norwegian outpatient population. *Scand J Gastroenterol*. 2017;52:100–106.

Con Respuesta al tratamiento con anti TNF

106. Winter RW, Collins E, Cao B, Carrellas M, Crowell AM, Korzenik JR. Higher 25-hydroxyvitamin D levels are associated with greater odds of remission with anti-tumour necrosis factor- α medications among patients with inflammatory bowel diseases. *Aliment Pharmacol Ther*. 2017;45:653–659.

Con Riesgo de cáncer de colon (por cada 1 ng/ml de incremento de Vit D hay un 8% menos de R de ca de colon en pacientes con IBD)

3. Ananthakrishnan AN, Cheng SC, Cai T, et al. Association between reduced plasma 25-hydroxy vitamin D and increased risk of cancer in patients with inflammatory bowel diseases. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2014;12:821–827.

Estudios de suplementación en IBD

- Calidad de vida: Dos mostraron mejoría (Raftery y Marthur)
- Menor requerimiento de cirugía en Crohn con 50.000 UI/semana (Ananthakrishnan)
- Marcadores de inflamación (PCR): distintos estudios con diferentes dosis. Sharifi con una dosis de 300.000 UI mejoró ERS y PCR. Marthur disminución de PCR no signif con 2000 y 4000 UI/d pero a sólo 3 meses. Raftery disminución signif de PCR con 2000 a 3 meses. Miheller descenso con alfacalcidol a 4 meses.
- Recurrencia: Jorgensen (1.200 UI a 4 meses) y Narula (1.000 o 10.000 UI a 1 año) sin diferencia con controles.
- Otros sólo midieron si la Vit D aumentaba con tratamiento.
- **SON POCOS, MIDIERON DISTINTAS COSAS, RESULTADOS NO CLAROS.**

Relación clara IBD con Latitud en estudios de EEUU y de Europa, en adultos y en chicos.

44. Khalili H, Huang ES, Ananthakrishnan AN, et al. Geographical variation and incidence of inflammatory bowel disease among US women. *Gut*. 2012;61:1686–1692.

37. Holmes EA, Xiang F, Lucas RM. Variation in incidence of pediatric Crohn's disease in relation to latitude and ambient ultraviolet radiation: A systematic review and analysis. *Inflamm Bowel Dis*. 2015;21:809–817.

38. Jantchou P, Clavel-Chapelon F, Racine A, Kvaskoff M, Carbonnel F, Boutron-Ruault M-C. High residential sun exposure is associated with a low risk of incident Crohn's disease in the prospective E3N cohort. *Inflamm Bowel Dis*. 2013;20:75–81.

66. Nerich V, Jantchou P, Boutron-Ruault MC, et al. Low exposure to sunlight is a risk factor for Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2011;33:940–945.

Relación entre exposición al Sol y severidad de IBD, cirugía y hospitalización.

49. Limketkai B, Bayless T, Brant S, Hutfless S. Lower regional and temporal ultraviolet exposure is associated with increased rates and severity of inflammatory bowel disease hospitalisation. *Aliment Pharmacol Ther*. 2014;40:508–517.

89. Stein AC, Gaetano JN, Jacobs J, Kunnavakkam R, Bissonnette M, Pekow J. Northern latitude but not season is associated with increased rates of hospitalizations related to inflammatory bowel disease: Results of a multi-year analysis of a national cohort. *PLoS One*. 2016;11:e0161523.

Muy pocos han evaluado efecto terapéutico en IBD.

Un ensayo con suplementación de 1.200 UI/d por 1 año redujo las recaídas de 29% to 13% when compared with placebo group. Sin embargo fue no signif ($P = 0.06$) por el escaso “n”.

Jørgensen SP, Agnholt J, Glerup H, Lyhne S, Villadsen GE, Hvas CL, et al. Clinical trial: Vitamin D3 treatment in Crohn's disease – A randomized double-blind placebo-controlled study. Aliment Pharmacol Ther. 2010;32:377–83.

Meta-análisis de mayo 2020 sobre estudios de suplementación contra placebo.

ORIGINAL RESEARCH ARTICLE—BASIC SCIENCE

Vitamin D Therapy in Adults With Inflammatory Bowel Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis

Yuli Guzman-Prado, MD, MSc,^{*,[ORCID](#)} Ondrej Samson,[†] Jonathan P. Segal, PhD,^{‡,§} Jimmy K. Limdi, FACG,[¶]
Bu'Hussain Hayee, PhD[¶]

14 contra placebo, 6 observacionales. End point: nivel de Vit D en 8, 8 actividad de la enf como end point primario y 7 como secundario.

Dosis: 1.200 UI/d en 4, 2.000 UI/d en 2 y 10.000 UI/d en 3
Seguidos por 8-23 meses.





TABLE 1. Summary of Characteristics of Included Studies

Author, year	Number of Patients			Disease Type (CD/UC)	Country	Study Design	% Female (#/C)	Mean Age, y		Vitamin D Regimen			Duration
	n	Intervention	Control					Intervention	Control	Intervention	Control	Group	
		Group	Group										
Mathur et al 2017 ²¹	18	10	8	UC	USA	RCT	(40/13)	40.2 ± 16.2	41.1 ± 13	4000 IU/d	2000 IU/d	90 d	
Sharifi et al 2016 ⁸	86	46	40	UC	Iran	RCT	(43/43)	37.5 ± 9	35 ± 9.2	300,000 (IU, IM), 90 d	1 mL NaCl	90 d	
Rafferty et al 2015 ²²	27	13	14	CD	Ireland	RCT	(57/53)	36.5 ± 11.8	36.7 ± 12	2000 IU/d	Placebo	3 months	
Bendix et al 2015 ³	18	9	9	CD	Denmark	RCT	(67/67)	36 (28-65)	42 (23-66)	1200 IU/d	Placebo	26 weeks	
Narula et al 2017 ²³	34	18	16	CD	Canada	RCT	(56/63)	33 ± 3	35 ± 3	10,000 IU/d	1000 IU/d	12 months	
Jørgensen et al 2010 ²⁴	94	48	46	CD	Denmark	RCT	(72/60)	36 ± 11	38 ± 14	1200 IU/d	Placebo	12 months	
Bartels et al 2014 ⁶	19	10	9	CD	Denmark	RCT	(70/50)	33.5 (24-62)	43 (19-63)	1200 IU/d	Placebo	26 weeks	
Karimi et al 2019 ²⁵	46	24	22	UC	Iran	RCT	(45.8/50)	34 ± 12.48	39.72 ± 15.56	2000 IU/d	1000 IU/d + placebo	12 weeks	
Tan et al 2018 ²⁶	80	23 CD 24 UC	17 CD 16 UC	16 CD 16 UC	China	RCT	--	--	--	150,000 IU/3 months	Vehicle control	12 months	
Bendix-Struve et al 2010 ²⁷	20	10	10	CD	Denmark	RCT	(70/60)	--	--	1200 IU/d	Placebo	12 months	
Bafutto et al 2017 ²⁸	30	20	10	CD	Brazil	RCT	--	18-60	18-60	Group 2: 10,000 IU/week; Group 1: 2000 IU/week Group 3: 50,000 IU/week	2000 IU/week	8 weeks	
Garg, Rosella et al 2018 ²⁹	10	5 CD 5 UC	--	CD UC	Australia	Prospective	30	46 (24-67)	--	5852 ± 2456 IU/d	--	12 weeks	
Garg, Hendy et al 2018 ³⁰	25	17	8	9 inactive UC; 8 active UC	England	Prospective	(41.2/37.5)	inactive UC: 45 (28-72); active UC: 45 (30-68)	51 (35-66)	40,000 IU/weekly	40,000 IU/weekly	8 weeks	
Janssen et al 2019 ³¹	208	96	112	CD UC	Germany	Retrospective	53	43 (18-85)	--	1550 IU/d	No vitamin D	13 ± 9 months	
Yang et al 2013 ⁷	18	--	--	CD	USA	Interventional prospective	61	38 ± 17	--	1000 IU/d for 2 weeks, then 2000 IU/d, maximum 5000 IU/d	--	24 weeks	
Youssef et al 2012 ⁴	74	53	21	CD UC	USA	Retrospective	4.6	64.7 (12.9)	--	50,000 IU once per week	No vitamin D	7 months	
Zulow et al 2017 ²⁰	55	--	--	CD UC	USA	Retrospective	50	41.9 ± 15.7	--	Group level 20 ng/mL: 30,000 units 3 times per week; group level 20-24 ng/mL: 50,000 units twice per week; group level 25-29 ng/mL: 50,000 units once per week	--	6 weeks	
Boothe et al 2011 ¹²	15	--	--	CD	USA	RCT	--	22.9 ± 11.0	21.2 ± 4.5	10,000 IU/d	1000 IU/d	26 weeks	
De Bruyn et al 2018 ³²	143	72	71	CD	Belgium and Netherlands	RCT	(62/60)	34 (± 12)	37 (± 15)	25,000 IU/weekly	Placebo	26 weeks	
Alrefai et al 2017 ¹⁹	116	--	--	CD	Canada	Retrospective	41.3%	40.2 ± 15.2	--	Initial visit: 1629 IU/day ± 1190 (n = 48); second visit: 2095 IU/day ± 1860 (n = 56); end visit: 2085 IU/day ± 1501 (n = 47)	--	23.5 months	

Meta-análisis de mayo 2020 sobre estudios de suplementación contra placebo.

Vit D: aumentó 15,50 ng/ml en los estudios contra placebo y 18,39 ng/ml en los observacionales.

Tres estudios fueron con dosis de 10.000

Study or Subgroup	Intervention		Control		Weight	Mean Difference IV, Random, 95% CI	Mean Difference IV, Random, 95% CI
	Mean Difference	SE	Total	Total			
1.1.1 ≥10000 IU/d vitamin D							
Bafutto, et al 2017	20.4	4.54	20	10	21.0%	20.40 [11.50, 29.30]	
Boothe, et al 2011	38.2	10.75	8	7	14.4%	38.20 [17.13, 59.27]	
Narula, et al 2017	31.22	4.84	18	16	20.8%	31.22 [21.73, 40.71]	
Subtotal (95% CI)			46	33	56.2%	27.65 [18.14, 37.15]	

32. Boothe D, Lakehomer H, Jacob V, et al. High dose vitamin D3 improves clinical activity in Crohn's disease. *Am J Gastroenterol.* 2011;106:S458.
45. Narula N, Cooray M, Anglin R, et al. Impact of high-dose vitamin D3 supplementation in patients with Crohn's disease in remission: a pilot randomized double-blind controlled study. *Dig Dis Sci.* 2017;62:448-455.
46. Bafutto M, Oliveira E, Costa M, et al. P-112 evaluation of vitamin D supplementation in moderate to severe Crohn's disease patients using anti-TNF: replacement or immunomodulation? *Inflamm Bowel Dis.* 2017;23:S40.

Pacientes con IBD tiene 6 veces más chance de desarrollar cáncer de colon que la población general.



Expert Review of Gastroenterology & Hepatology

ISSN: (Print) (Online) Journal homepage: <https://www.tandfonline.com/loi/ierh20>

The role of vitamin D in inflammatory bowel disease: a guide for clinical practice

Anthony Myint , Jenny S. Sauk & Berkeley N. Limketkai



Un mismo mecanismo, una misma acción,
sirve para prevenir en distintos órganos y
patologías.



Por mantener las uniones
intercelulares

Por mejorar inmunidad innata

Por mejorar inmunidad adquirida

¿Por qué Vit D tendría acción en neurología y psiquiatría?

- Porque ingresa a neuronas y células gliales para...
- Modular la síntesis de neurotransmisores
- Disminuir riesgo de trombosis
- Inhibir al Sistema Renina Angiotensina
- Ejercer acción anti-inflamatoria
- Regular la síntesis del Factor Crecimiento Nervioso (NGF).

¿Y qué es el factor de crecimiento nervioso (FCN o NGF)?

Proteína presente en el sistema nervioso y otros sistemas del cuerpo humano, necesaria para la supervivencia y desarrollo de las neuronas en el período embrionario.

Se ha propuesto valorar su uso en el tratamiento de enfermedades neurológicas como la enfermedad de Alzheimer, la neuropatía diabética y otras.

Demencia.

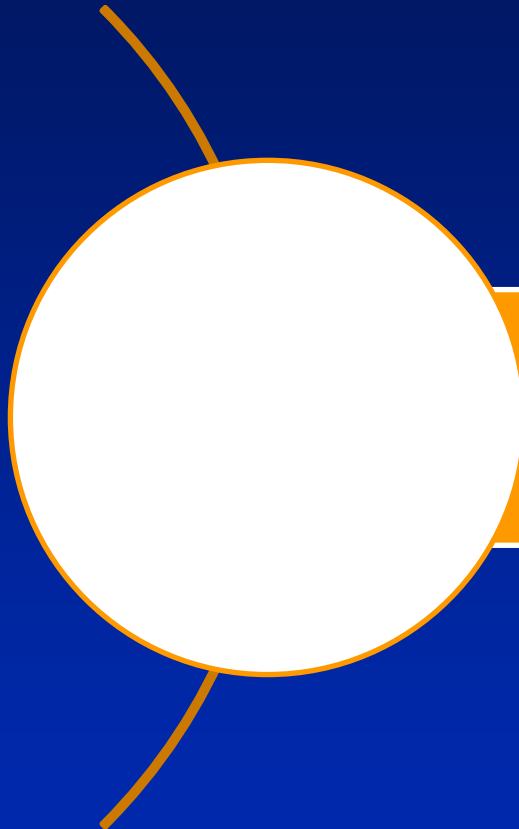
Un meta-análisis mostró en 2017 que tener un nivel sérico de 25OHD menor de 20 ng/ml aumentaba el riesgo de demencia comparado con mayor de 20 ng/ml en sujetos mayores de 65 años.

Jayedi A, Nutr Neurosci 2019

Depresión.

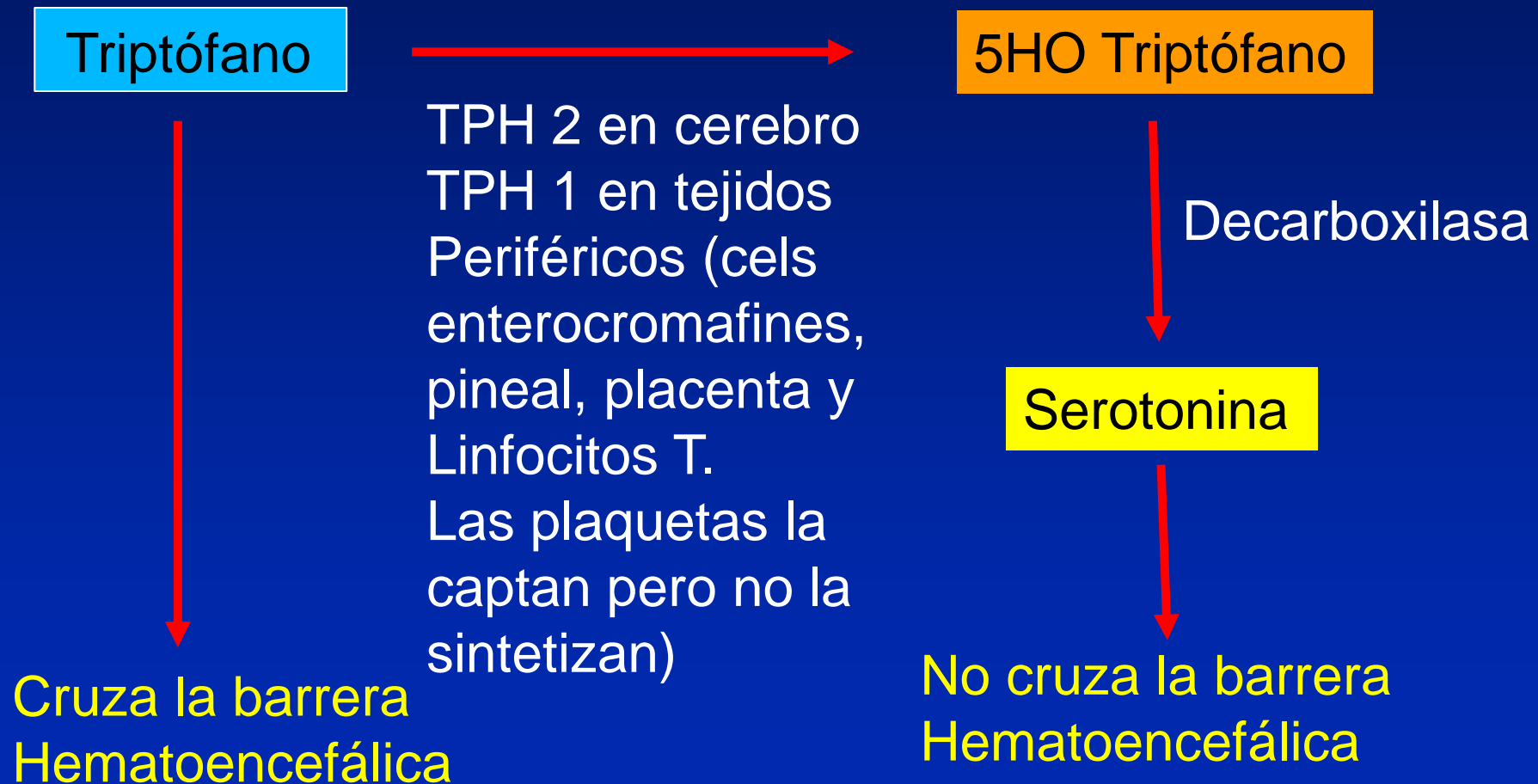
Se ha relacionado a Vitamina D con depresión. En animales se mostraron cambios anatómicos en el hipocampo ante su déficit, y precisamente se ha reportado menor cantidad de Serotonina en esa región en depresivos.

¿Por qué Vit D prevendría el autismo?



Por estimular la Triptófano hidroxilasa 2 en el cerebro

La Vit D activa el gen de TPH 2 e inhibe el de TPH1!!!



Más mecanismos?

- 1) Vitamina D contribuye a reparar el ADN y su déficit produciría mutaciones no reparadas.
- 2) Existe evidencia de activación de la neuroglia y neuroinflamación en los cerebros de pacientes con autismo. Vit D es antioxidante.
- 3) Se ha descrito la presencia de Anticuerpos contra el tejido cerebral fetal. Vitamina D induce a las células regulatorias T que reducirían estas condiciones.
- 4) Vitamina D activa la Triptófano hidroxilasa tipo 2 y reprime la tipo 1 (como ya vimos...)

Medical Hypotheses (2008) 70, 750–759



medical
hypotheses

<http://intl.elsevierhealth.com/journals/mehy>

Autism and vitamin D

John Jacob Cannell *

Nacen más chicos autistas en invierno y primavera en
Europa del norte, Escandinavia y USA.
Pero no en Israel y en California, donde hay Sol todo el año!

Sugieren que déficit de Vit D en la madre en el embarazo
sea un factor de riesgo.

Y hay estudios que investiguen asociación entre
deficiencia de Vit D y autismo???

Y hay meta análisis???



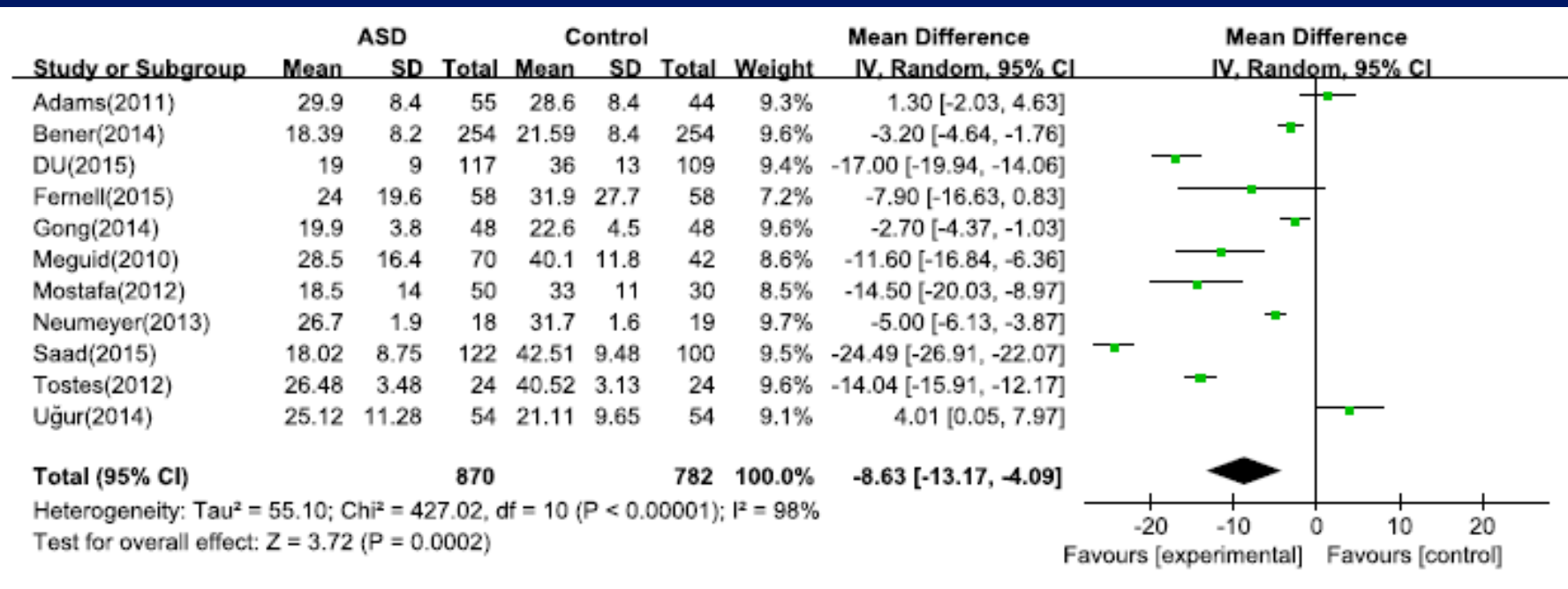
REVIEW

Serum concentration of 25-hydroxyvitamin D in autism spectrum disorder: a systematic review and meta-analysis

Tiantian Wang¹ · Ling Shan¹ · Lin Du¹ · Junyan Feng¹ · Zhida Xu² · Wouter G. Staal³ · Feiyong Jia^{1,4,5}

Table 1 Study characteristics

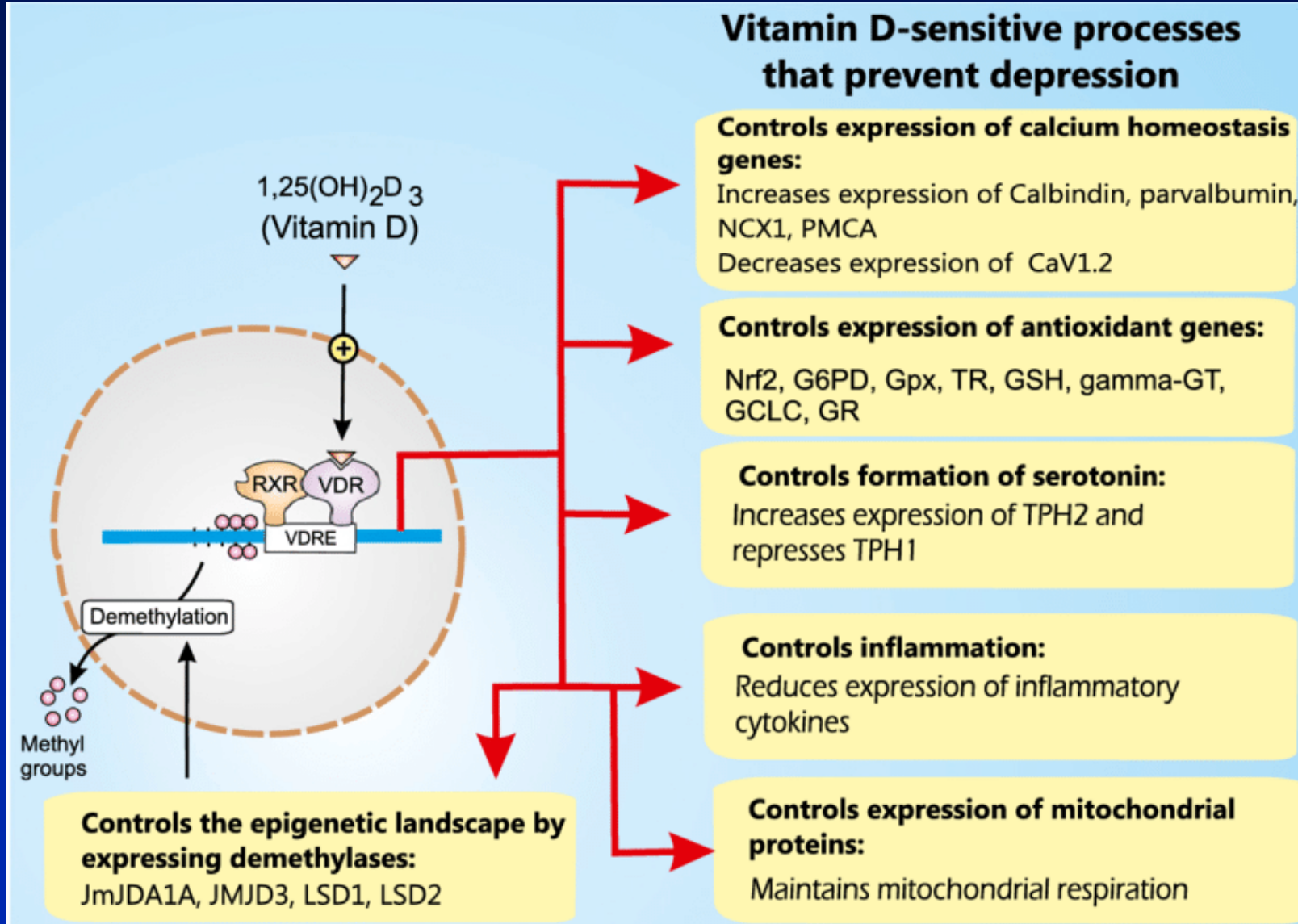
Trial (year)	Country	Number (ASD/control)	25-(OH)D (Mean \pm SD) ng/ml		<i>P</i> compared to control	NOS	Key findings
			ASD	Control			
Meguid et al. (2010)	Egypt	112 (70/42)	28.5 \pm 16.4	40.1 \pm 11.8	<0.00001	7	25(OH) D in ASD significantly lower compared with healthy controls
Adams et al. (2011)	USA	99 (55/44)	29.9 \pm 8.4	28.6 \pm 8.4	n.s.	7	No significant differences between ASD and control group in 25(OH) D. Significant differences in nutritional and metabolic status
Tostes et al. (2012)	Brazil	48 (24/24)	26.48 \pm 3.48	40.52 \pm 3.13	<0.001	7	Significant decrease of 25(OH) D in the ASD group compared with the control group
Mostafa et al. (2012)	Saudi Arabia	80 (50/30)	18.5 \pm 14	33 \pm 11	<0.001	8	Lower 25(OH) D in ASD, significant negatively correlated with CARS scores. anti-MAG significant negative correlations with serum 25(OH) D
Neumeyer et al. (2013)	USA	37 (18/19)	26.7 \pm 1.9	31.7 \pm 1.6	0.05	7	BMD in ASD lower than control group. 25(OH) D lower in ASD than control group
Uğur et al. (2014)	Turkey	108 (54/54)	25.12 \pm 11.28	21.11 \pm 9.65	0.069	8	No difference between ASD and healthy controls. No correlation between severity of autistic symptoms (ABC and CARS scores) and serum vitamin D levels
Gong et al. (2014)	China	96 (48/48)	19.9 \pm 3.8	22.6 \pm 4.5	0.002	8	Lower 25(OH) D in ASD, significant negative correlation between 25(OH)D and CARS scores
Bener et al. (2014)	Qatar	508 (254/254)	18.39 \pm 8.2	21.59 \pm 8.4	<0.05	7	Lower 25(OH) D in ASD. Calcium, phosphorous, magnesium, glucose, potassium and alkaline phosphate significant higher in control group
DU et al. (2015)	China	226 (117/109)	19 \pm 9	36 \pm 13	<0.01	7	Lower 25(OH) D in ASD group
Saad et al. (2015)	Egypt	222 (122/100)	18.02 \pm 8.75	42.51 \pm 9.48	<0.0001	7	25(OH) D in ASD significantly lower than control group, and had significantly negative correlations with severity of ASD on CARS scores
Fernell et al. (2015)	Sweden	116 (58/58)	24.0 \pm 19.6	31.9 \pm 27.7	0.013	8	ASD had significantly lower 25(OH) D compared with their siblings. The difference most likely not only accounted for season of birth



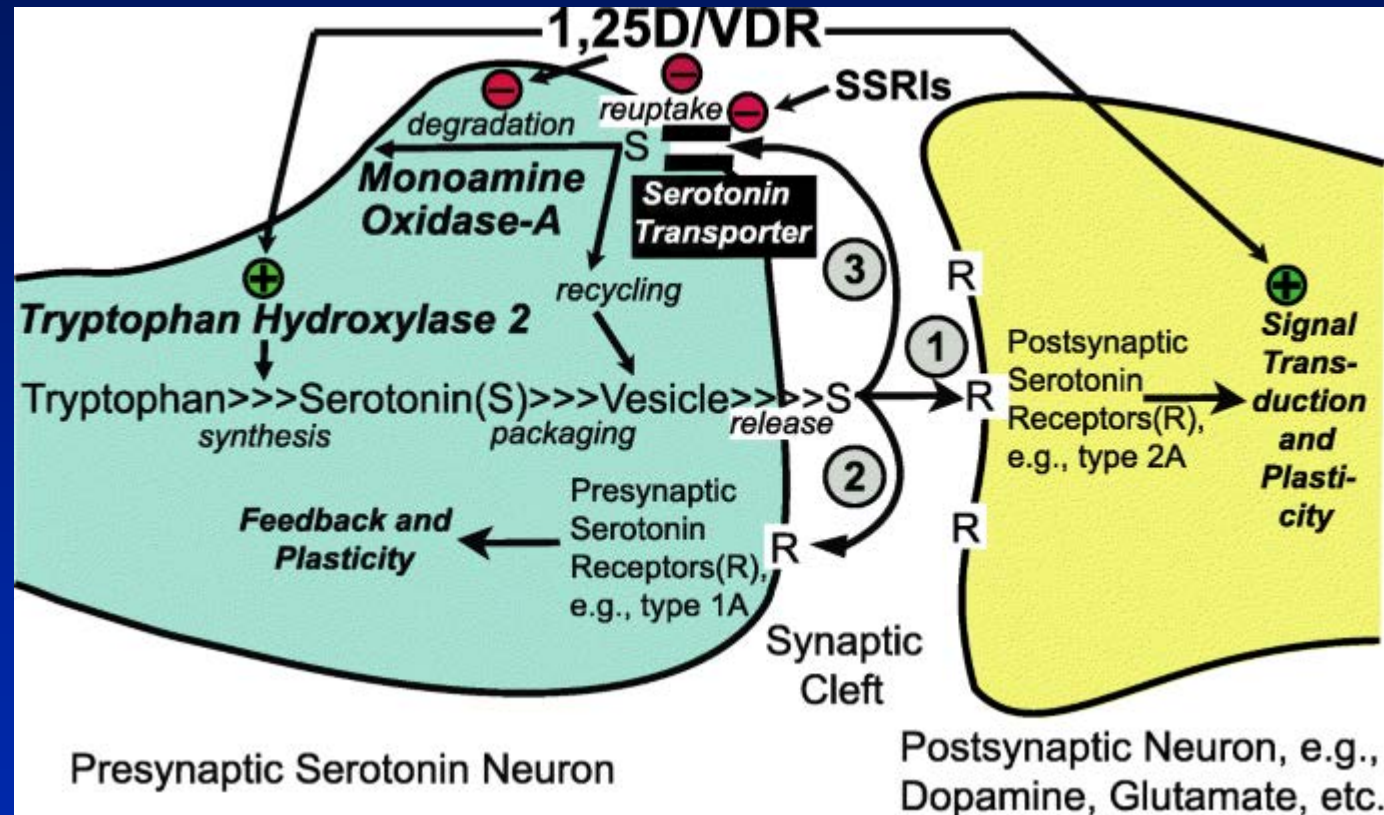
Serum concentration of 25-hydroxyvitamin D in autism spectrum disorder: a systematic review and meta-analysis

Tiantian Wang¹ · Ling Shan¹ · Lin Du¹ · Junyan Feng¹ · Zhida Xu² · Wouter G. Staal³ · Feiyong Jia^{1,4,5}

Vitamina D y Depresión. Mecanismos.

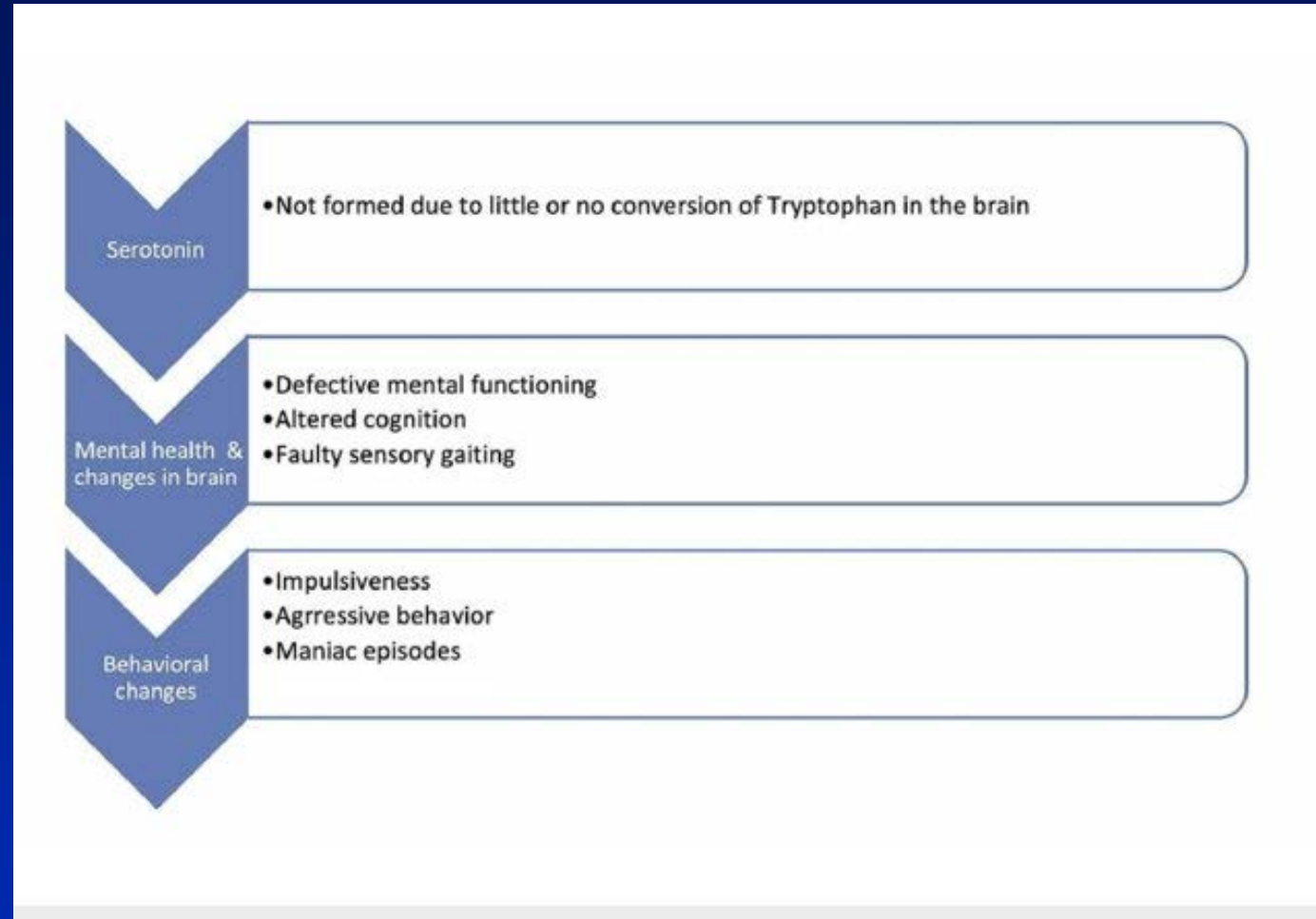


Vitamina D aumenta la síntesis y la transmisión sináptica de Serotonina.



Sabir, M.S., Haussler, M.R., Mallick, S. et al. Optimal vitamin D spurs serotonin: 1,25-dihydroxyvitamin D represses serotonin reuptake transport (SERT) and degradation (MAO-A) gene expression in cultured rat serotonergic neuronal cell lines. *Genes Nutr* 13, 19 (2018)

Consecuencias del déficit de Serotonina cerebral.



Kaleem I, Alexander J, Hisbulla M, et al. (January 13, 2021) A Review of the Relationship of the Cerebrospinal Fluid Changes During the Dysregulation of Parathyroid Hormone With Psychiatric or Neurological Manifestations. Cureus 13(1): e12679.

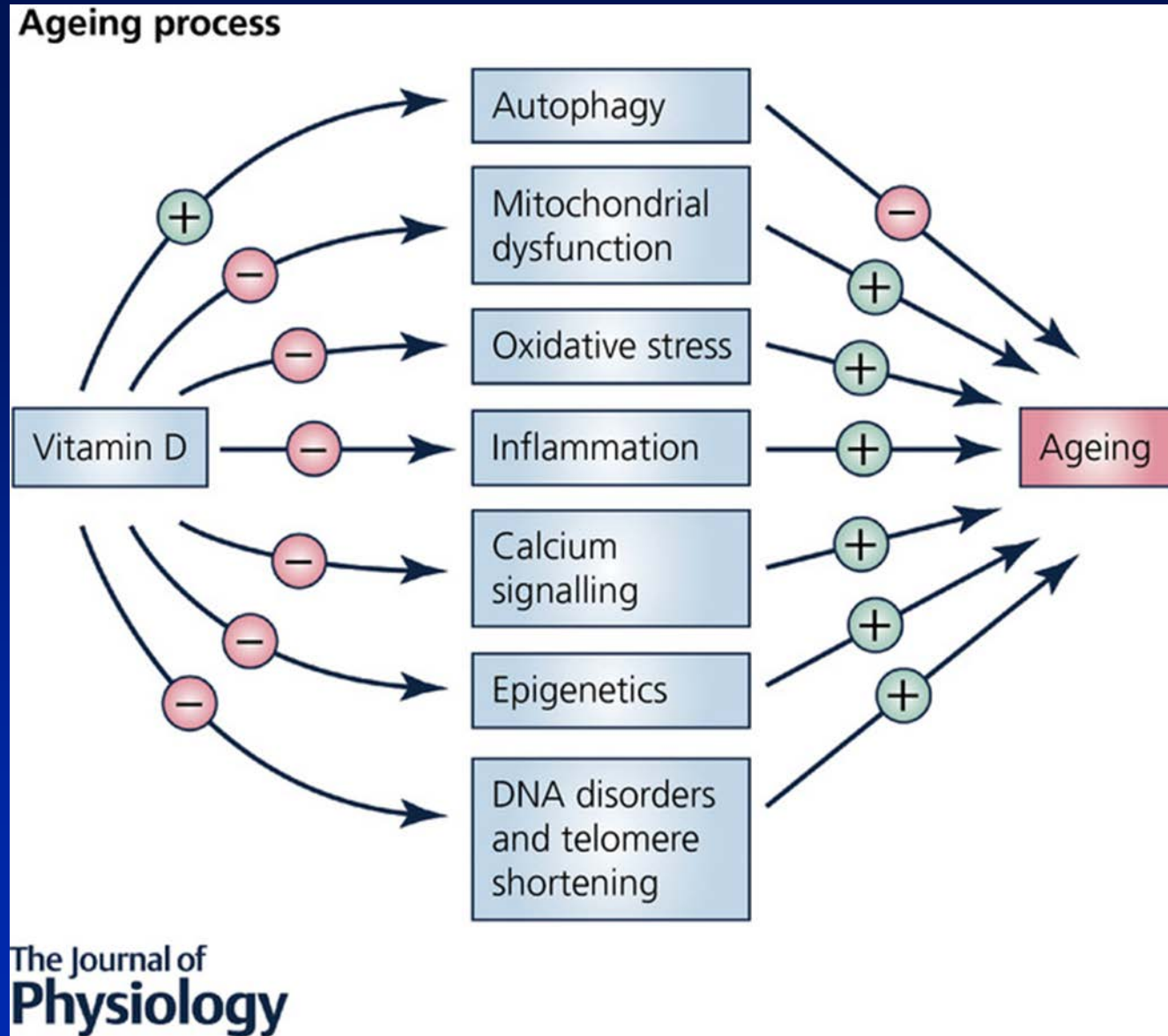
El envejecimiento puede ocurrir a diferente ritmo y velocidad, pero no es claro que mecanismos lo controlan.

Hipótesis: vitamina D puede actuar controlando la velocidad del envejecimiento.

Berridge MJ. Vitamin D deficiency accelerates ageing and age-related diseases: a novel hypothesis. *J Physiol*. 2017 Nov 15;595(22):6825-6836.

Descubridor de que la molécula señalizadora inositol trifosfato (IP3) vincula la activación del receptor con la generación de señales intracelulares de Ca^{2+}





Berridge MJ. Vitamin D deficiency accelerates ageing and age-related diseases: a novel hypothesis. *J Physiol.* 2017 Nov 15;595(22):6825-6836.

Esto no solo aumentará la tasa de envejecimiento,
También aumentará la probabilidad de desarrollar
enfermedades relacionadas con la edad como
Alzheimer, Parkinson, esclerosis múltiple y
enfermedad cardiovascular.

¿Por qué Vit D ayudaría en diabetes tipo 2?



Por acciones en las células beta

Por mejorar la insulino sensibilidad

Vitamina D y sensibilidad a la insulina

Acciones directas

- 1) Estimula la expresión del receptor de Insulina
- 2) Activación del Receptor PPAR implicado en metab de ácidos grasos en músculo y tejido adiposo

Acciones indirectas

- 1) Regula el flujo de calcio transmembrana, que contribuyen a la IR periférica
- 2) Efecto antiapoptótico por inactivar el factor nuclear- κ B y efectos de citoquinas
- 3) Por suprimir la formación de Renina e inhibir sistema RAA pancreático local.

¿Por qué Vit D tendría acción en oncología?

- Disminuye la proliferación celular
- Aumenta la maduración y apoptosis
- Suprime la inflamación
- Inhibe al Sistema Renina Angiotensina
- Inhibe la angiogénesis.
- Regula la secreción y acción de la insulina.

Vitamin D: And its role in breast cancer

Miriam de La Puente-Yagüe ^a, María A. Cuadrado-Cenzual ^b,
María J. Ciudad-Cabañas ^c, Marta Hernández-Cabria ^c,
Luis Collado-Yurrita ^{c,*}

Kaohsiung Journal of Medical Sciences (2018) 34, 423–427

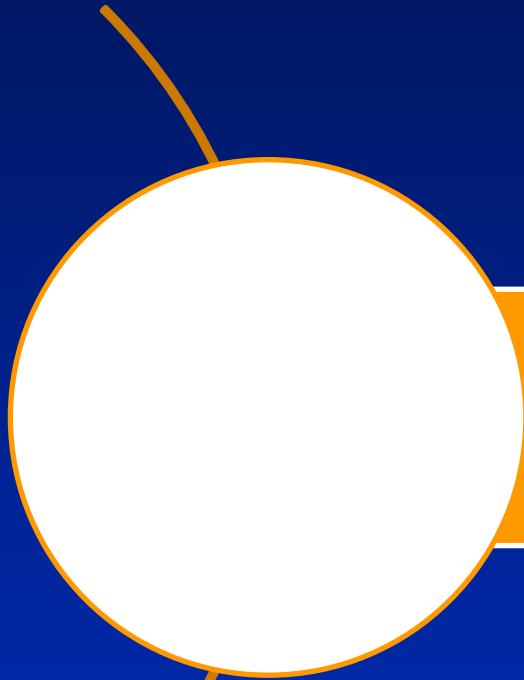
¿Y por qué Vit D prevendría preeclampsia?

Por mejorar citoquinas e inflamación.

Por atenuar la respuesta inmune.

Por inhibir al sistema Renina
Angiotensina.

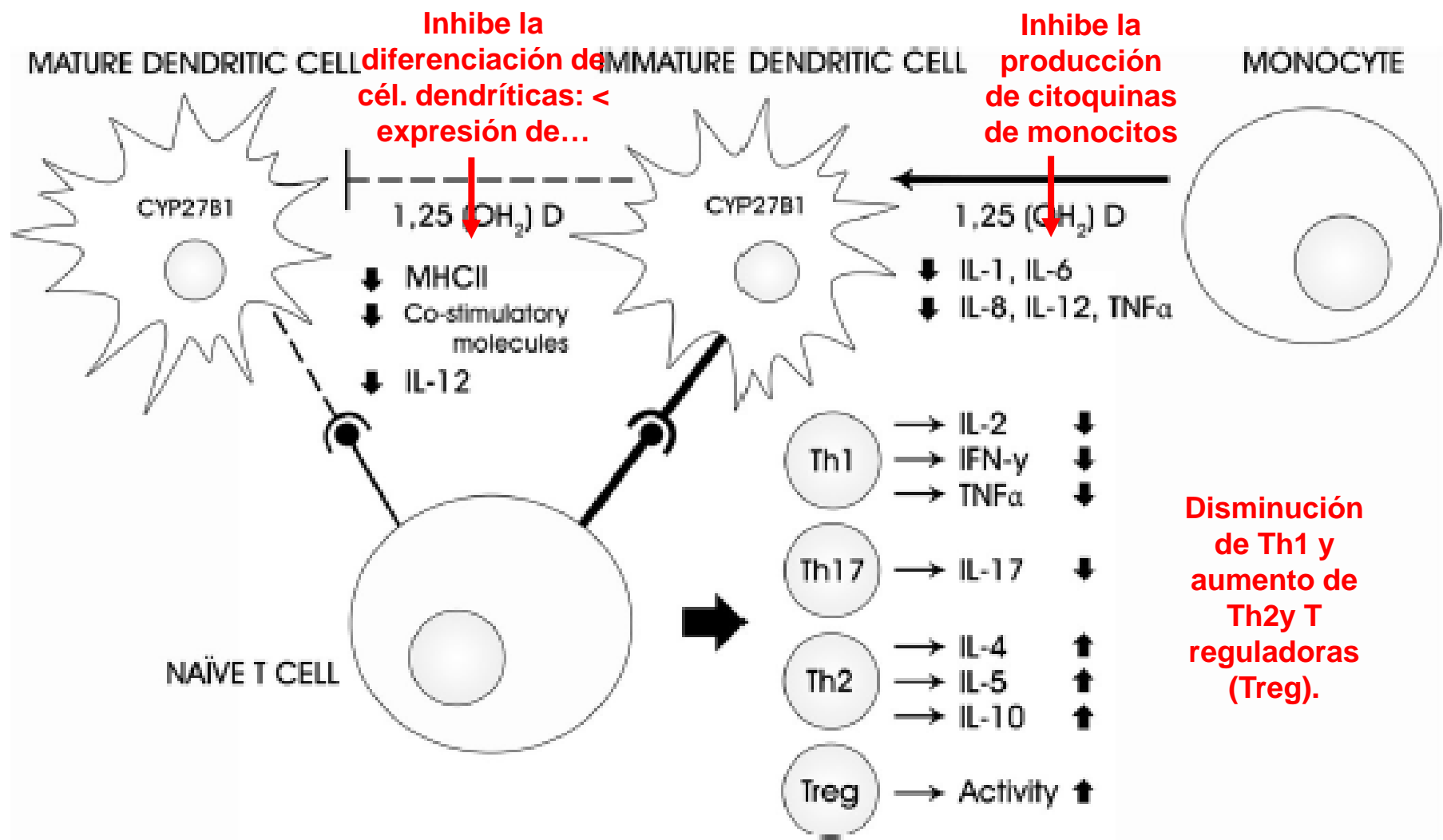
¿Por qué Vit D mejoraría la infertilidad en la endometriosis?

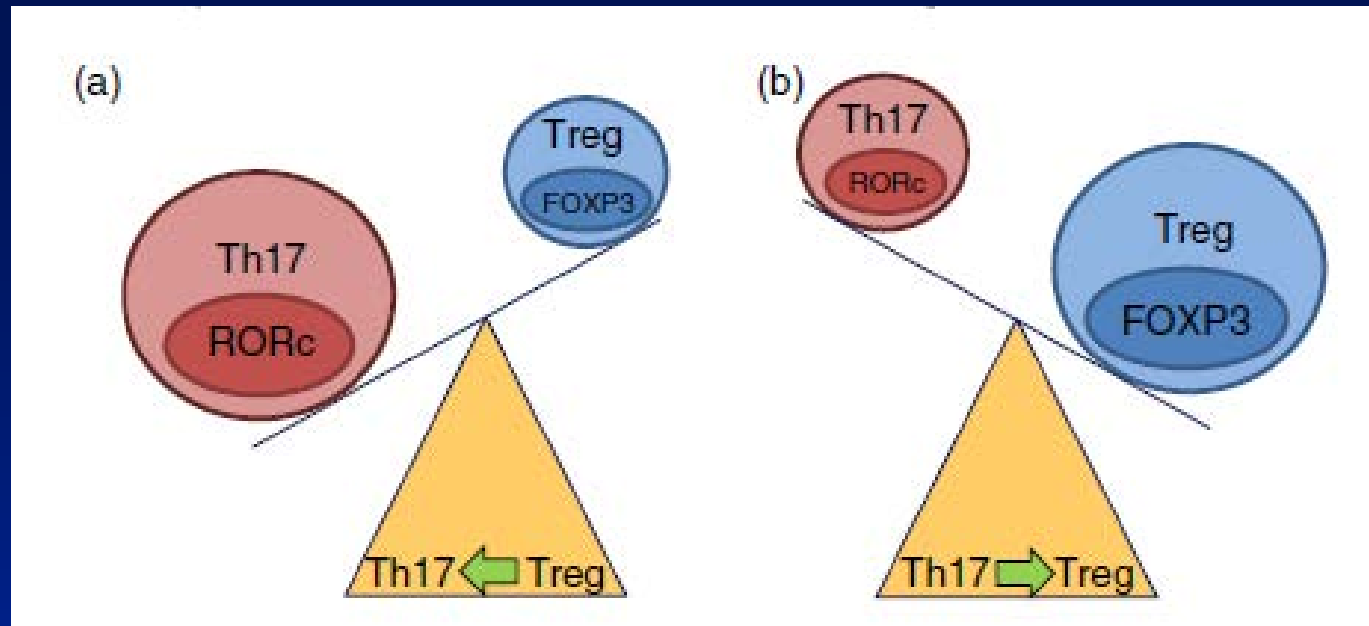


Por inducir la transcripción del gen HOXA10, y la diferenciación de células endometriales a deciduales.

Vitamina D tiene un rol importante en la inmunidad innata y adaptativa.

Las células del sistema inmune expresan el receptor VDR y las enzimas para sintetizar 1-25VitD.





Embarazo complicado vs Embarazo saludable

- Complicaciones:

1. Preeclampsia
2. Parto pretérmino
3. Pérdida de embarazo recurrente inexplicado

- Enf autoinmunes:

1. LES.
2. AR.
3. Esclerosis múltiple.

- Tolerancia de alloantígenos fetales.
- Tolerancia de auto antígenos.





nutrients



Review




Vitamin D: Before, during and after Pregnancy: Effect on Neonates and Children

José Luis Mansur ^{1,*} , Beatriz Oliveri ², Evangelina Giacoia ³ , David Fusaro ⁴ and Pablo René Costanzo ^{5,*} 



Review

Vitamin D: Before, during and after Pregnancy: Effect on Neonates and Children I

José Luis Mansur ^{1,*} , Beatriz Oliveri ², Evangelina Giacoia ³ , David Fusaro ⁴ and Pablo René Costanzo ^{5,*} 

¹ Endocrinology and Metabolism Center, La Plata B1902ADQ, Argentina

² Osteoporosis and Metabolic Bone Diseases Laboratory, Institute of Immunology, Genetics, and Metabolism (INIGEM), School of Pharmacy and Biochemistry, Hospital de Clinicas, University of Buenos Aires, Mautalen, Health and Research, Buenos Aires C1053ABH, Argentina; beatrizoliveri258@gmail.com

³ Endocrinology Service Hospital Posadas, University of Buenos Aires, El Palomar C1053ABH, Argentina; dragiacoa@gmail.com

⁴ Buenos Aires Gynecological Institute ACOG, Service Fundación Favalaro, Buenos Aires C1053ABH, Argentina; djfusaro@yahoo.com.ar

⁵ Andrology Section, Endocrinology, Metabolism and Nuclear Medicine Service, Hospital Italiano de Buenos Aires, Buenos Aires PC C1199ABB, Argentina

* Correspondence: joseluismansur@yahoo.com.ar (J.L.M.); tenetir@hotmail.com (P.R.C.); Tel.: +54-9-221-4852-553 (J.L.M.)

En el ovario Vit D estimula la aromatasa e induce síntesis de E2 y Pg.

Regula y estimula la expresión de la proteína HOXA10, relevante para el desarrollo del endometrio y la implantación.



En células endometriales reduce la respuesta inflamatoria inducida por IL-1 and TNF-alfa.

Menor 25OHD se asocia a riesgo y a severidad de endometriosis.

Harris, H.R.; Chavarro, J.E.; Malspeis, S.; Willett, W.C.; Missmer, S.A. Dairy-food, calcium, magnesium, and Vitamin D intake and endometriosis: A prospective cohort study. *Am. J. Epidemiol.* 2013, 177, 420–430.

En tratamientos de ovo-donación un nivel de 25OHD menor de 20 ng/ml se asoció a menor tasa de embarazos que en > 30 ng/ml.

Rudick, B.J.; Ingles, S.A.; Chung, K.; Stanczyk, F.Z.; Paulson, R.J.; Bendikson, K.A. Influence of Vitamin D levels on in vitro fertilization outcomes in donor-recipient cycles. *Fertil. Steril.* 2014, 101, 447–452



Meta análisis de 11 estudios con dosaje de 25OHD en sangre o fluido follicular. Las que tenían > 30 ng/ml, más embarazos [OR 1.46 (95% CI 1.05–2.02)] y nacidos vivos [OR 1.33 (95% CI 1.08–1.65)]. Los autores sugieren que es a través de mejorar la implantación.

Chu, J.; Gallos, I.; Tobias, A.; Tan, B.; Eapen, A.; Coomarasamy, A. Vitamin D and assisted reproductive treatment outcome: A systematic review and meta-analysis. *Hum. Reprod.* **2018**, *33*, 65–80.

Con suplementación de 50.000 UI/semana x 6 semanas vs placebo previo a ICSI en 85 mujeres con < 30 ng/ml: Embarazo en 38,1 % vs 20,9 % con mayor calidad de endometrio.



Abedi, S.; Taebi, M.; Nasr Esfahani, M.H. Effect of Vitamin D supplementation on intracytoplasmic sperm injection outcomes: A randomized doubled-blind placebo-controlled trial. *Int. J. Fertil. Steril.* **2019**, *13*, 18–23.

Suplementación en mujeres con DMG ya establecida.

Meta análisis de 19 estudios (1550 participantes): la suplementación redujo la glucemia 10 ng/ml, insulinemia 5 U_i y HOMA 1,06 (Wang 2021)

La suplementación redujo efectos adversos:
cesárea (RR: 0.75, 95%CI: 0.63 to 0.89),
hospitalización materna (RR: 0.13, 95%CI: 0.02 to 0.98)
hemorragia postparto (RR: 0.47, 95%CI: 0.22 to 1.00).

Complicaciones neonatales:
hiperbilirubinemia (RR:0.47, 95%CI: 0.33 to 0.67),
tamaño mayor (RR:0.58, 95%CI: 0.38 to 0.89),
polihidramnios (RR:0.42, 95% CI:0.24 to 0.72),
distress fetal (RR:0.46, 95%CI: 0.24 to 0.90)
parto prematuro (RR:0.43, 95% CI: 0.26 to 0.72).

Wang, M.; Chen, Z.; Hu, Y.; Wang, Y.; Wu, Y.; Lian, F.; Li, H.; Yang, J.; Xu, X. The effects of Vitamin D supplementation on glycemic control and maternal-neonatal outcomes in women with established gestational diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis. *Clin. Nutr.* **2021**, *40*, 3148–3157.

Vitamina D y Cesáreas.

VDR está presente en todas las células musculares.

Las pacientes con deficit tienen peor performance del piso pélvico.

El deficit de Vitamina D puede aumentar el R de cesárea por menor fuerza de los músculos pélvicos.

El R de disfunción pélvica se reduce un 6% por cada 5 ng/ml de incremento en 25OHD y un 8.6% en las mayores de 50 años.

Merewood: las mujeres con <15 ng/ml tiene R de cesárea casi 4 veces mayor que las de > 15 ng/ml (28% vs 14% - [OR 3.84 (95% CI 1.71–8.62)])

Pero hay pocos estudios y algunos son contradictorios.

Badalian, S.S.; Rosenbaum, P.F. Vitamin D and pelvic floor disorders in women: Results from the National Health and Nutrition Examination Survey. *Obstet. Gynecol.* **2010**, 115, 795–803.

Merewood, A.; Mehta, S.D.; Chen, T.C.; Bauchner, H.; Holick, M.F. Association between Vitamin D deficiency and primary cesarean section. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **2009**, 94, 940–955.

Vitamina D y Parto prematuro

El riesgo de parto prematuro (PP) y bajo peso al nacer (BPN) junto con “pequeño para edad gestacional” (SGA) aumentan con la deficiencia de 25OH durante el embarazo

Eggel-Hort, B.; Maisonneuve, E.; Gonzalez Rodriguez, E.; Baud, D. Vitamine D et grossesse [Vitamin D and pregnancy]. *Rev. Med. Suisse* 2021, 17, 1774–1778

Estudio holandés, evaluando 25OHD durante el segundo trimestre, mujeres con 25OHD en el cuartil más bajo (<9,6 ng/mL) en comparación con las madres en el cuartil más alto(>29,5 ng/mL): mayor riesgo de PP [(OR 1,72 (IC 95 % 1,14–2,60)], BPN [OR 1,56 (95 %IC 1.02–2.39)] y SGA [OR 2.07 (IC 95% 1.33–3.22)].

Miliku, K.; Vinkhuyzen, A.; Blanken, L.M.; McGrath, J.J.; Eyles, D.W.; Burne, T.H.; Hofman, A.; Tiemeier, H.; Steegers, E.A.; Gaillard, R.; et al. Maternal Vitamin D concentrations during pregnancy, fetal growth patterns, and risks of adverse birth outcomes. *Am. J. Clin. Nutr.* 2016, 103, 1514–1522

Embarazadas con 25OHD <20 ng/ml con < 35 semanas de gestación: riesgo 1,8 veces mayor de PP en comparación con las mujeres con 25OHD 30 ng/mL, y ese riesgo fue 2,1 veces mayor para 25OHD <12 ng/ml

Gernand, A.D.; Simhan, H.N.; Baca, K.M.; Caritis, S.; Bodnar, L.M. Vitamin D, pre-eclampsia, and preterm birth among pregnancies at high risk for pre-eclampsia: An analysis of data from a low-dose aspirin trial. BJOG 2017, 124, 1874–1882.

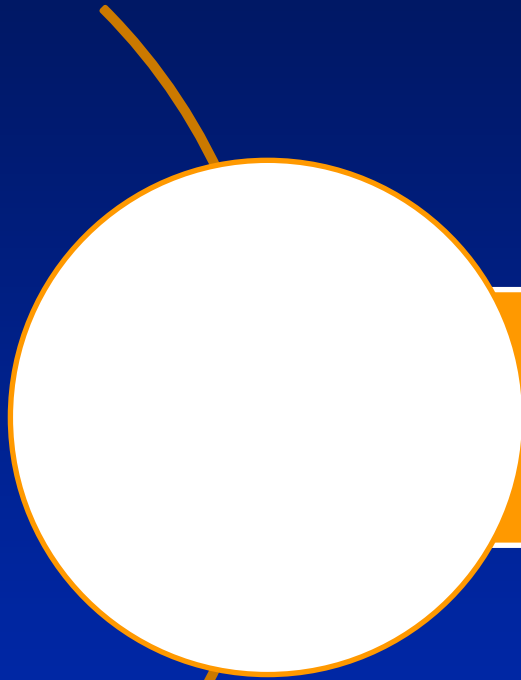
¿Por qué Vit D prevendría o disminuiría gravedad de Dermatitis atópica?

- Por inhibir la proliferación de los queratinocitos
- Por incrementar la expresión de LL-37 (Cathelicidina)
- Por mejorar la inmunidad

¿Por qué Vit D prevendría o disminuiría gravedad de Psoriasis?

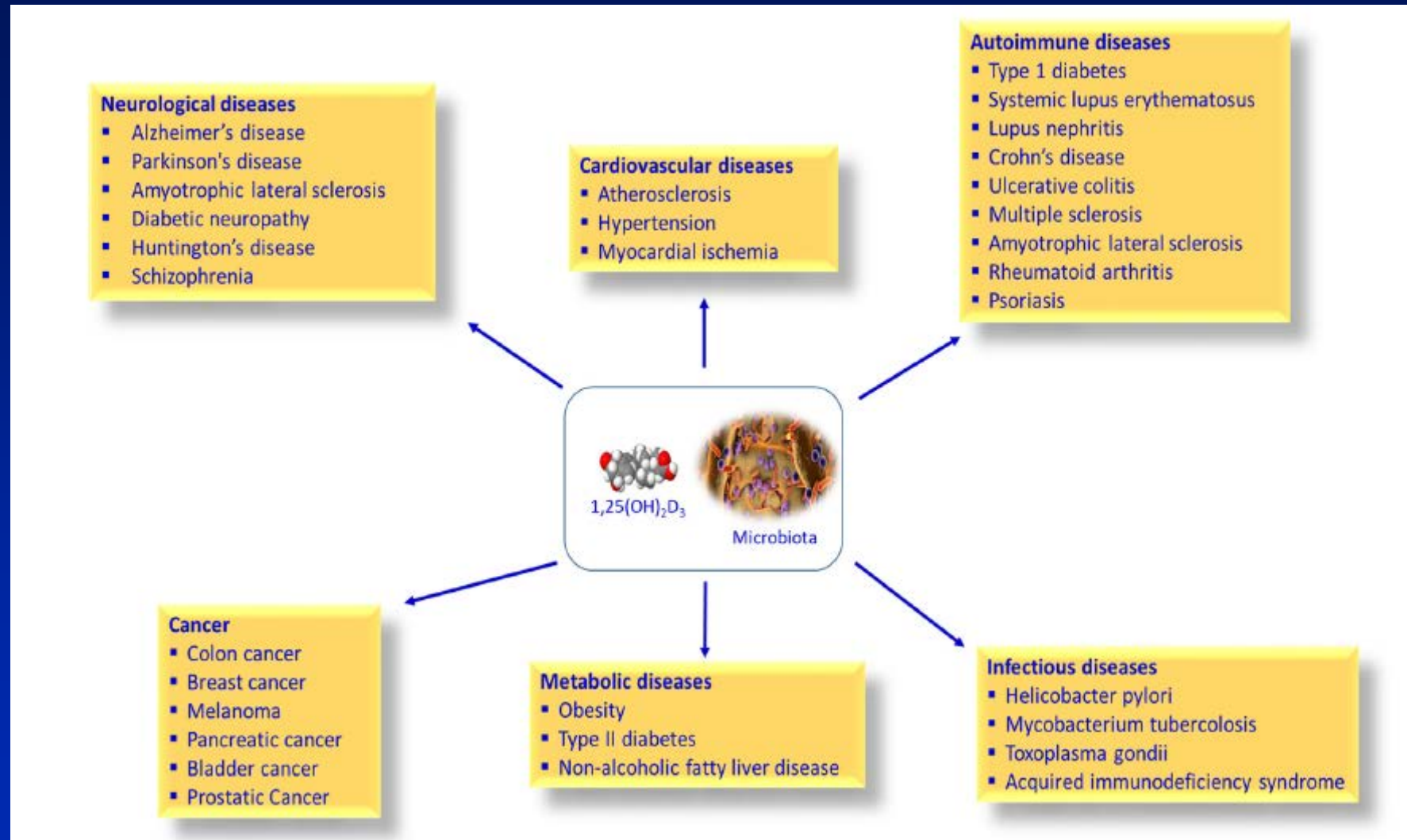
- Por inhibir la proliferación de los queratinocitos
- Por incrementar la expresión de LL-37 (Cathelicidina)
- Por mejorar la inmunidad

¿Por qué Vit D tendría otros efectos benéficos?



Por cambiar, mejorar, la
microbiota

Microbiota-Vit D y enfermedades “no clásicas”



Vitamina D y Microbiota.

Vitamina D es responsable de la función de barrera del epitelio y de la modulación del sistema inmune intestinal.


Deficiencia de Vit D se asocia a mayor permeabilidad y a endotoxemia que lleva a inflamación de bajo grado.



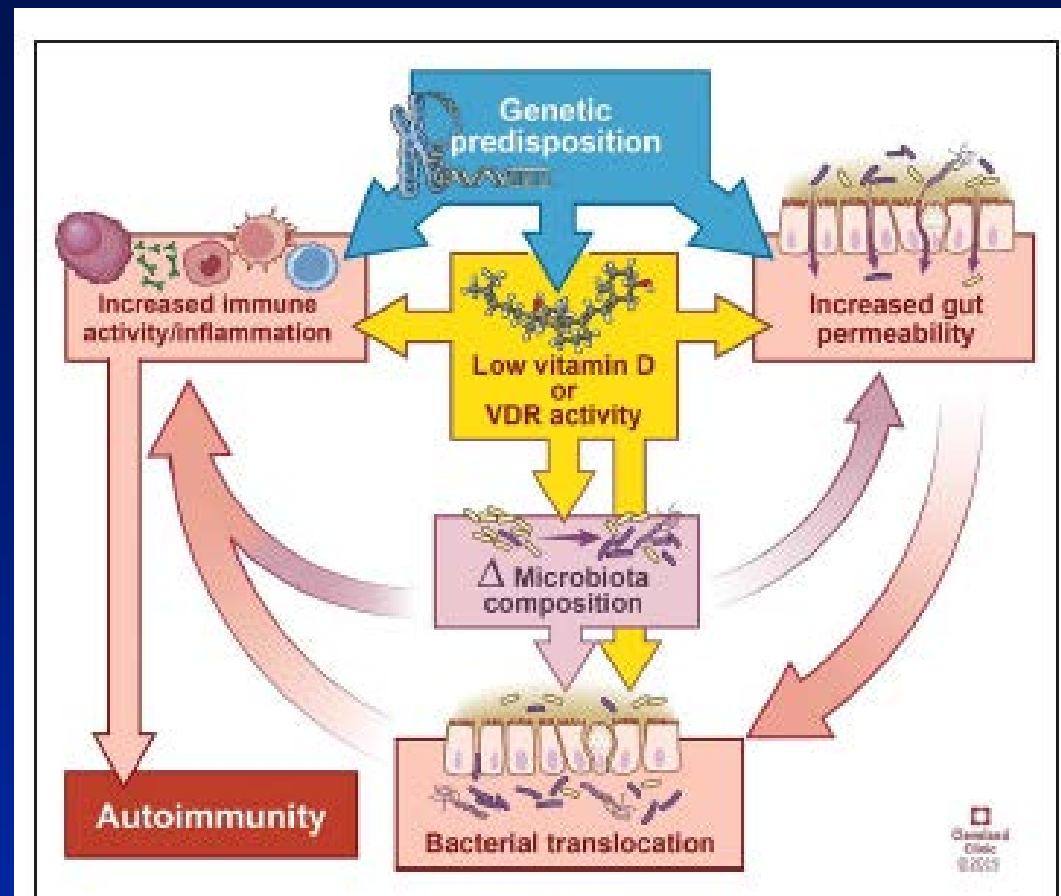
nutrients

Review

**Vitamin D: Nutrient, Hormone,
and Immunomodulator**

Francesca Sassi, Cristina Tamone and Patrizia D'Amelio *

Nutrients 2018, 10, 1656;



Interacción entre genética, integridad de la mucosa intestinal, microbioma y déficit de Vitamina D

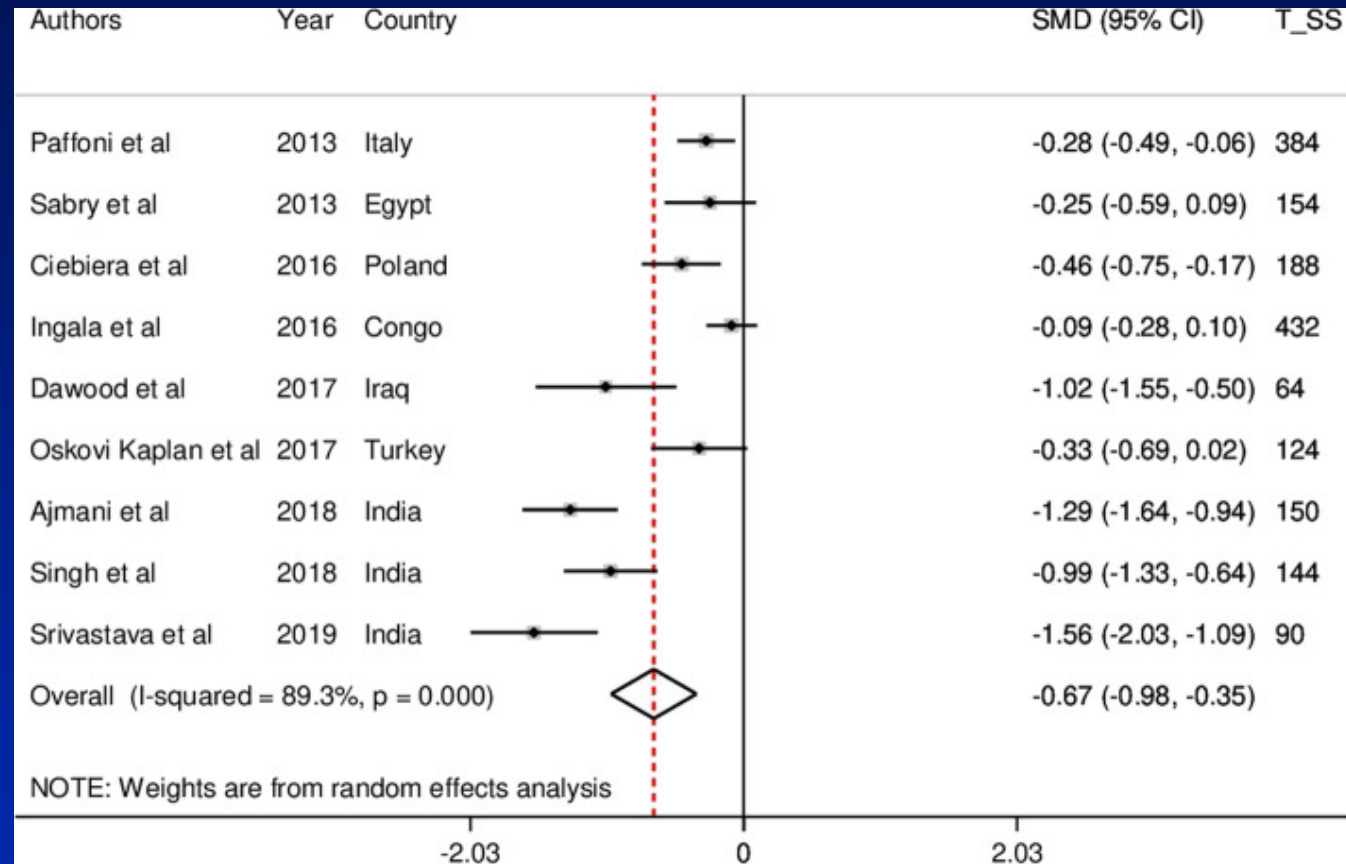
Relationships Between Vitamin D, Gut Microbiome, and Systemic Autoimmunity

Erin A. Yamamoto^{1*} and Trine N. Jørgensen^{2*}

Vitamina D y Fibromas uterinos

Varios estudios muestran menor Vit D
en las pacientes con Fibroides
uterinos, sugiriendo un rol patogénico

Correlation of low serum vitamin-D with uterine leiomyoma: a systematic review and meta-analysis

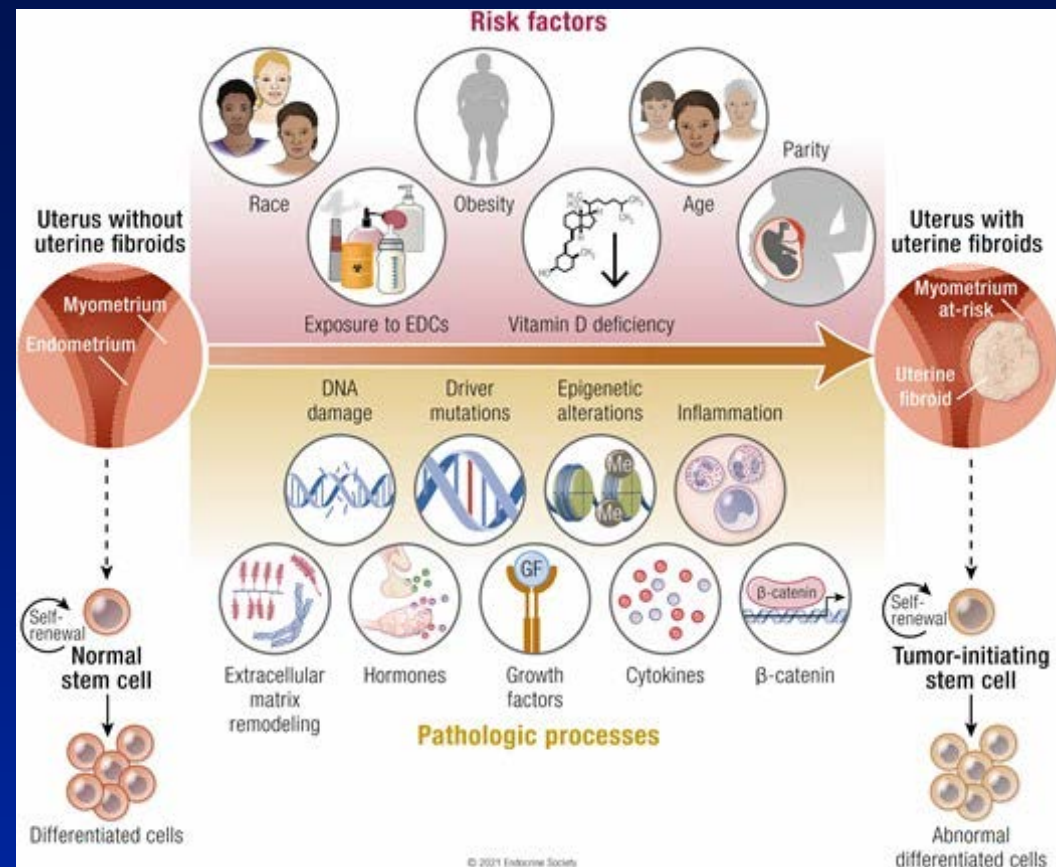


“Concluimos que la deficiencia de Vitamina D es posiblemente un factor de riesgo para Leiomiomas uterinos. Se necesitan más estudios para este tema”

Mohammadi et al. Reproductive Biology and Endocrinology (2020) 18:85

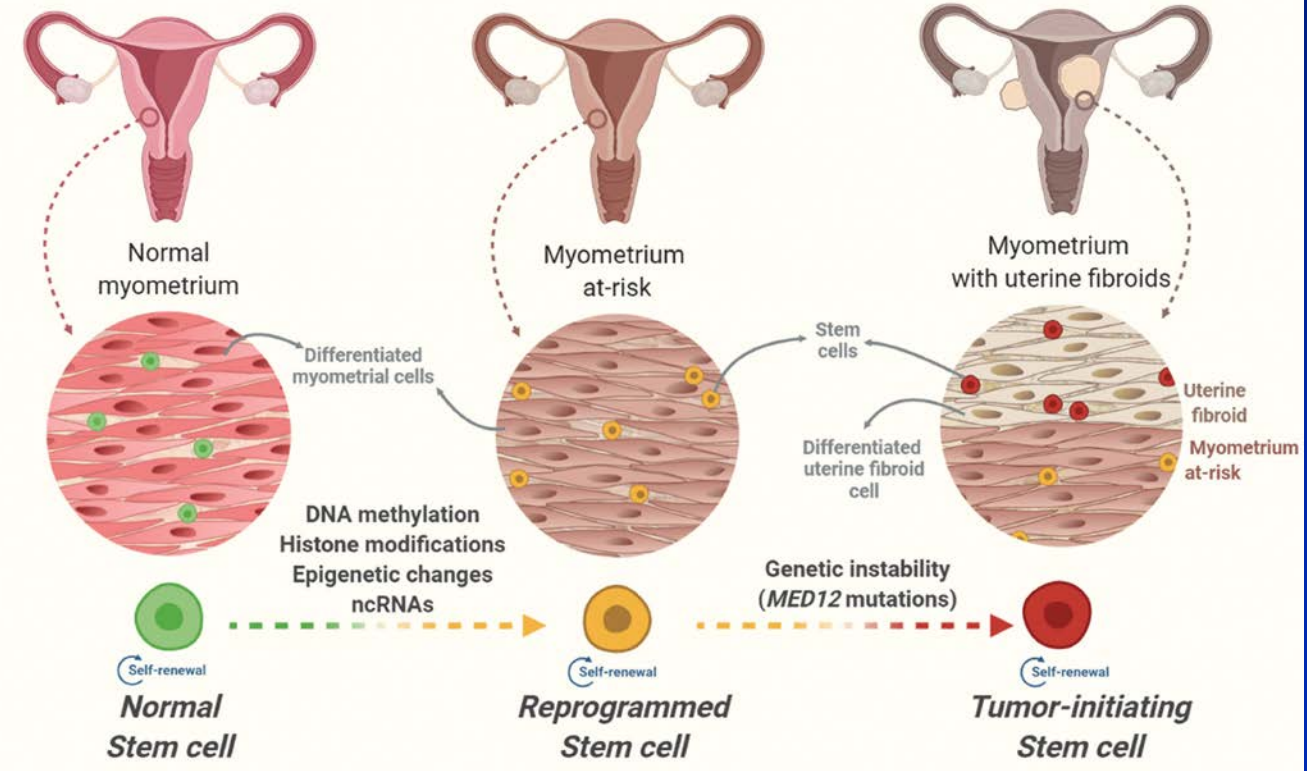
Review – Comprehensive Review of Uterine Fibroids: Developmental Origin, Pathogenesis, and Treatment. Yang Q et al

1. Exposición a Disruptores químicos endócrinos en la vida temprana podrían reprogramar stem cells miometriales aumentando el riesgo de desarrollar fibroids uterinos.
2. F de R variados (edad, raza, obesidad, paridad, TA, dieta y deficit de Vit D) pueden disparar su patogénesis.
3. Mutaciones en *MED12* promueven la formación de fibroides y disrupción de la actividad CDK8/19 kinasa.
4. Otros factores pueden contribuir al desarrollo (sex hormones, ECM, Wnt/ β -catenin, TGF- β , growth factors) epigenetic and epitranscriptomic regulation, YAP/TAZ, Rho/ROCK, and DNA damage repair)
5. Fertilidad puede estar comprometida.



Lifespan

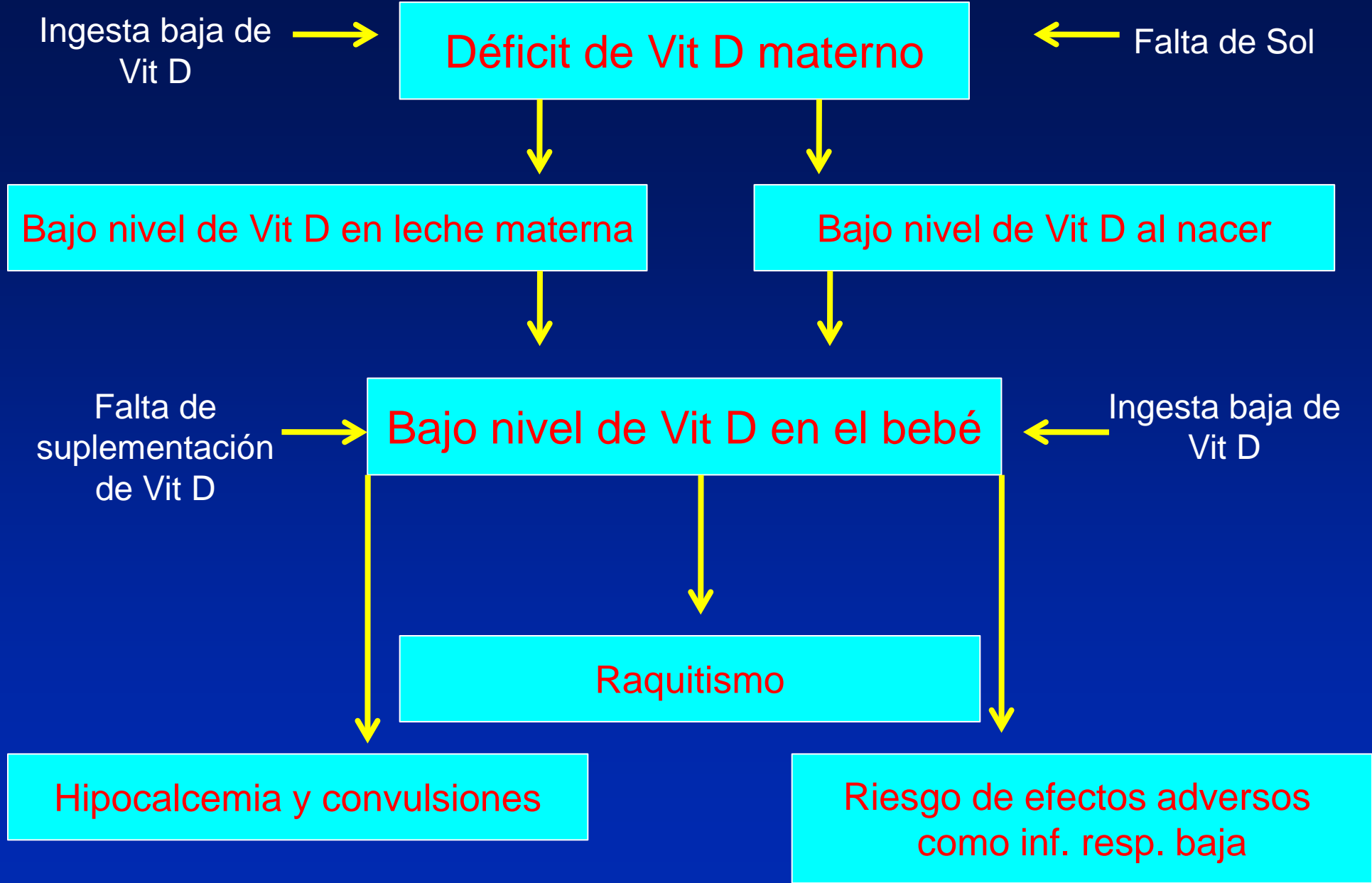
Vit D juega un rol en la aparición de leiomiomas.



Además todas estas enfermedades (o casi todas...)

- Se relacionan con el polimorfismo del VDR.
- Y con mutaciones de las enzimas que sintetizan la Vitamina D
- Ocurren más a mayor latitud.
- Y algunas ocurren más en invierno.

Y los bebés nacen con un nivel de Vit D en sangre del cordón que es 60-70% del materno.



¿Hay evidencias de resultados positivos
con suplementación con Vit D en acciones
no clásicas?

Vitamin D supplementation to prevent acute respiratory tract infections: systematic review and meta-analysis of individual participant data

Adrian R Martineau,^{1,2} David A Jolliffe,¹ Richard L Hooper,¹ Lauren Greenberg,¹ John F Aloia,³ Peter Bergman,⁴ Gal Dubnov-Raz,⁵ Susanna Esposito,⁶ Davaasambuu Ganmaa,⁷ Adit A Ginde,⁸ Emma C Goodall,⁹ Cameron C Grant,¹⁰ Christopher J Griffiths,^{1,2,11} Wim Janssens,¹² Ilkka Laaksi,¹³ Semira Manaseki-Holland,¹⁴ David Mauger,¹⁵ David R Murdoch,¹⁶ Rachel Neale,¹⁷ Judy R Rees,¹⁸ Steve Simpson, Jr¹⁹ Iwona Stelmach,²⁰ Geeta Trilok Kumar,²¹ Mitsuyoshi Urashima,²² Carlos A Camargo Jr²³

Cite this as: *BMJ* 2017;356:i6583
<http://dx.doi.org/10.1136/bmj.i6583>

25 estudios con 11.321 participantes

Resultados:

La suplementación con Vit D resultó en una reducción estadísticamente significativa en la proporción de participantes que tuvieron por lo menos una infección respiratoria aguda: OR: 0.88

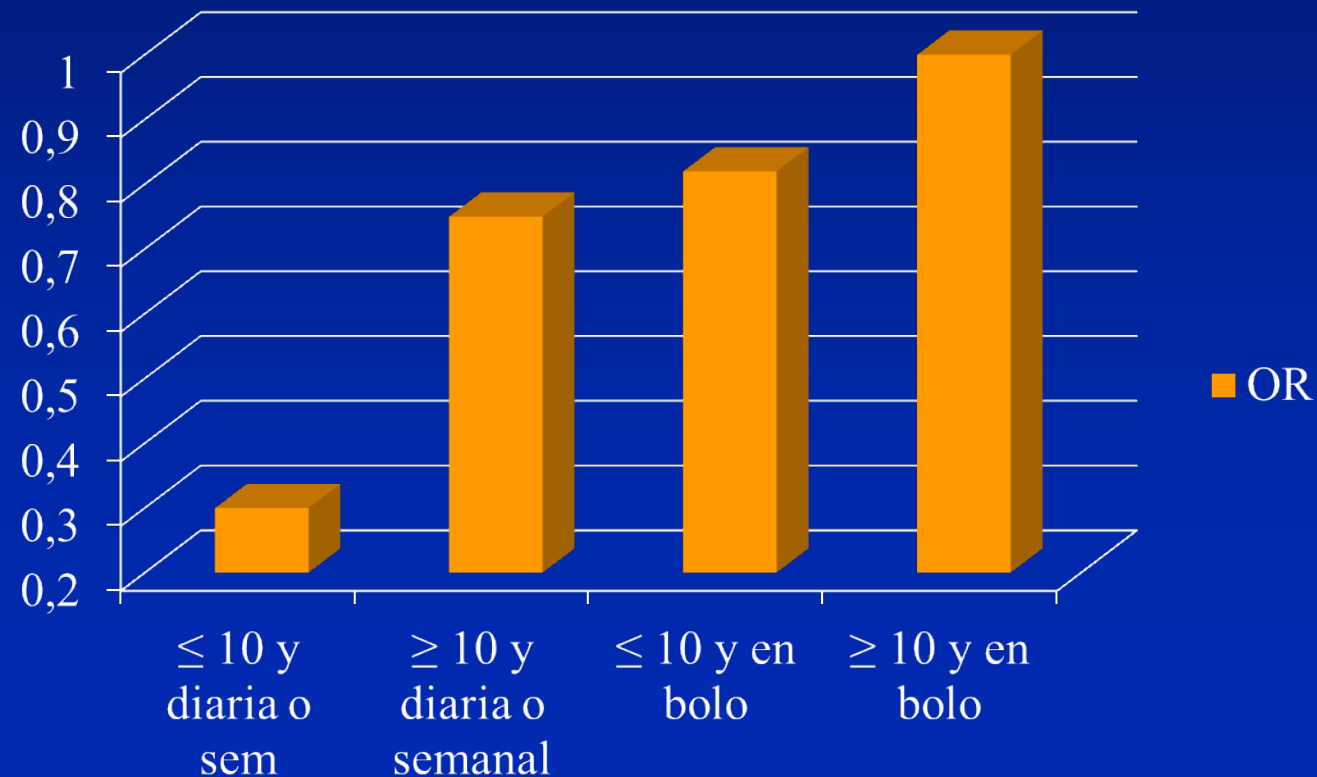
Resultados: Análisis de subgrupos: - Combinando Vit D basal y administración

Menor de 10 ng/ml y diaria o semanal (n:6): 0.30

Mayor de 10 ng/ml y diaria o semanal (n:11): 0.75

Menor de 10 ng/ml y en bolo (n:8): 0.82

Mayor de 10 ng/ml y en bolo (n:8): 1.02



Dos grandes estudios que demostraron
que suplementar con Vitamina D no
previno enfermedades no clásicas:
D2d y VITAL.

ORIGINAL ARTICLE

Vitamin D Supplementation and Prevention of Type 2 Diabetes

Anastassios G. Pittas, M.D., Bess Dawson-Hughes, M.D.,
Patricia Sheehan, R.N., M.P.H., M.S., James H. Ware, Ph.D.,*
William C. Knowler, M.D., Dr.P.H., Vanita R. Aroda, M.D., Irwin Brodsky, M.D.,
Lisa Ceglia, M.D., Chhavi Chadha, M.D., Raneer Chatterjee, M.D., M.P.H.,
Cyrus Desouza, M.B., B.S., Rowena Dolor, M.D., John Foreyt, Ph.D.,
Paul Fuss, B.A., Adline Ghazi, M.D., Daniel S. Hsia, M.D.,
Karen C. Johnson, M.D., M.P.H., Sangeeta R. Kashyap, M.D., Sun Kim, M.D.,
Erin S. LeBlanc, M.D., M.P.H., Michael R. Lewis, M.D., Emilia Liao, M.D.,
Lisa M. Neff, M.D., Jason Nelson, M.P.H., Patrick O'Neil, Ph.D., Jean Park, M.D.,
Anne Peters, M.D., Lawrence S. Phillips, M.D., Richard Pratley, M.D.,
Philip Raskin, M.D., Neda Rasouli, M.D., David Robbins, M.D.,
Clifford Rosen, M.D., Ellen M. Vickery, M.S., and Myrlene Staten, M.D.,
for the D2d Research Group†

Esperado trabajo sobre si 4.000 UI/d de Vit D prevenían o no el paso a la diabetes en sujetos predispuestos.

Dio prevención de Riesgo de 0.88 ($p=0.12$). No significativo.

Entre los objetivos estuvo ver si el subgrupo de "menos de 20 ng/ml basal" prevenía o no, vs placebo.

La respuesta fue "no".

Pero agregan que un análisis post hoc se vio al subgrupo de "menos de 12 ng/ml" y se obtuvo un HR de 0.38... O sea, previno. Sin embargo, no era objetivo primario.

El promedio de la Vit D basal era 28 ng/ml !!! O sea, no tenían déficit !!! Y tenían más de lo que pide el IOM como deseable.

Concluyen que "Vit D no previene diabetes" cuando debía ser "Vit D no previene diabetes en los que no tienen déficit!!!".

Es como es estudio Vital, que demostró que no previene cancer ni patología CV.

- La prevención en los que tienen menos de 12 ng/ml sólo ocupa un párrafo, y no está en conclusión, ni está en el abstract, ni en el título. Por qué? Porque analizar que pasaba en los deficientes con menos de 12 ng/ml no era el objetivo del estudio.
- NEJM publicó nuestra carta de lectores criticando esto y Pittas y B Dawson Hughes nos dieron la razón...

ORIGINAL ARTICLE

Vitamin D Supplements and Prevention of Cancer and Cardiovascular Disease

JoAnn E. Manson, M.D., Dr.P.H., Nancy R. Cook, Sc.D., I-Min Lee, M.B., B.S., Sc.D.,
William Christen, Sc.D., Shari S. Bassuk, Sc.D., Samia Mora, M.D., M.H.S.,
Heike Gibson, Ph.D., David Gordon, M.A.T., Trisha Copeland, M.S., R.D.,
Denise D'Agostino, B.S., Georgina Friedenber, M.P.H., Claire Ridge, M.P.H.,
Vadim Bubes, Ph.D., Edward L. Giovannucci, M.D., Sc.D., Walter C. Willett, M.D., Dr.P.H.,
and Julie E. Buring, Sc.D., for the VITAL Research Group*

El esperado estudio Vital...

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

Vitamin D Supplements and Prevention of Cancer and Cardiovascular Disease

JoAnn E. Manson, M.D., Dr.P.H., Nancy R. Cook, Sc.D., I-Min Lee, M.B., B.S., Sc.D., William Christen, Sc.D., Shari S. Bassuk, Sc.D., Samia Mora, M.D., M.H.S., Heike Gibson, Ph.D., David Gordon, M.A.T., Trisha Copeland, M.S., R.D., Denise D'Agostino, B.S., Georgina Friedenber, M.P.H., Claire Ridge, M.P.H., Vadim Bubes, Ph.D., Edward L. Giovannucci, M.D., Sc.D., Walter C. Willett, M.D., Dr.P.H., and Julie E. Buring, Sc.D., for the VITAL Research Group*

CONCLUSIONS

Supplementation with vitamin D did not result in a lower incidence of invasive cancer or cardiovascular events than placebo. (Funded by the National Institutes of Health and others; VITAL ClinicalTrials.gov number, NCT01169259.)

N Engl J Med 2019;380:33-44.

El esperado estudio Vital...

Estudio Vital, buena dosis (2.000 UI), diariamente contra placebo, a 5 años. Bien hecho. No previno cancer ni patol CV. Que no me cierra, que no me gusta?

Que la vit D basal era 30.8 ng/ml +/- 10. No era baja!

Y tenia menos de 20 ng/ml solo el 12%. O sea, en la gente que no le falta, dar o no dar no cambia el futuro.

No descarto un resultado distinto en los que tienen menos de 15...

Para mí ... una decepción.

Pero re-análisis de ambos estudios han
mostrado resultados “positivos” !!!



Nueva información del D2d



Intratrial Exposure to Vitamin D and New-Onset Diabetes Among Adults With Prediabetes: A Secondary Analysis From the Vitamin D and Type 2 Diabetes (D2d) Study

<https://doi.org/10.2337/dc20-1765>

*Bess Dawson-Hughes,¹
Myrlene A. Staten,^{2§} William C. Knowler,³
Jason Nelson,⁴ Ellen M. Vickery,⁵
Erin S. LeBlanc,⁶ Lisa M. Neff,⁷ Jean Park,⁸
and Anastassios G. Pittas,⁵ for the D2d
Research Group Investigators**



Intratrial Exposure to Vitamin D and New-Onset Diabetes Among Adults With Prediabetes: A Secondary Analysis From the Vitamin D and Type 2 Diabetes (D2d) Study

<https://doi.org/10.2337/dc20-1765>

Bess Dawson-Hughes,¹
Myrlene A. Staten,^{2§} William C. Knowler,³
Jason Nelson,⁴ Ellen M. Vickery,⁵
Erin S. LeBlanc,⁶ Lisa M. Neff,⁷ Jean Park,⁸
and Anastassios G. Pittas,⁵ for the D2d
Research Group Investigators*

Re análisis del D2D

Un re análisis del estudio D2D publicado ahora se realizó con una metodología estadística distinta.

Los dividieron en 4 grupos de acuerdo al promedio de sus Vitaminas D anuales intra estudio: menor de 20, 20-30, 30-40, 40-50 y mayor de 50 ng/ml, y se tomó como referencia para comparar al grupo 20 a 30 ng/ml.

Se analizó de esta manera a todos los pacientes, al grupo suplementado y al grupo placebo



Intratrial Exposure to Vitamin D and New-Onset Diabetes Among Adults With Prediabetes: A Secondary Analysis From the Vitamin D and Type 2 Diabetes (D2d) Study

<https://doi.org/10.2337/dc20-1765>

Bess Dawson-Hughes,¹
Myrlene A. Staten,^{2§} William C. Knowler,³
Jason Nelson,⁴ Ellen M. Vickery,⁵
Erin S. LeBlanc,⁶ Lisa M. Neff,⁷ Jean Park,⁸
and Anastassios G. Pittas,⁵ for the D2d
Research Group Investigators*

El resultado en los suplementados fue un riesgo de desarrollar diabetes de 0.48 (CI 0.20-0.80) para los que mantuvieron un promedio de 25(OH)Vit D entre 40 y 50 ng/ml, y de 0.29 (CI 0.17-0.50) si estuvieron por encima de 50 ng/ml, comparados con el grupo entre 20 y 30 ng/ml. Concluyen que la suplementación con Vit D que mantenga un valor mayor de 40 ng/ml es prometedora para reducir el riesgo de diabetes en adultos con prediabetes.



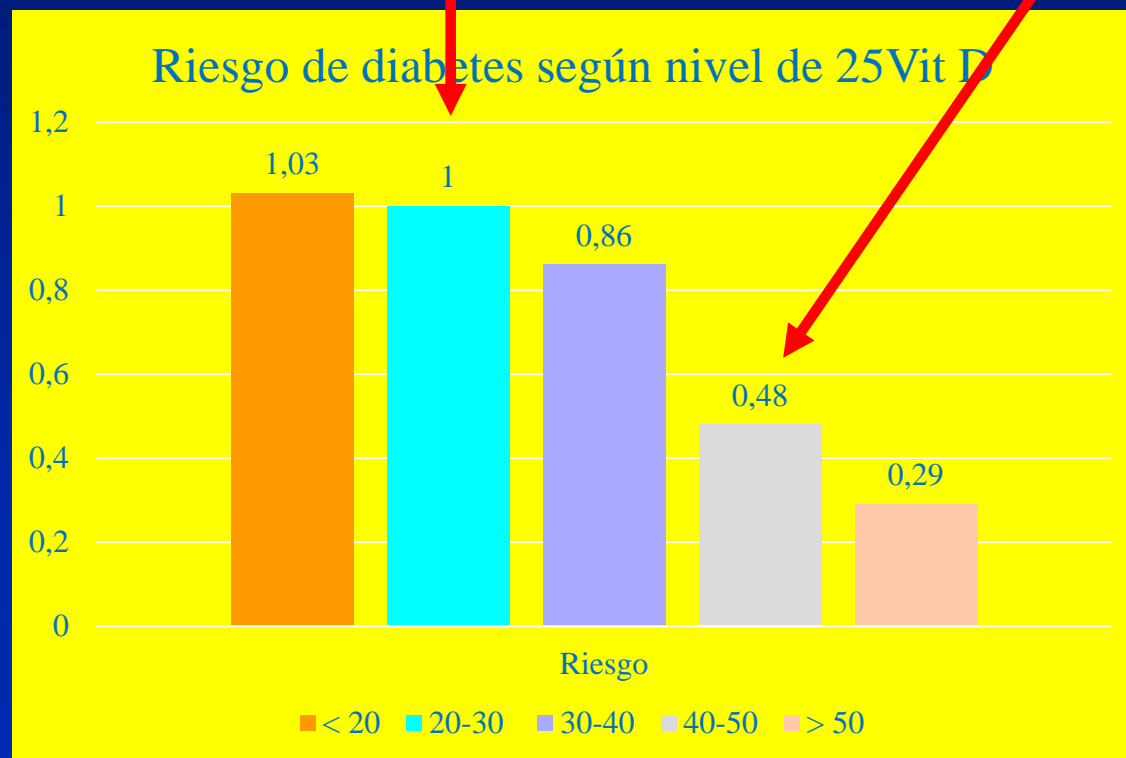
Intratrial Exposure to Vitamin D and New-Onset Diabetes Among Adults With Prediabetes: A Secondary Analysis From the Vitamin D and Type 2 Diabetes (D2d) Study

<https://doi.org/10.2337/42-20-1765>

Bess Dawson-Hughes,¹
Myriam A. Staten,^{2,3} William C. Knowler,³
Jason Neilson,⁴ Ellen M. Vickers,²
Erin S. LeBlanc,⁵ Lisa M. Neff,⁶ Jean Park,⁴
and Anastassios G. Pittas,⁷ for the D2d
Research Group Investigators*

Table 3—Hazard ratios (95% CIs) for new-onset diabetes in categories stratified by intratrial mean serum 25(OH)D level in D2d study participants assigned to vitamin D

	<50 nmol/L (n = 22)	50–74 nmol/L (n = 78)	75–99 nmol/L (n = 225)	100–124 nmol/L (n = 319)	≥125 nmol/L (n = 430)
Model 5	1.03 (0.34–3.14)	Reference	0.86 (0.51–1.44)	0.48 (0.29–0.80)	0.29 (0.17–0.50)



Nuevo meta-análisis que incluye al D2d

Vitamin D and Risk for Type 2 Diabetes in People With Prediabetes : A Systematic Review and Meta-analysis of Individual Participant Data From 3 Randomized Clinical Trials

Tres estudios: con 4.000 UI/d, con 20.000 UI/semana y con eldecalcitol, 0.75 mcg daily, versus placebos.

Vitamina D redujo el riesgo de Diabetes 15% (HR 0.85 [95% CI, 0.75 to 0.96])

Los que mantuvieron un valor mayor de 50 ng/ml tuvieron un riesgo de pasar a diabetes 76% (HR 0.24 [CI, 0.16 - 0.36]), comparado con los que se mantuvieron en 20-29 ng/ml.

Vitamina D aumentó la chance de volver a normal 30% (RR, 1.30 [CI, 1.16 to 1.46]). No hubo aumento de litiasis, hipercalcemia ni hipercalciuria.

Conclusión: En adultos con prediabetes, vitamina D es efectiva para disminuir el R de diabetes.

Nueva información del VITAL

Análisis secundarios del VITAL

Se hallaron resultados significativos para:

- Aparición de cáncer avanzado en todo el grupo (metastático o fatal) HR, 0.83 [95%CI, 0.69-0.99] y en sujetos de peso normal con BMI<25: HR, 0.62 [95%CI, 0.45-0.86] pero no en sobrepeso u obesidad.
- Aparición de cáncer en sujetos con índice de masa corporal (BMI) <25 kg/m², HR=0.76 (95% CI=0.63-0.90); para participantes de raza negra HR=0.77 (95% CI=0.50-1.01);
- Muerte por cáncer si se omite el primer año, HR=0.79 (95% CI=0.63-0.99).

Otro re análisis del VITAL: Association of Body Weight With Response to Vitamin D Supplementation and Metabolism

¿Cuánto se incrementó el nivel de 25OHD según el BMI?

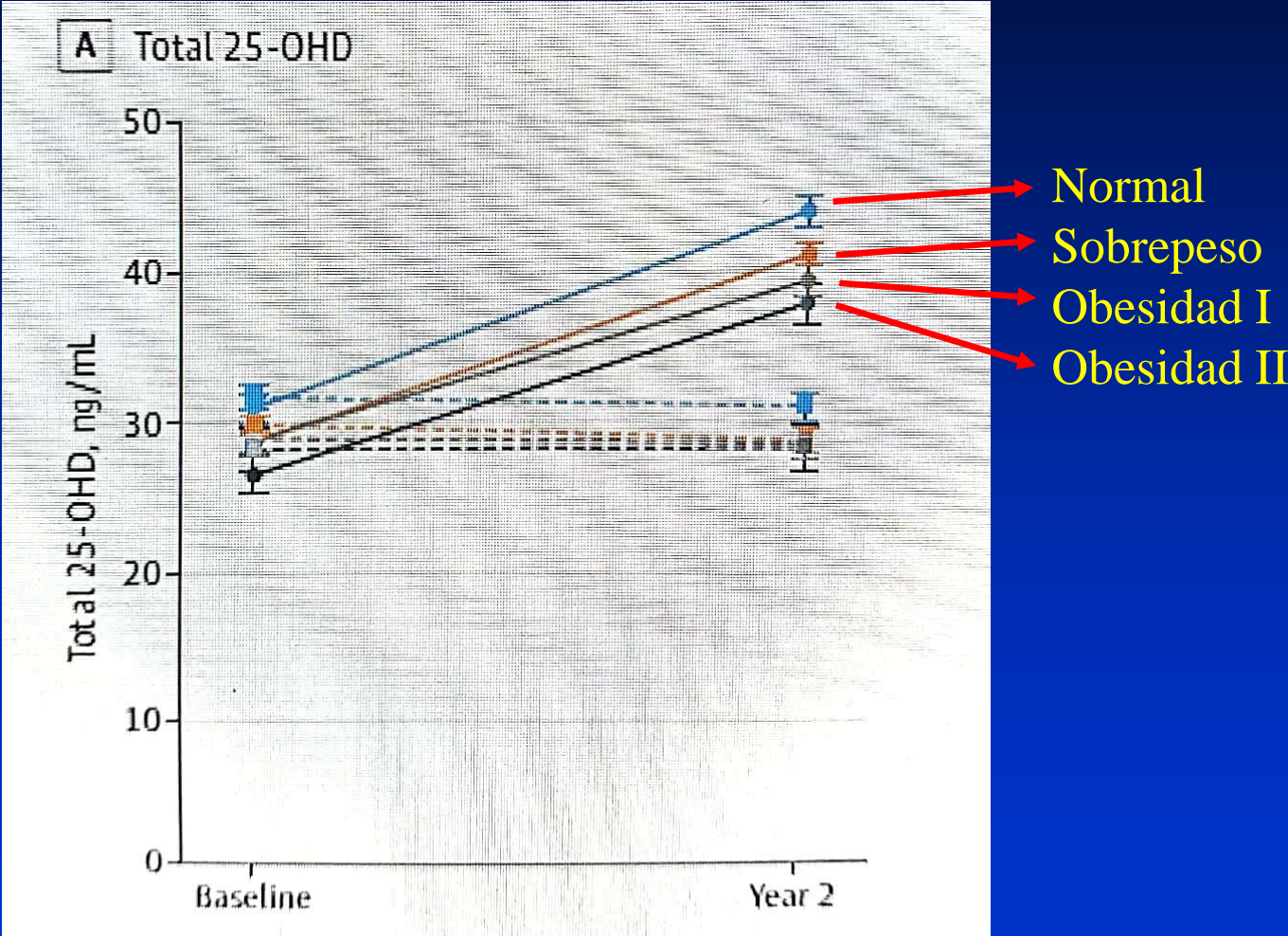
25OHD total	n	<18.5	18.5-24.9	25.0-29.9	30.0-34.9	≥35.0	
ng/ml	16 375	32.6 (0.7)	32.4 (0.1)	30.6 (0.1)	29.0 (0.2)	28.0 (0.2)	p<.001

Similares significaciones se observaron al analizar :

Vit D3 - Vit D libre – VDBP – Albúmina – Calcemia - PTH

Conclusión: menor respuesta en sobrepeso y obesidad.
BMI se asocia a respuesta alterada ante la suplementación
y puede explicar en parte respuestas disminuidas para
varios objetivos de salud en sujetos con BMI elevado.

Los incrementos con la suplementación fueron menores a mayor BMI ($p < .001$).



Tobías 2023, Association of Body Weight With Response to Vitamin D Supplementation and Metabolism

Suplementar con Vit D previno la aparición de enf autoinmunes en el estudio Vital

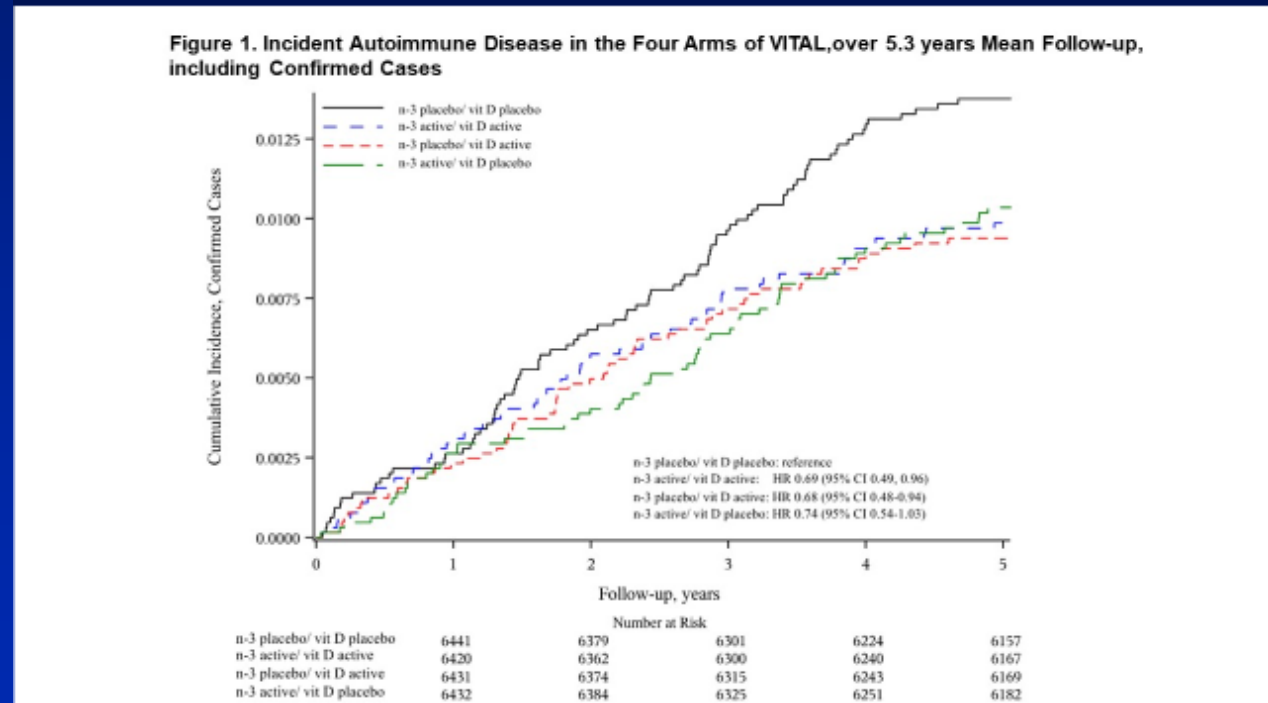
Durante el seguimiento de 5.3 años se confirmó una enfermedad autoinmune en 117 personas del grupo Vit D y en 150 de placebo group (HR 0.78, 95% confidence interval 0.61-1.00, p=0.04).

Excluyendo los 2 primeros años fue el HR 0.61 (0.43 – 0.86; 137 cases).

Conclusión:

Suplementar por 5 años con Vit D3 reduce la incidencia de enfermedades autoinmunes un 25-30%.

El efecto parece mayor después de 2 años de suplementación.



Hahn J, Cook N, Alexander E, Friedman S, Bubes V, Walter J, Kotler G, Lee I, Manson J, Costenbader K. Vitamin D and Marine n-3 Fatty Acid Supplementation and Prevention of Autoimmune Disease in the VITAL Randomized Controlled Trial [abstract]. *Arthritis Rheumatol.* 2021; 73 (suppl 10).

Vitamin D Resistance as a Possible Cause of Autoimmune Diseases: A Hypothesis Confirmed by a Therapeutic High-Dose Vitamin D Protocol

Dirk Lemke^{1*†}, Rainer Johannes Klement^{2*†‡}, Felix Schweiger³, Beatrix Schweiger³ and Jörg Spitz⁴

¹ Praxis Dr. Beatrix Schweiger, Bensheim, Germany, ² Department of Radiotherapy and Radiation Oncology, Leopoldina Hospital Schweinfurt, Schweinfurt, Germany, ³ Praxis Dr. Beatrix Schweiger, Waldkirch, Germany, ⁴ Akademie für menschliche Medizin und evolutionäre Gesundheit, Schlangenbad, Germany

Plantean que resistencia a la Vitamina D pueda promover la aparición de enfermedades autoinmunes.

Y la causa de la resistencia sería no sólo genética por polimorfismos de genes sino también por factores adquiridos que alteren la señal de la Vitamina D.

¿Resistencia a la Vitamina D?

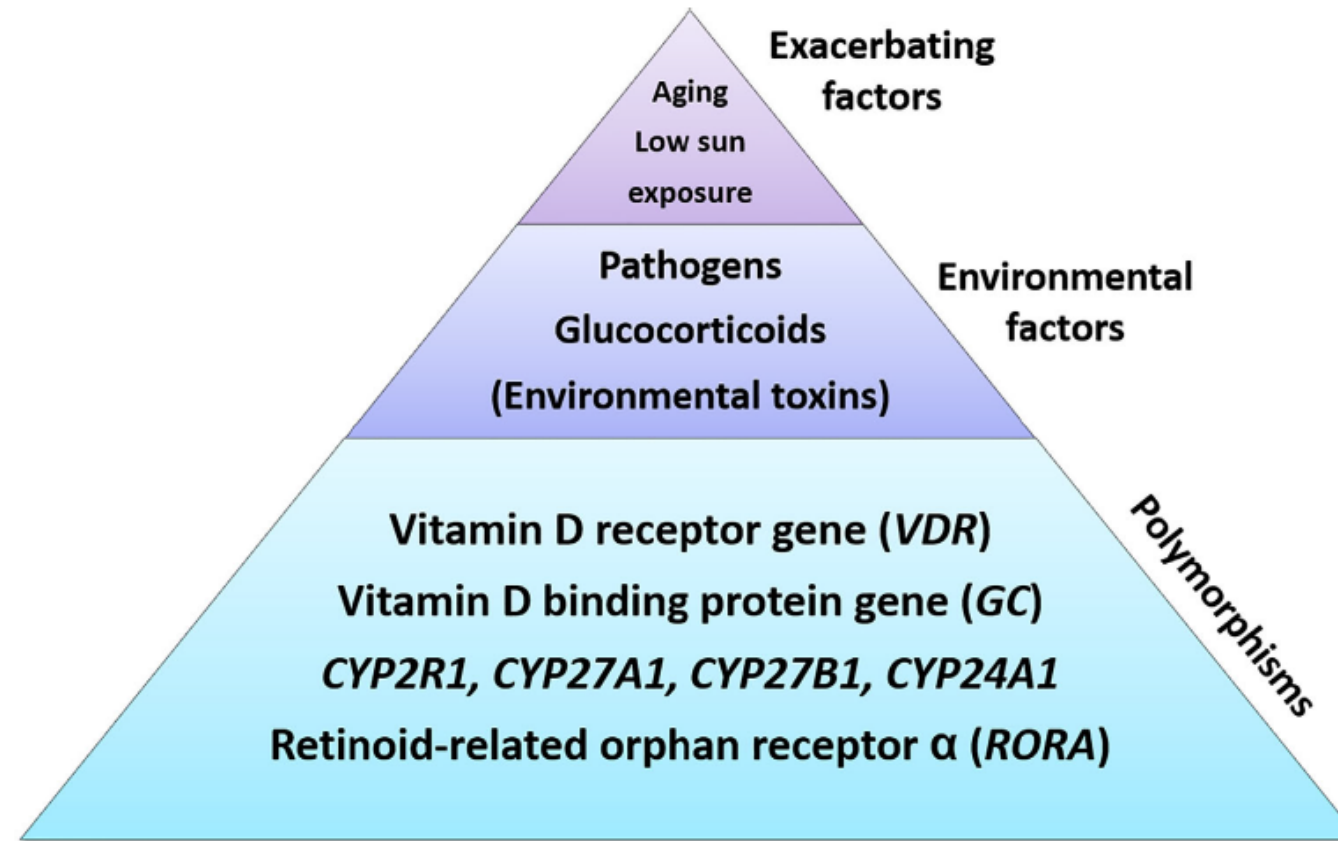


FIGURE 2 | The etiology of acquired vitamin D resistance. Polymorphisms of genes within the vitamin D system constitute the basis for a susceptibility towards developing vitamin D resistance, and hence autoimmune diseases. Partial blockades of the vitamin D receptor through pathogens, glucocorticoids (chronic stress) and – putatively – environmental toxins such as heavy metals may interact with such a susceptibility so that vitamin D resistance emerges. Finally, low sun exposure and aging, which correlate with autoimmune diseases as well, will exacerbate this situation further.



Interesa a qué nivel se llegó y no cuánta dosis se dio...!!!

Muchos trials de suplementación con Vit D no han dado resultados positivos probablemente por diseño o análisis inadecuado

O por usar los principios adecuados para un estudio de una droga farmacéutica en un nutriente que tiene otras fuentes además de la suplementación.

25-hydroxyvitamin D concentration is key to analyzing vitamin D's effects

Los trials de suplementación se basan en qué dosis se ha usado.

Pero no en “a qué valor de 25VitD se llegó”



Y los posibles efectos benéficos se correlacionan con la concentración alcanzada, por lo que debería usarse para evaluar los resultados de los trials.

William B. Grant, PhD

THE JOURNAL OF FAMILY PRACTICE |
DECEMBER 2021 | VOL 70, NO 10

CLINICAL STUDY

The serum 25-hydroxyvitamin D response to vitamin D supplementation is related to genetic factors, BMI, and baseline levels

Allan Didriksen¹, Guri Grimnes^{1,2}, Moira Strand Hutchinson^{1,2}, Marie Kjærgaard^{1,2}, Johan Svartberg^{1,2}, Ragnar M Joakimsen^{1,2} and Rolf Jorde^{1,2}

¹*Tromsø Endocrine Research Group, Department of Clinical Medicine, University of Tromsø, 9037 Tromsø, Norway and* ²*Division of Internal Medicine, University Hospital of North Norway, 9038 Tromsø, Norway*

El nivel de 25Vit D no depende sólo de la ingesta y la síntesis cutánea.

Estación del año

Latitud

Peso corporal

Polimorfismos genéticos de la proteína transportadora (DBP) y de las enzimas que la activan o degradan.

Estos factores no sólo afectan el nivel basal, sino también la respuesta a la suplementación.

Estación del año -Latitud

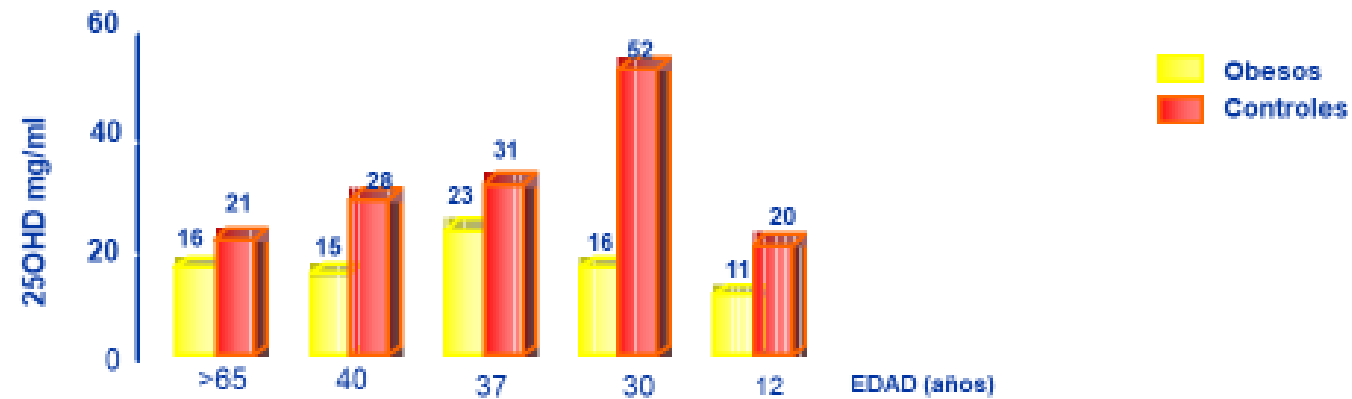
Nivel basal de
25 Vit D

Peso corporal

Polimorfismos genéticos de la proteína transportadora (DBP) y de las enzimas que la activan o degradan

Peso corporal y 25OHD

NIVELES DE 25OHD OBESOS VS. CONTROLES



META-ANÁLISIS: PREVALENCIA DEFICIENCIA VD

1-Obesos vs control: pooled OR (95% CI): 3.43 (2.33-5.06)

2-Obesos vs control (PR: 1.35; 95% CI: 1.21-1.50)

3- Deficiencia VD Niños- adolesc 6 -18a
Obesos 34% (32%-36%), Ob. mórbida 49% (45%-53%),

Sejter JCEM 2006-Doshi et al AJCN 2008-Rodriguez, Obesity 2009-Reinem et al EJE 2007 -Yaw et al 2015-Pereira -Santos et al 2015-Turer et al 2013

Peso corporal y estación del año

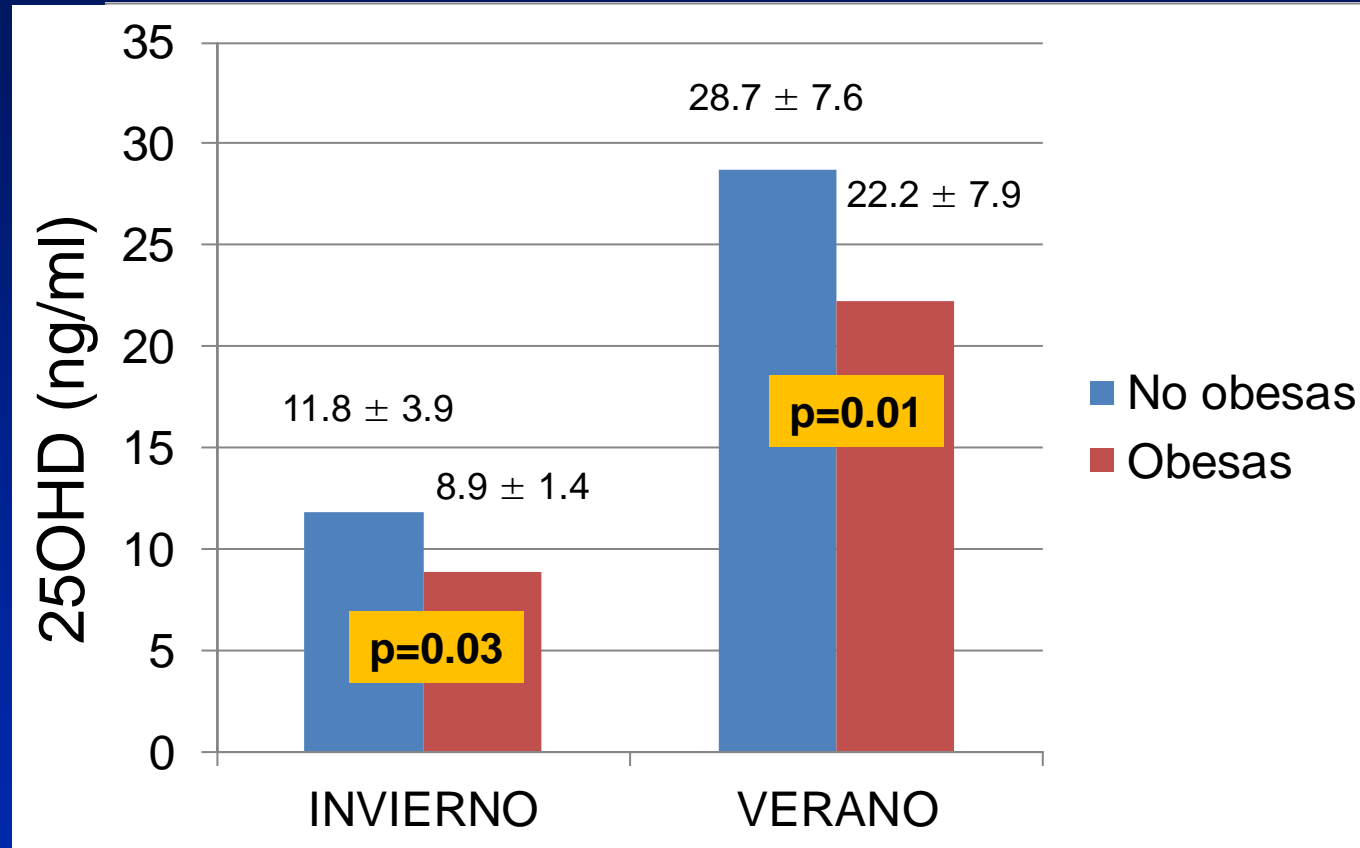
Niveles de vitamina D en embarazo de alto riesgo: su relación con el índice de masa corporal y variación estacional.

Mansur JL (1); Giacoia E (2).; Costanzo PR (3)

1. Centro de Endocrinología y Osteoporosis La Plata. 2. Servicio de Endocrinología y Metabolismo, Hospital Nacional Prof. A. Posadas. 3. Consultorios de Investigación Clínica Endocrinológica y del Metabolismo Óseo (CICEMO)

Premio al mejor trabajo Congreso SIBOMM Panamá 2019

Comparación de niveles de vitamina D según IMC y estación



Las pacientes obesas tienen menores niveles de 25OHD independientemente de la variación estacional.



Genética y Vitamina D

Genome-wide Association Study for Vitamin D Levels Reveals 69 Independent Loci

Despoina Manousaki et al.

Meta análisis que identifica 63 “loci” que se asocian a “nivel de 25OHD”

Table 1. Baseline characteristics in relation to study and SNP genotypes.

	Baseline all subjects					Baseline winter		Baseline summer		
	n	Female (%)	Age (years)	BMI (kg/m ²)	Serum PTH (pmol/l)	Serum 25(OH)D (nmol/l)	n	Serum 25(OH)D (nmol/l)	n	Serum 25(OH)D (nmol/l)
Study										
All studies	568	74.5	57.0 (10.4)	26.2 (3.9)	5.18 (1.76)	56.9 (22.7)	447	54.2 (22.3)	121	67.1 (21.4)
Bone density study	258	100	63.0 (7.2)	24.7 (3.4)	5.08 (1.67)	70.5 (22.7)	196	68.7 (24.6)	62	73.9 (18.6)
Isoin sensitivity study	91	47.3	51.9 (9.1)	26.8 (3.0)	5.96 (1.66)	41.0 (13.1)	63	39.4 (12.8)	28	44.7 (13.4)
Depression study	219	55.7	51.9 (10.3)	27.7 (4.1)	4.98 (1.90)	47.5 (15.7)	219	47.5 (15.7)		
Vitamin D SNPs										
rs2282679 (GC)										
Major homozygote	276	90.7	57.0 (10.0)	25.9 (3.7)	5.19 (1.80)	61.0 (24.5)	209	58.7 (24.3)	67	72.8 (22.2)
Heterozygote	254	70.1	56.9 (10.7)	26.5 (4.0)	5.18 (1.75)	53.4 (20.3)	202	51.3 (20.0)	52	61.4 (19.7)
Minor homozygote	48	61.4	57.3 (11.1)	26.4 (4.2)	5.10 (1.66)	46.5 (16.4) [†]	36	43.3 (15.3) [*]	8	60.4 (14.4) [*]
rs7041 (GC)										
Major homozygote	128	62.0	57.4 (10.2)	25.7 (3.7)	4.87 (1.42)	63.7 (24.6)	96	62.2 (25.4)	32	68.5 (22.4)
Heterozygote	302	73.8	56.8 (10.6)	26.5 (3.8)	5.20 (1.91)	57.2 (22.4)	236	54.1 (21.6)	67	68.0 (21.2)
Minor homozygote	138	68.8	56.7 (10.2)	26.0 (4.3)	5.12 (1.76)	50.0 (19.2) [†]	116	47.6 (18.0) [†]	22	62.4 (20.8)
rs10741667 (CYP2R1)										
Major homozygote	191	74.9	56.2 (9.9)	26.3 (4.1)	5.20 (1.82)	55.6 (21.9)	148	52.4 (20.9)	43	66.7 (21.6)
Heterozygote	278	73.8	57.7 (10.9)	26.0 (3.8)	5.14 (1.80)	56.2 (22.5)	217	53.2 (22.1)	61	67.1 (20.4)
Minor homozygote	99	75.8	56.3 (9.9)	26.3 (3.8)	5.04 (1.64)	61.4 (24.4) [*]	82	59.9 (24.2) [*]	17	68.3 (24.8)
rs3829251 (DHCR7/NAACD/NAT)										
Major homozygote	292	76.7	57.4 (10.0)	25.8 (4.0)	5.27 (1.84)	57.4 (22.6)	234	54.4 (22.2)	66	67.1 (21.3)
Heterozygote	227	71.8	56.1 (10.8)	26.5 (3.9)	5.06 (1.71)	55.3 (21.9)	183	52.3 (21.2)	44	67.9 (20.2)
Minor homozygote	49	75.0	56.3 (10.5)	27.2 (3.2) [*]	5.24 (1.79)	63.7 (26.2)	36	63.8 (26.0)	9	63.6 (26.6)
rs6013997 (CYP24A1)										
Major homozygote	300	75.0	56.8 (10.6)	26.3 (3.8)	5.00 (1.70)	57.3 (22.3)	237	54.7 (21.8)	63	66.9 (21.8)
Heterozygote	228	73.0	57.2 (10.3)	26.1 (4.0)	5.27 (1.87)	56.1 (23.0)	176	52.6 (22.7)	50	68.6 (19.7)
Minor homozygote	37	75.7	56.1 (10.4)	26.2 (3.6)	5.38 (1.39)	59.0 (25.0)	31	59.2 (23.8)	6	58.0 (32.6)
Genotype score quartile										
Quartile 1	155	83.2	57.5 (10.3)	25.8 (3.7)	5.05 (1.66)	65.2 (25.7)	119	62.8 (26.2)	37	72.8 (22.7)
Quartile 2	129	78.7	56.3 (10.0)	26.3 (3.6)	5.27 (1.86)	57.4 (21.9)	101	54.1 (20.8)	28	69.3 (21.9)
Quartile 3	158	70.3	56.8 (10.8)	26.4 (4.0)	5.22 (1.83)	63.1 (19.9)	131	60.9 (19.0)	27	64.0 (20.7)
Quartile 4	126	66.7	57.1 (10.5)	26.5 (4.2)	5.17 (1.73)	51.1 (19.9) [†]	97	48.2 (19.5)	29	60.6 (19.2)

*P<0.05 and †P<0.01, linear trend over SNP genotypes evaluated with age, gender, BMI, and season (summer/winter) as covariates.

[†]Five subjects had missing genotype data.

En el gen de DBP.

En el gen de la 25 hidroxilasa.

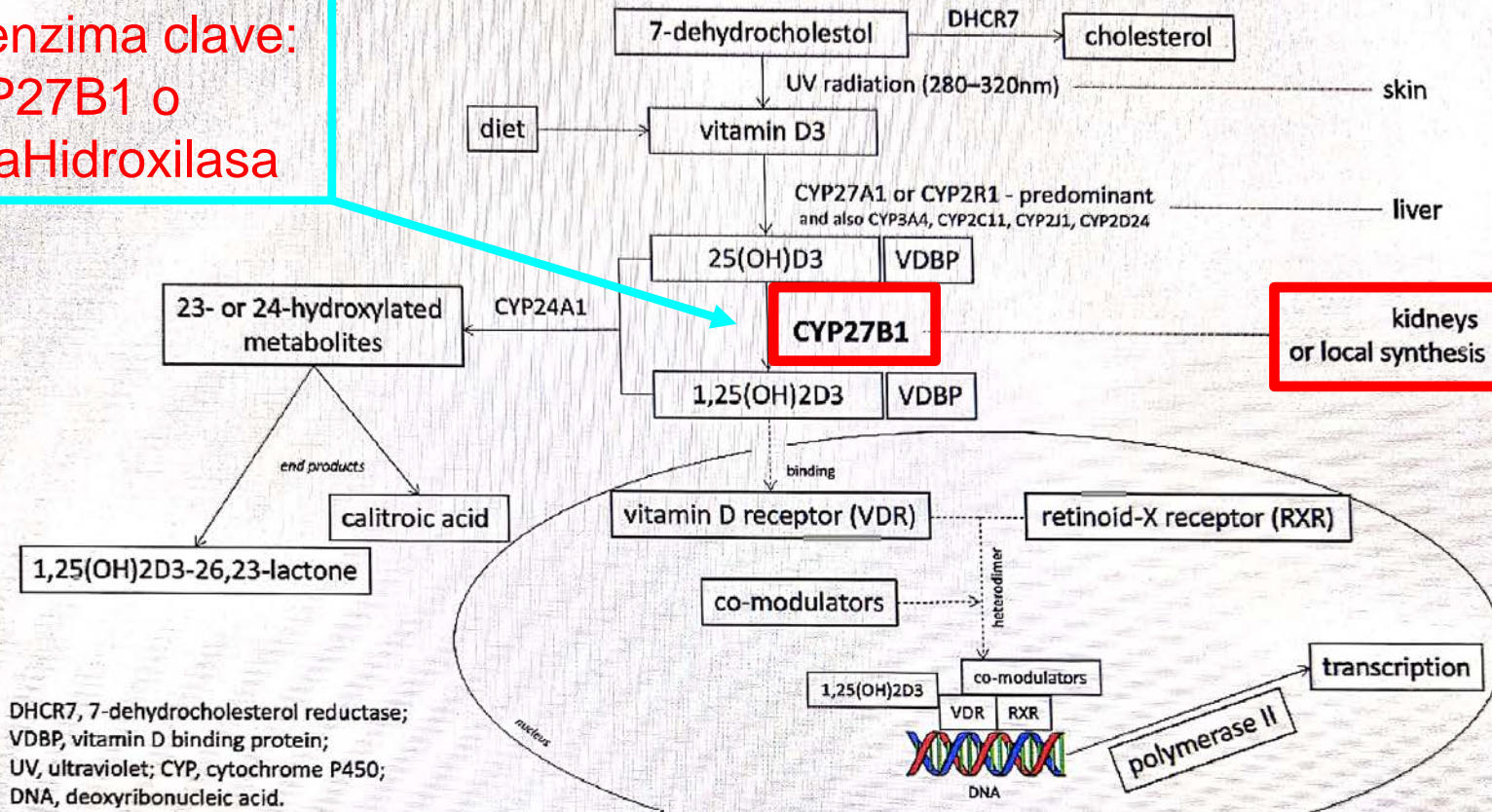
En el gen de la enzima que determina el nivel de 7 dehidrocolesterol en la piel.

En el gen de la 24 hidroxilasa.

Single Nucleotide Polymorphisms in 25-Hydroxyvitamin D3 1-Alpha-Hydroxylase (CYP27B1) Gene: The Risk of Malignant Tumors and Other Chronic Diseases

Maria Latacz et al.

La enzima clave:
CYP27B1 o
1alfaHidroxilasa



Polimorfismos de CYP27B1 (1 alfa hidroxilasa) asociados a patologías.

Table 1. *CYP27B1* gene polymorphisms (SNPs) and their roles in disease occurrence.

Single Nucleotide Polymorphism	Location	Description	Frequency	Pathology	Reference
rs10877012	5' of the gene/promoter region	G > T	T = 0.27826 (34940/125568, TOPMED)	<ul style="list-style-type: none"> • Colorectal cancer—contradictory results • Prostate cancer—no association • Breast cancer • Lung cancer—contradictory results • Pancreatic cancer—no association • Liver cancer—only in interaction with other polymorphism • Addison's disease • Full-blown hepatitis C 	[16,39–41,69,79,82,83,85,90,112,113,116,130,134,135]
rs4646536	Intron 6	A > G	G = 0.37843 (93102/246024, GnomAD)	<ul style="list-style-type: none"> • Colorectal cancer and adenoma—contradictory results (interactions and exposure to UV rays) • Prostate cancer—no association • Breast cancer—contribute to side effect of AI therapy • Pancreatic cancer—no association • Liver cancer—only in interaction with another polymorphism • Type 1 diabetes • Congestive heart failure • Oral lichen planus and oral cancer—no association 	[16,35,68,79,82,102,116,130,136,137,152,153]

Polimorfismos de CYP27B1 (1 alfa hidroxilasa) asociados a patologías.

Table 1. Cont.

rs28934604	Exon 2	C > T	None	<ul style="list-style-type: none"> Colorectal cancer—huge impact on enzymatic activity in cancerous cells 	[50]
rs58915677	Exon 2	C > T	T = 0.00020 (34/170818, GnomAD)	<ul style="list-style-type: none"> Colorectal cancer—impact on enzymatic activity in cancerous cells 	[50]
rs176344	Exon 3	C > G	G = 0.00993 (2404/242112, GnomAD)	<ul style="list-style-type: none"> Colorectal cancer—impact on enzymatic activity in cancerous cells only in case of high concentration of 25(OH)D 	[50]
rs13377933	Exon 6	C > T	None	<ul style="list-style-type: none"> Colorectal cancer—huge impact on enzymatic activity in cancerous cells 	[50]
rs4646537	Intron 8	T > G	G = 0.05028 (6314/125568, TOPMED)	<ul style="list-style-type: none"> Colorectal cancer—no association Prostate cancer—no association Breast cancer—no association Non-Hodgkin's lymphoma—no association Hypertension 	[16,62,71,79,82,93,132,137]
rs2229103	Exon 6	A > G	G = 0.00001 (2/246262, GnomAD)	<ul style="list-style-type: none"> Colorectal cancer—impact on enzymatic activity in cancerous cells; this polymorphism is harmful 	[50,52]
rs1048691	3' UTR	C > T	T = 0.26822 (33680/125568, TOPMED)	<ul style="list-style-type: none"> Prostate cancer—contradictory results Pancreatic cancer—no association 	[69,76,82,83,117]
rs703842	3' UTR	A > G	G = 0.38360 (92103/240104, GnomAD)	<ul style="list-style-type: none"> Prostate cancer—no association Pancreatic cancer—no association Non-Hodgkin's Lymphoma—no association Multiple sclerosis 	[76,79,82,116,117,132,146]
rs176345	Exon 5	C > T	T = 0.02302 (5668/246250, GnomAD)	<ul style="list-style-type: none"> Prostate cancer—contradictory results 	[69,76,82,83]
rs10877013	N/A	C > T	T = 0.38135 (88444/231922, GnomAD)	<ul style="list-style-type: none"> Prostate cancer—no association Pancreatic cancer—no association 	[76,117]
rs3782130	5' of the gene/promoter region	G > C	C = 0.28052 (35224/125568, TOPMED)	<ul style="list-style-type: none"> Prostate cancer—contradictory results Lung cancer—contradictory results 	[71,79,112,113]
rs118204009	Exon 7	C > T	T = 0.00010 (23/246260, GnomAD)	<ul style="list-style-type: none"> Multiple sclerosis 	[143,144]
rs118204011	Exon 6	G > A	None	<ul style="list-style-type: none"> Multiple sclerosis—no carriers of minor alleles 	[143]
rs118204012	Exon 3	T > C	C = 0.0009 (91/97256, ExAC)	<ul style="list-style-type: none"> Multiple sclerosis—no carriers of minor alleles 	[143]

A, adenine; T, thymine; C, cytosine; G, guanine; TOPMED, Trans-Omics for Precision Medicine; GnomAD, Genome Aggregation Database; ExAC, Exome Aggregation Consortium; UV, ultraviolet; AI, aromatase inhibitor.

Pero también se asocian patologías a polimorfismos del receptor VDR, de 25 hidroxilasa, de 24 hidroxilasa y de la proteína transportadora!

GUÍA PRÁCTICA DE LA FEDERACIÓN ARGENTINA DE
SOCIEDADES DE ENDOCRINOLOGÍA

Diagnóstico, prevención y tratamiento de la hipovitaminosis D

Coordinador: Ariel Sánchez

Expertos: Ariel Sánchez¹, Beatriz Oliveri², José Luis Mansur³, Erich Fradinger⁴

Colaboradora: Silvina Mastaglia⁵

Guías de FASEN

Incluyen embarazo como indicación del dosaje

“Idealmente, habría que determinar el nivel sérico de 25OHD en mujeres embarazadas. De no ser posible, nosotros sugerimos suplementar con una dosis de 800-1.200 UI diarias”

Guías de FASEN

Deberían considerarse dos etapas en el tratamiento con vitamina D para un sujeto cuya concentración sérica de 25OHD es inferior a 30 ng/ml:

- Una fase de corrección del déficit, que durante un tiempo utiliza dosis altas de vitamina D⁽⁹⁶⁾.
- Una etapa de mantenimiento, donde las dosis administradas tienen como objetivo mantener la concentración sérica de 25OHD en el rango deseable.

Las dosis *para corregir el déficit* serán 2.000-5.000 UI/día, 50.000 UI/semana, o 100.000 UI cada 15-30 días, hasta alcanzar niveles adecuados, lo que generalmente ocurre en un lapso cercano a 2-3 meses. (1/⊕⊕⊕⊕) Se sugiere controlar los

Guías de FASEN

Para *mantener* un nivel sérico de 25OHD superior a 30 ng/ml se puede administrar una dosis diaria (800-2.000 UI), o 1 frasco de 100.000 UI cada 1-3 meses (1/⊕⊕⊕) dependiendo de la preferencia del paciente y de lo que indiquen los análisis durante el seguimiento (1/3 de los pacientes logran el objetivo con la dosis mensual, 1/3 con la dosis bimestral, y 1/3 con la dosis trimestral)⁽⁹⁷⁾. Algunos expertos consideran que 4.000 UI diarias es una dosis de mantenimiento aceptable.

Guías de FASEN

2.0 GRUPOS CON RIESGO DE PRESENTAR DÉFICIT DE VITAMINA D

La “Guía de Evaluación, Tratamiento y Prevención de la deficiencia de Vitamina D” elaborada por los expertos designados por la *Endocrine Society* y publicada en 2011 establece que no hay evidencia que justifique un tamizaje masivo de la población buscando el déficit⁽⁶⁾. Agregan que este debería investigarse en los grupos de riesgo. Sin duda, la lista de enfermedades y fármacos asociados a hipovitaminosis D se fue incrementando en las últimas décadas:

- 1) Osteoporosis
- 2) Síndromes de malabsorción: enfermedad celíaca, enfermedad inflamatoria intestinal, enfermedad de Crohn, cirugía bariátrica, enteritis posradiación⁽⁴²⁾
- 3) Enfermedad renal crónica^(53,54)
- 4) Insuficiencia hepática
- 5) Hiperparatiroidismo
- 6) Fármacos: anticonvulsivantes, glucocorticoides, ketoconazol, colestiramina, algunos tratamientos del SIDA
- 7) Adultos mayores con historia personal de caídas o de fracturas no traumáticas
- 8) Obesidad (definida por IMC > 30 kg/m²)
- 9) Enfermedades granulomatosas, linfomas
- 10) Enfermedades neurológicas crónicas: parkinsonismos, esclerosis múltiple, etc.
- 11) Cáncer
- 12) Trasplantados

Diagnóstico de déficit de Vitamina D

- Se recomienda screening para investigar déficit de Vit D para los individuos en riesgo.

TABLE 2. Indications for 25(OH)D measurement
(candidates for screening)

Rickets	
Osteomalacia	
Osteoporosis	
Chronic kidney disease	
Hepatic failure	
Malabsorption syndromes	
Cystic fibrosis	
Inflammatory bowel disease	
Crohn's disease	
Bariatric surgery	
Radiation enteritis	
Hyperparathyroidism	
Medications	
Antiseizure medications	←
Glucocorticoids	←
AIDS medications	
Antifungals, e.g. ketoconazole	
Cholestyramine	
African-American and Hispanic children and adults	
Pregnant and lactating women	←
Older adults with history of falls	
Older adults with history of nontraumatic fractures	
Obese children and adults (BMI > 30 kg/m ²)	←
Granuloma-forming disorders	
Sarcoidosis	
Tuberculosis	
Histoplasmosis	
Coccidiomycosis	
Berylliosis	
Some lymphomas	

Para
Endocrine
Society y
FASEN
(no para
IOM!)

Nivel de 25OHD en sujetos suplementados y no suplementados y su relación con edad, IMC y estación del año.

XXII Congreso Virtual de SAEM 2021 – TOR 145 – 12 de octubre de 2021

Dr José L Mansur, Centro de Endocrinología y Osteoporosis La Plata
joseluismansur@yahoo.com.ar

25OHD IN NOT SUPPLEMENTED WOMEN: RELATION WITH AGE, BMI AND SEASONS

Poster 852- IOF ESCEO 2023-

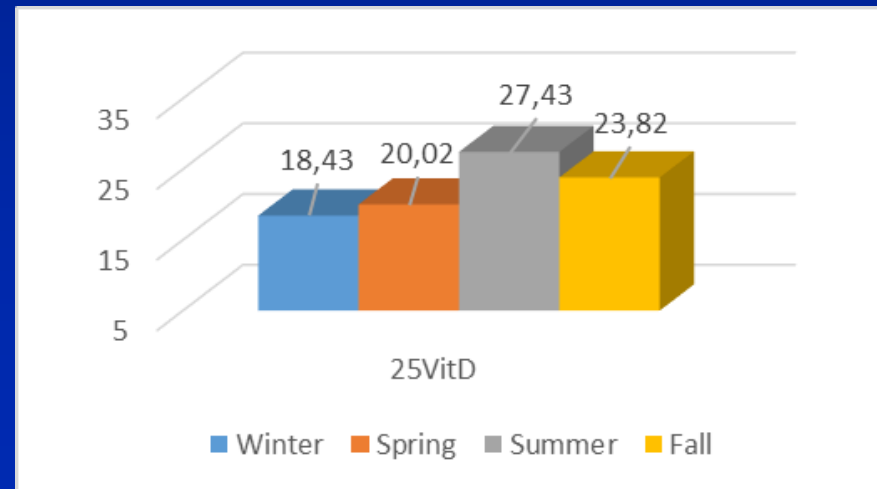
Dr Jose L Mansur, Argentina (joseluismanur@yahoo.com.ar)

421 sujetos.

Edad: < 50, 50-65 y > 65 años: sin diferencia

IMC: > 30 menor que < 30.

Estación del año



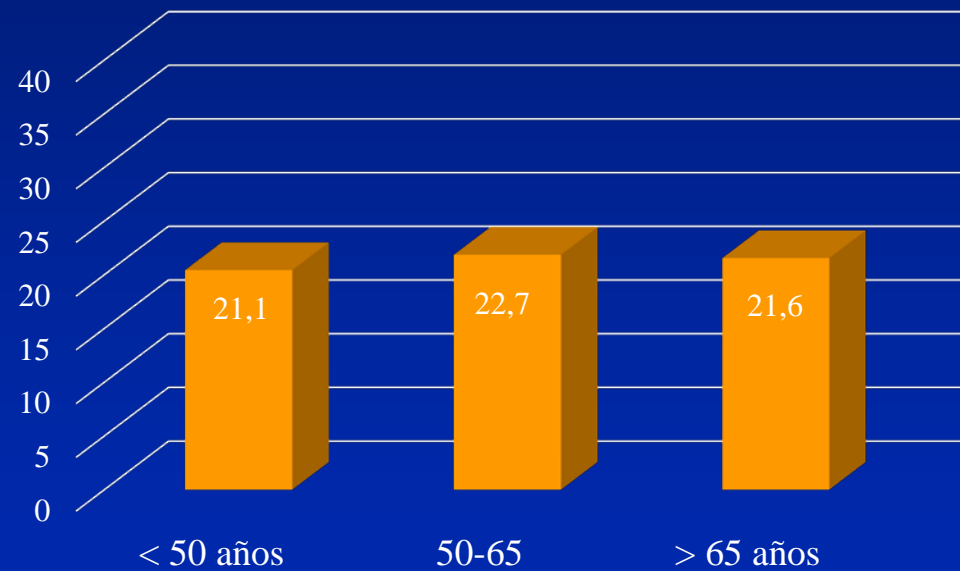
NO SUPLEMENTADOS

25OHD IN NOT SUPPLEMENTED WOMEN IS LOWER IN WINTER AND OBESITY

Congreso 2023 IOF ESCEO -

Dr Jose L Mansur, Argentina

25OHD según edad

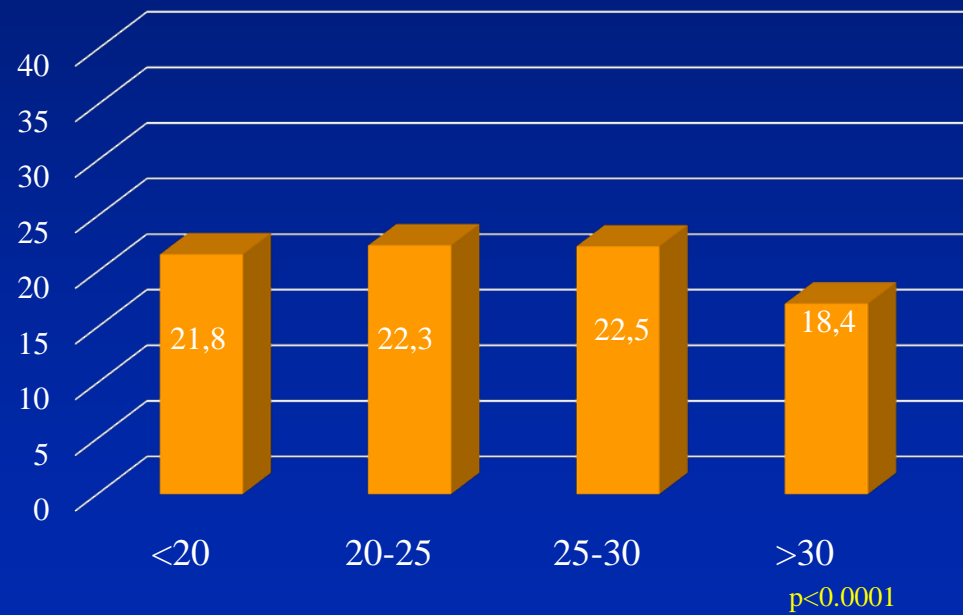


25OHD IN NOT SUPPLEMENTED WOMEN IS LOWER IN WINTER AND OBESITY

Congreso 2023 IOF ESCEO -

Dr Jose L Mansur, Argentina

25OHD según Índice de masa corporal

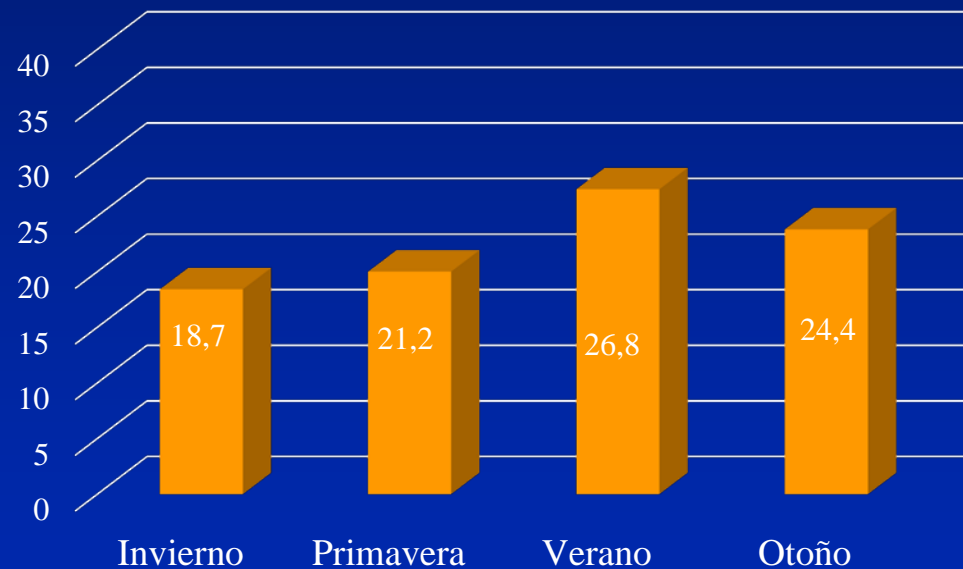


25OHD IN NOT SUPPLEMENTED WOMEN IS LOWER IN WINTER AND OBESITY

Congreso 2023 IOF ESCEO -

Dr Jose L Mansur, Argentina

25OHD según Estación del año

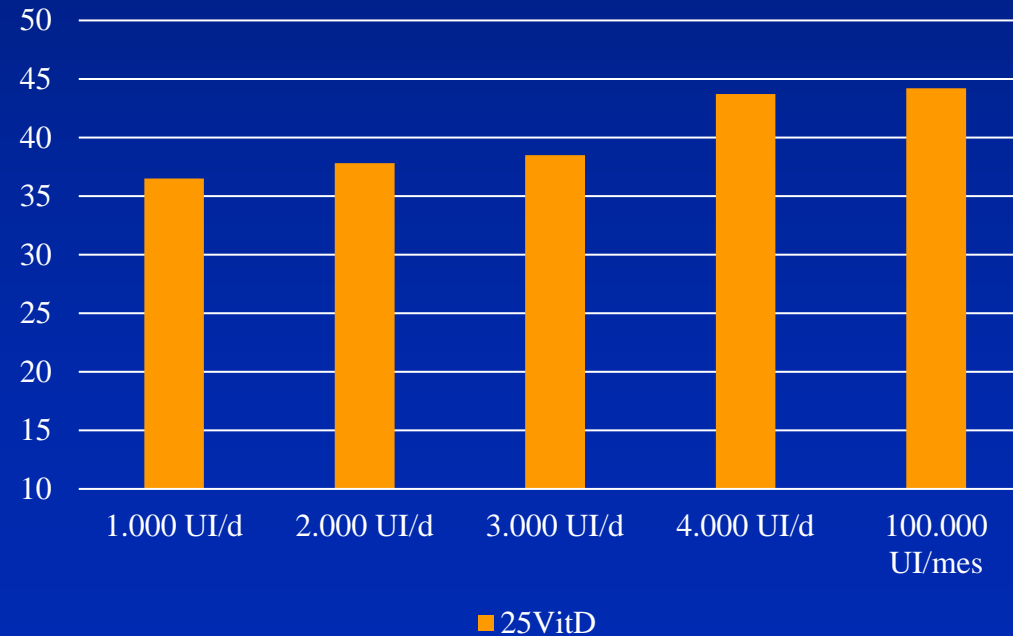


SUPLEMENTADOS

Promedios en Suplementados (pacientes distintos)

25OHD (UI)	100.000 c/1 mes	100.000 c/2 m	100.000 c/3 m	1.000/d	2.000/d	3.000/d	4.000/d
ng/ml	44,2 +/-10	36,0 +/-11	38,1 +/-8	36,5 +/-7	37,9 +/-8	38,5 +/-9,6	43,7+/-8
n:	195	45	47	11	48	18	26

25VitD en suplementados



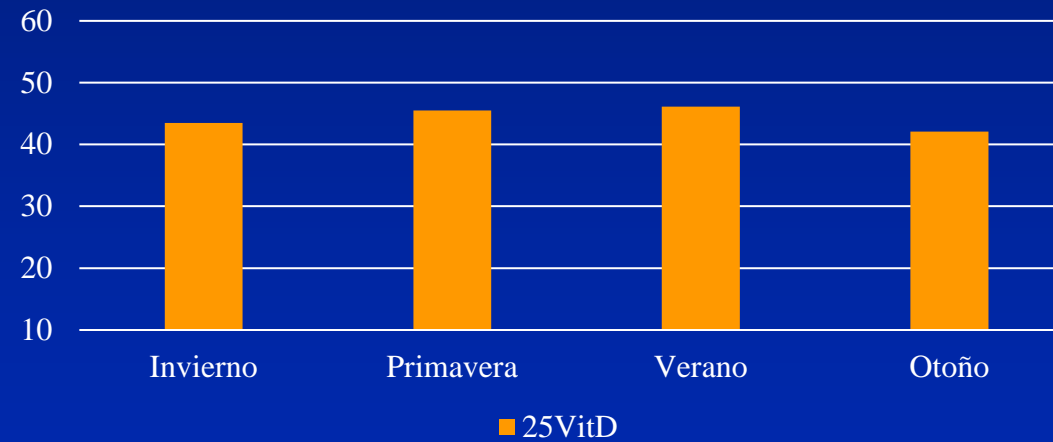
Dr José L Mansur,
datos propios ,
febrero/2023

25OHD IN WOMEN WITH SUPPLEMENTATION OF 100.000 IU/MONTH IS RELATED WITH BODY WEIGHT.

Congreso 2023 IOF ESCEO -

Dr Jose L Mansur, Argentina

25VitD en suplementados con 100.000 UI/mes según estación del año.

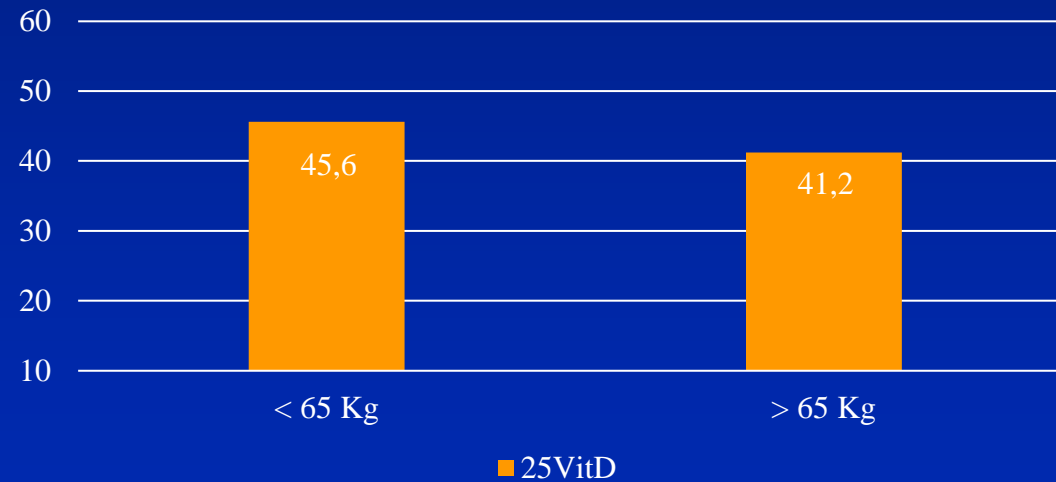


25OHD IN WOMEN WITH SUPPLEMENTATION OF 100.000 IU/MONTH IS RELATED WITH BODY WEIGHT.

Congreso 2023 IOF ESCEO -

Dr Jose L Mansur, Argentina

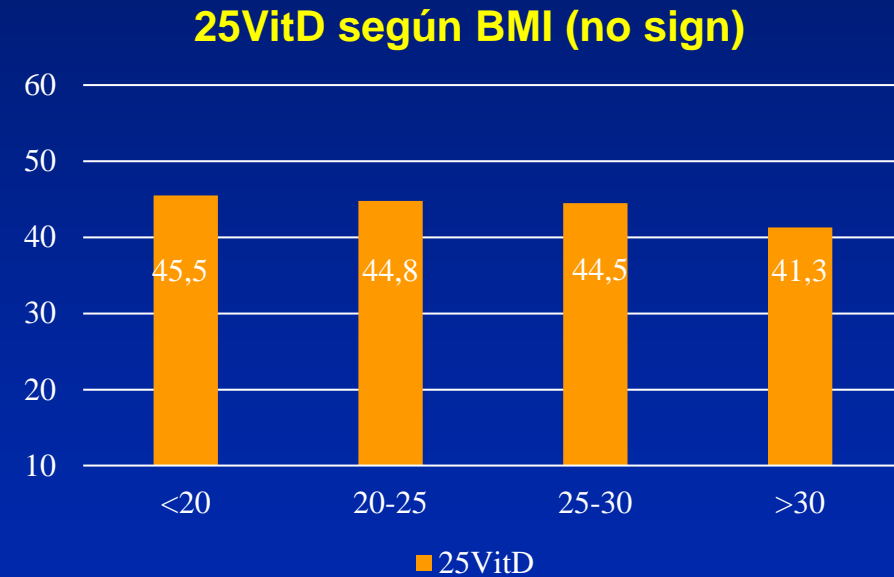
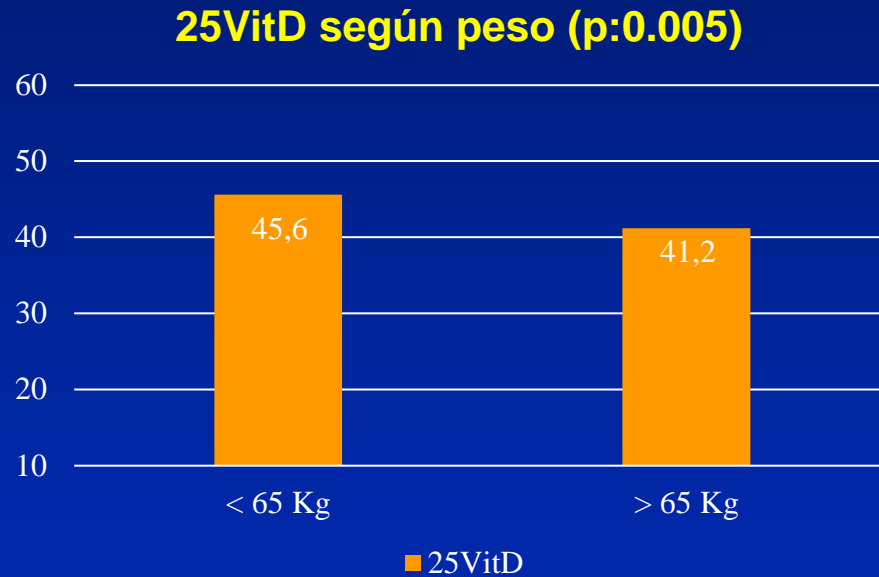
25VitD en suplementados con 100.000 UI/mes según peso corporal (p:0.005)



25OHD IN WOMEN WITH SUPPLEMENTATION OF 100.000 IU/MONTH IS RELATED WITH BODY WEIGHT.

Congreso 2023 IOF ESCEO -

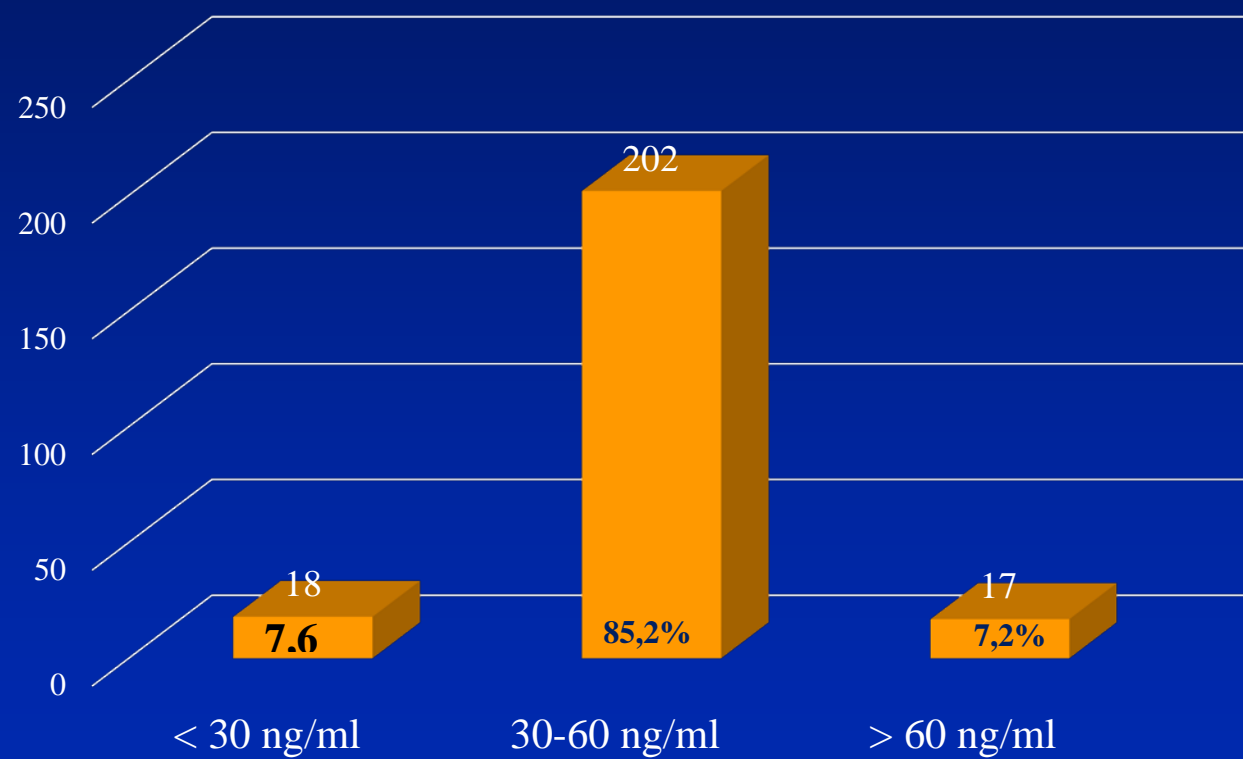
Dr Jose L Mansur, Argentina



El nivel de 25VitD alcanzado con la suplementación se correlaciona con el peso corporal pero no con el BMI...

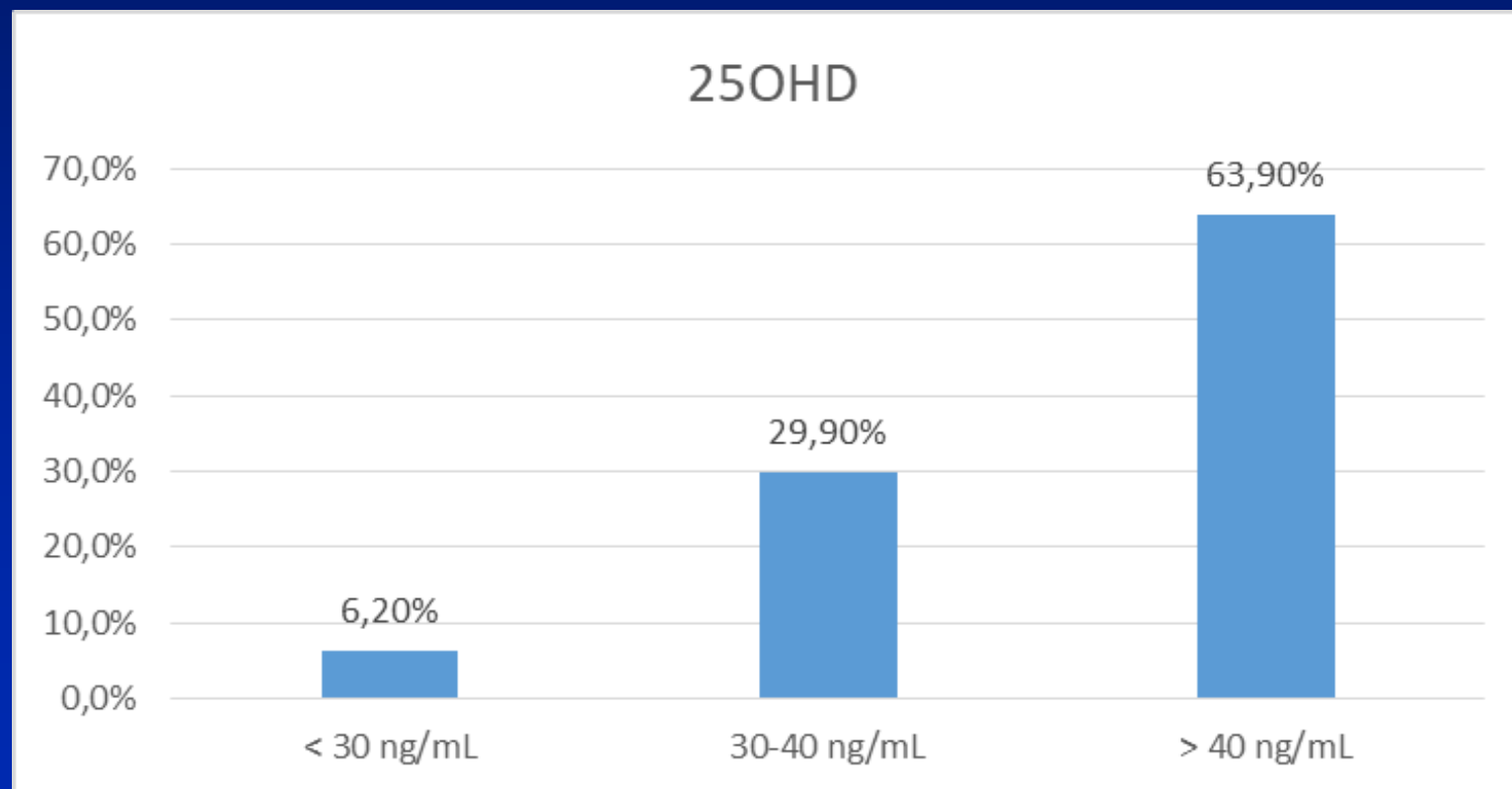
Suplementados con 100.000 UI/mes por más de 3 meses

Rango: 24,3 – 89 ng/ml



Suplementados con 100.000 UI/mes por más de 3 meses

Rango: 24,3 – 89 ng/ml



En síntesis, primero se descubrió asociación importante entre déficit de Vitamina D y enfermedades, después que las personas sanas con niveles muy bajos desarrollaban más patologías con los años que los que tenían niveles más altos, y ahora en estudios de suplementación bien diseñados (muchas dosis, mucho tiempo, en sujetos con déficit) parece empezarse a demostrar prevención de patologías.

Pero también parece probable que para algunos efectos y patologías la suplementación sirva sólo si se tiene un nivel bajo (menor de 10, 12 o 20?), pero para otros (mejoría de la inmunidad, prevención de paso de prediabetes a diabetes, ¿cáncer?) pueda haber efecto benéfico aún partiendo de valores “normales” si se llega a otros mayores de 40 ng/ml.

The health effects of vitamin D supplementation: evidence from human studies

Roger Bouillon¹, Despoina Manousaki², Cliff Rosen³, Katerina Trajanoska⁴, Fernando Rivadeneira⁵ and J. Brent Richards^{6,7}

Table 1 | Overview of the large vitamin D supplementation clinical trials 2017–2020

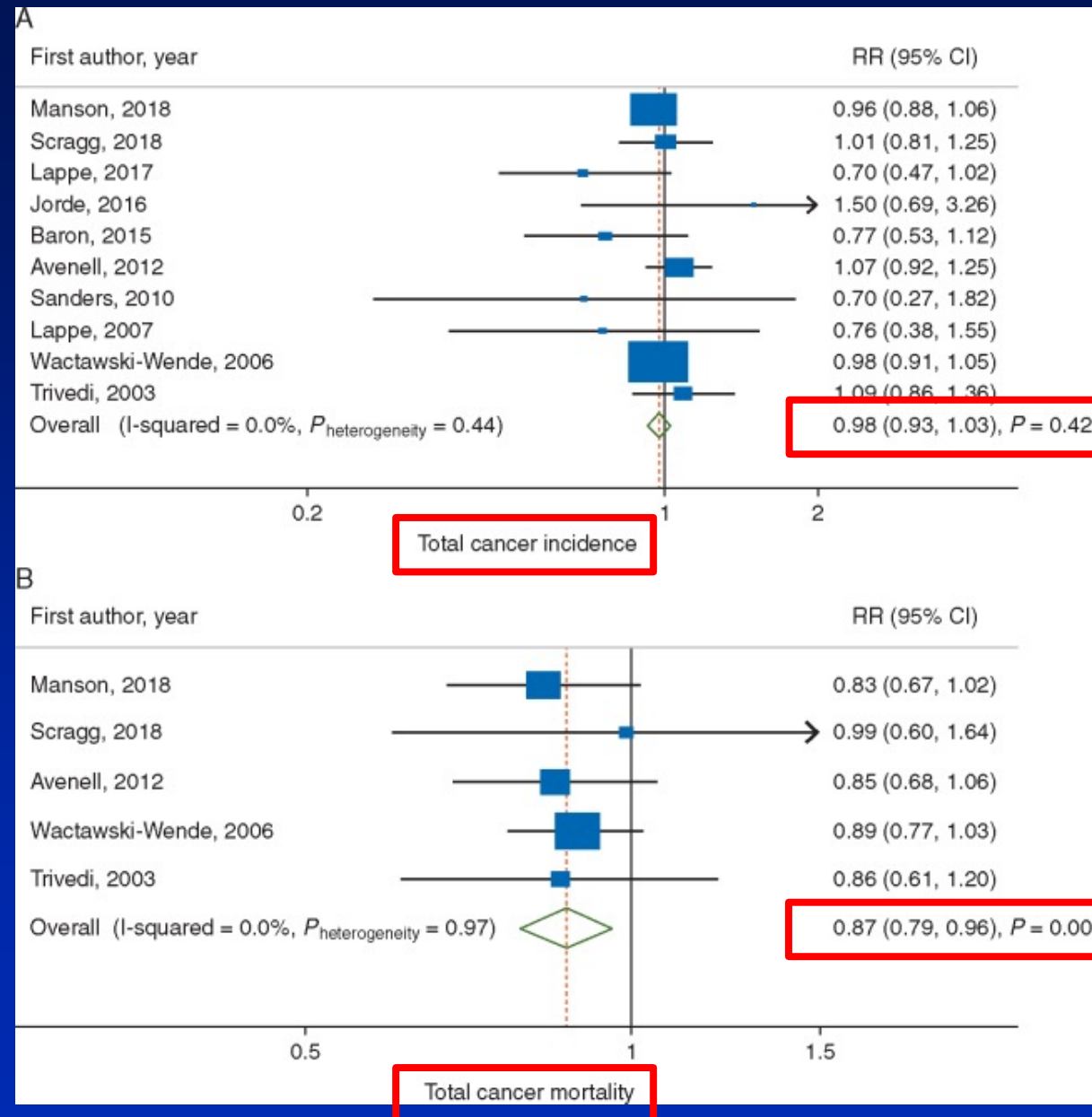
Study	Country	Number of patients	Age (years, mean \pm SD)	Ethnicity ^a (% white ethnicity)	Serum 25OHD (ng/ml)		Duration of follow-up (years)	Intervention (vitamin D vs placebo)	Primary outcome(s)
					Baseline	Final ^b			
VITAL ^c	USA	25,874	67 \pm 7	71	30.8 \pm 10	42 \pm 10	5.3	2,000 IU per day	Cancer and cardiovascular disease
ViDA	New Zealand	5,110	66 \pm 8	83	26.5 \pm 9 ^d	54 \pm 16	3.3	One dose of 200,000 IU and 100,000 IU per month	Cardiovascular events and mortality
D2d	USA	2,423	60 \pm 10	67	28.0 \pm 10.2	54 \pm 15	2.5	4,000 IU per day	T2DM
DO-HEALTH	Europe	2,157	74.9 \pm 4.4	NM	22.4 \pm 8.4	37.6 \pm 11.3	3	2,000 IU per day ^e	Six health outcomes ^f
Calgary	Canada	373	62 \pm 4	94	31 \pm 8	80 \pm 16 ^g	3	400, 4,000 or 10,000 IU per day	BMD

Suplementación con Vit D y cáncer.

Incidencia de cáncer en estudio Vital:

En el subgrupo de BMI < 25 (n:584): 0.76
(0.63-0.90)

Meta análisis de Suplementación y cáncer



Vitamina D y A.R.

Meta-análisis

Estudios sobre suplementación.

Vitamin D supplementation and disease activity in patients with immune-mediated rheumatic diseases

A systematic review and meta-analysis

André Silva Franco, MD^a, Thiago Quadrante Freitas^a, Wanderley M. Bernardo, MD, PhD^b, Rosa Maria R. Pereira, MD, PhD^{a,*}

9 estudios: AR 5 – LES 3 – Esclerosis sistémica 1

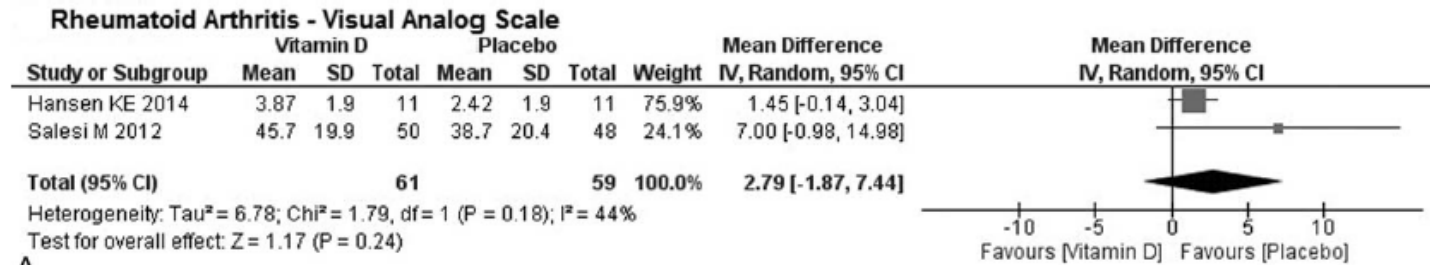
- AR: la recurrencia decreció, pero no significativo, ni actividad de la enfermedad.
- LES: la positividad de Ac anti DNA disminuyó

9 estudios: AR 5 – LES 3 – Esclerosis sistémica 1

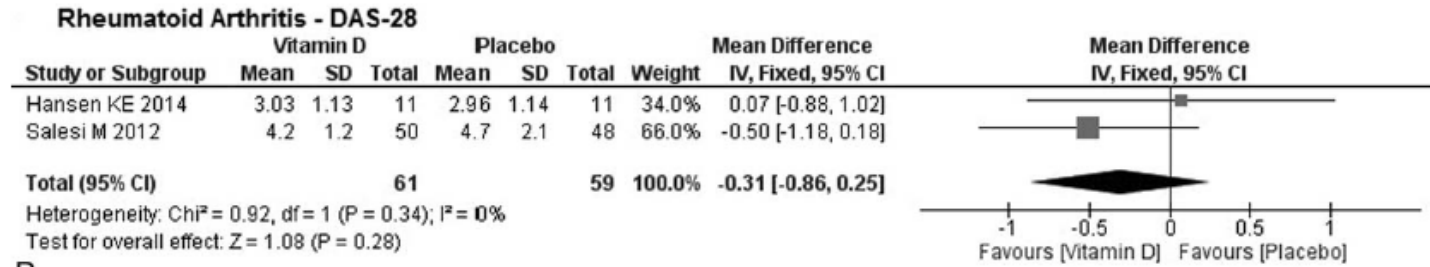
Table 2

Study characteristics of the 9 studies included in the systematic review.

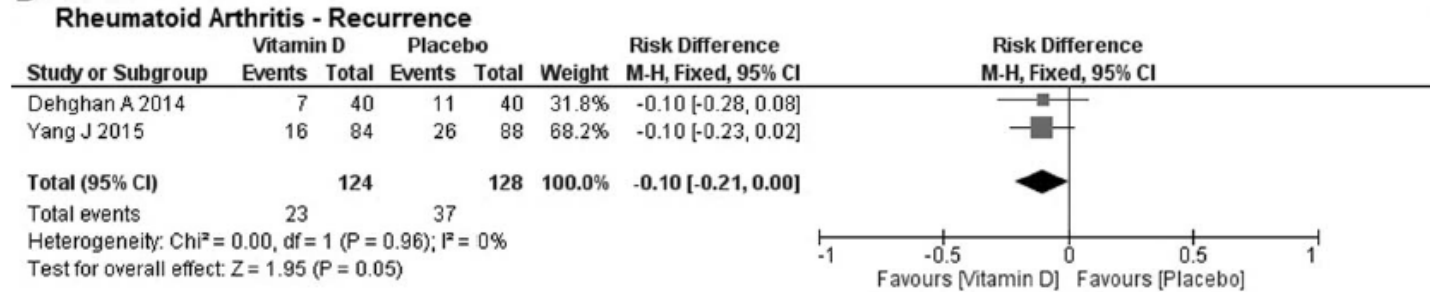
Disease	Study	Population *	Intervention		Comparison		Outcome	Follow-up (mo)
			Type	N	Type	N		
RA	Dehghan et al ^[38]	80	Cholecalciferol 50,000 IU/wk	40	Placebo	40	Recurrence (DAS-28); dose reduction of drugs	6
	Gopinath and Danda et al ^[39]	204 identified → 121 randomized → 110 completed	Calcitriol 500 IU + 1000mg CaCO3/day	59 → 55	1000 mg CaCO3 per day	62 → 55	VAS	3
	Hansen et al ^[40]	711 contacted → 98 eligible → 22 randomized	Ergocalciferol 50,000 IU 3 times/wk for 4 weeks then 50,000 IU twice monthly for 11 months	11	placebo	11	DAS-28, VAS	12
	Salesi and Farajzadegan ^[41]	117 eligible → 98 completed treatment	Cholecalciferol 50,000 IU/wk	50	Placebo	48	DAS-28, VAS	3
	Yang et al ^[42]	377 eligible → 340 completed treatment and follow-up	alfacalcidol 0.25 mcg twice a day	93 → 84	No vitamin D (normal vitamin D levels)	185 → 168	Recurrence (DAS-28 > 3.1)	24
SLE	Abou-Raya et al ^[43]	325 screened → 267 eligible → 236 completed treatment + 175 controls	Cholecalciferol 2000 IU/day	178 → 158	no vitamin D (control) Placebo	99 → 88 89 → 78	Anti-dsDNA, C4, SLEDAI reduction	12
	Aranow et al ^[44]	127 screened → 57 randomized → 54 modified intention to treat analysis	Cholecalciferol 2000 IU/day	17 → 10	Placebo	19 → 9	Anti-dsDNA	3
	Lima et al ^[45]	45 selected → 40 analysed after losses	Cholecalciferol 4000 IU/day Cholecalciferol 50,000 IU/wk	18 → 12 22 → 20	Placebo	23 → 20	SLEDAI, ECLAM, K-FSS, anti-dsDNA	6
SSc	Hulshof et al ^[46]	7 selected → 6 completed study	Calcitriol 0.75 mcg/day for 6 months plus 1.25 mcg/day for 3 months	3 → 2	Placebo	4	Skin score	15



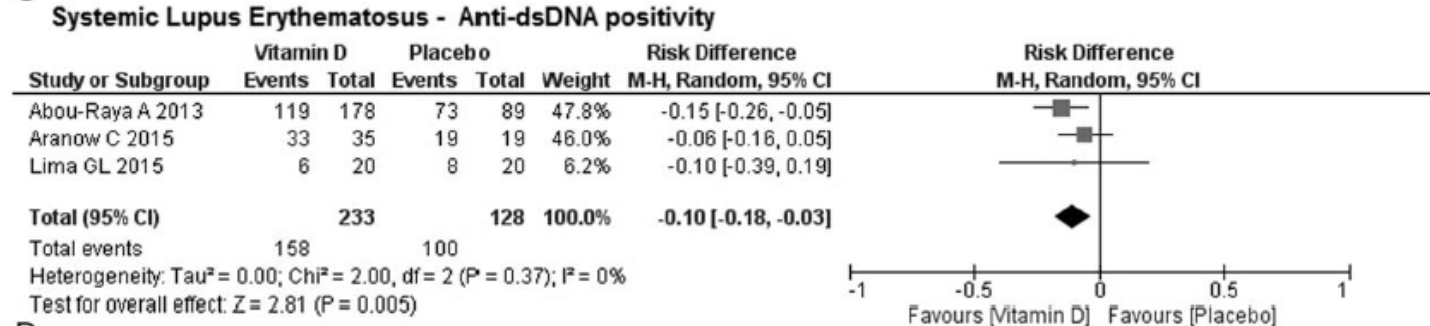
A



B



C



D

Figure 2. Mean difference of (A) VAS reduction and (B) DAS-28 reduction; and (C) risk difference of recurrence between studies on rheumatoid arthritis. No statistical significance was obtained. (D) Risk difference of anti-dsDNA positivity between studies on Systemic Lupus Erythematosus. Statistical significance was obtained (P = .005). DAS-28 = Disease Activity Score for Rheumatoid Arthritis, VAS = Visual Analog Scale.

A randomised, double-blind, placebo-controlled study assessing the efficacy of high doses of vitamin D on functional disability in patients with rheumatoid arthritis

Pacientes con AR sin remisión (DAS28 >2.6) con 25OHD <30ng/ml recibieron Colecalciferol 100,000 UI o placebo.

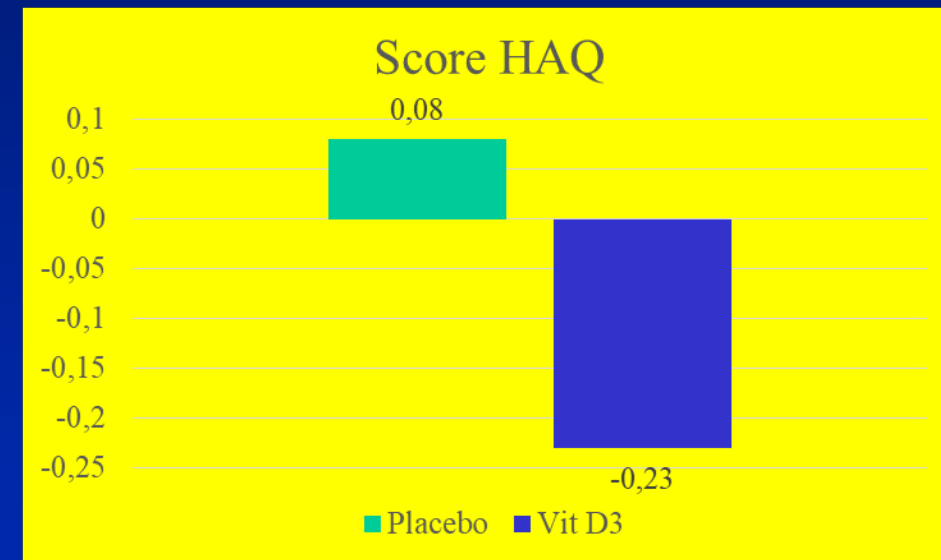
Resultados: 59 pacientes, 83.1% mujeres, edad 59.8±10.9 con AR desde hace 17.0±9.7 años.

29 con Vit D y 30 placebo

A 6 meses score HAQ:

Placebo: +0.08±0.25,
vs Vit D: -0.03±0.23 (p=0.11).

Después de ajuste por edad, sexo, est de año, y Vit D basal, la diferencia fue (p=0.046).

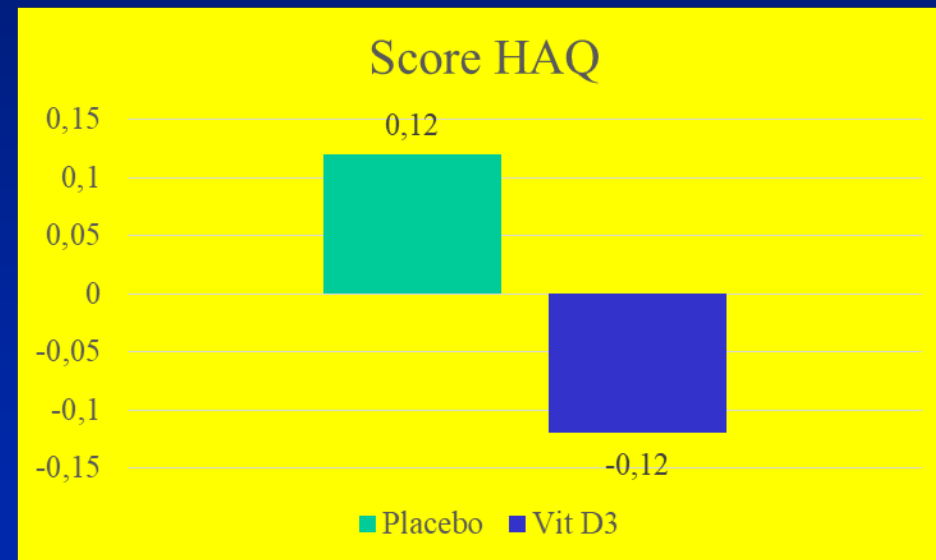


Conclusion

Esta dosis de Vit D resultó en una mejoría significativa en discapacidad funcional a 6 meses, que sin embargo clínicamente no fue relevante.

A randomised, double-blind, placebo-controlled study assessing the efficacy of high doses of vitamin D on functional disability in patients with rheumatoid arthritis

En el subgrupo de pacientes con 25OHD basal $<20\text{ng/mL}$, HAQ disminuyó -0.12 con Vit D y aumentó 0.12 con placebo. ($p=0.03$).



Vitamina D y LES

Meta-análisis

Estudios sobre suplementación.

Vitamina D y LES



Efficacy and Safety of Vitamin D Supplementation in Patients With Systemic Lupus Erythematosus: A Meta-analysis of Randomized Controlled Trials

Ronghao Zheng, MD^{1,2}, Alex Gonzalez, BS^{2,3}, Jing Yue, MD⁴,
Xiaolin Wu, MD¹, Ming Qiu, BS¹, Lin Gui, MD¹, Songbai Zhu, MD¹ and
Li Huang, MD¹

¹Department of Nephrology, Rheumatology, and Immunology, Maternal and Child
Health Hospital of Hubei Province, Wuhan, People's Republic of China;

5 estudios - Suplementar Vit D mejoró fatiga,
pero no Ac DNA ni actividad de la enfermedad

Vitamina D y LES

Table 1. General characteristic of included studies.

Studies	Nation/ethnicity	Age	Population	Initial condition	Study design	Intervention		Comparison		Outcomes	Follow up (months)
						Type	n	Type	n		
Abou-Raya A 2013	Egypt/no mention	38.8 ± 5.7 (IG) 38.9 ± 3.5 (PG)	325 identified, 267 randomized, 236 completed	SLEDAI ≥ 1 and 25(OH)D < 30 ng/mL	Randomized, double-blind, and placebo-controlled	2000U cholecalciferol/day	178	Identical placebo	89	Serum 25(OH)D levels, SLEDAI, anti-dsDNA, and pro-inflammatory cytokines	12
Karimzadeh H 2017	Iran/no mention	33.78 ± 6.2 (IG) 35.69 ± 6.8 (PG)	97 identified, 90 randomized, 90 completed	25(OH)D < 30 ng/mL	Randomized, double-blind, and placebo-controlled	Vitamin D ₃ 50000 unit/ weekly for 12 weeks and then 50000 unit/monthly for 6 months	45	Identical placebo	45	Serum 25(OH)D levels, and SLEDAI	9
Arnou C 2015	USA /African American, Hispanic and other	38.3 ± 12.68 (IG1) 36.5 ± 10.90 (IG2) 38.7 ± 12.27 (PG)	125 identified, 57 randomized, 54 mITT, 31 per-protocol	SLEDAI ≤ 4 and 25 (OH)D < 20 ng/mL	Multicenter, randomized, double-blind, and placebo-controlled	Vitamin D ₃ 2000U daily (IG1) and vitamin D ₃ 4000U daily (IG2)	17 (IG1) 18 (IG2)	Identical placebo	19	IFN signature, serum 25(OH)D levels, SLEDAI, and anti-dsDNA	3
Lima GL 2016	Brazil/Caucasian and Non-Caucasian	18.5 ± 3.5 (IG) 19.3 ± 3.3 (PG)	60 identified, 45 randomized, 40 completed	SLEDAI < 12 and 95% patients with 25(OH)D < 30 ng/ml	Randomized, double-blind, and placebo-controlled	50000U cholecalciferol/ week	20	Identical placebo	20	Serum 25(OH)D levels, SLEDAI, anti-dsDNA, and FSS	6
RifaTA 2016	Indonesian/no mention	28.25 ± 6.97 (IG) 27.26 ± 6.76 (PG)	39 randomized, 39 completed	SLEDAI ≥ 5 and vitamin D deficiency	Randomized, open and placebo-controlled	Vitamin D ₃ cholecalciferol 1200U/day or 30mg/day	20	Placebo	19	Serum 25(OH)D levels, SLEDAI, and FSS	3

Abbreviations: anti-dsDNA, anti-double-stranded DNA antibodies; FSS, Fatigue Severity Scale; IG, intervention group; IFN, interferon; mITT, modified intent-to-treat; PG, placebo group; SLEDAI, Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index; 25(OH)D, 25-hydroxyvitamin D.

Vitamina D y LES

REV BRAS REUMATOL. 2017;57(5):466-471



REVISTA BRASILEIRA DE REUMATOLOGIA

www.reumatologia.com.br



Review article

Effect of vitamin D supplementation on patients with systemic lupus erythematosus: a systematic review



Joyce Ramalho Sousa^a, Érica Patrícia Cunha Rosa^a,
Ivone Freires de Oliveira Costa Nunes^{b,*}, Cecilia Maria Resende Gonçalves de Carvalho^b

^a Faculdade Santo Agostinho (FSA), Teresina, PI, Brazil

- En tres de los cuatro estudios hubo mejoría.

- Variables estudiadas fueron: cambios en citoquinas proinflamatorias y marcadores homeostáticos, expresión del gen IFN, calciuria, PTH, creatinina, función endotelial, fatiga, actividad de la enfermedad y nivel de Vit D

Table 3 – Summary of the included studies regarding the effect of vitamin D supplementation on SLE.

Authors/year/country	Sample	Assessed variables	Intervention	Outcomes
Abou-Raya et al. ⁸ 2013 Egypt	n = 267	<ul style="list-style-type: none"> • Levels of 25(OH)D. • Changes in pro-inflammatory cytokines and hemostatic markers. • Improvement in disease activity before and after supplementation. 	<ul style="list-style-type: none"> • Randomization: 2:1 (2000 IU/day of oral cholecalciferol or placebo). • Duration: 12 months. 	<ul style="list-style-type: none"> • Improvement in inflammatory and hemostatic markers, and disease activity in the treatment group when compared to the placebo group ($p < 0.05$).
Aranow et al. ⁹ 2015 United States	n = 57	<ul style="list-style-type: none"> • Gene expression (IFNα). • Levels of 25(OH)D, urinary calcium, and parathyroid hormone (PTH) measured at the beginning and end of the study. • Creatinine levels at the start, at 6 and 12 weeks. 	<ul style="list-style-type: none"> • Randomization: 1:1:1. • Placebo, 2000 IU (low dose), or 4000 IU (high dose) of vitamin D3 by oral administration. • Duration: 12 weeks 	<ul style="list-style-type: none"> • Increased mean levels of 25(OH)D throughout time. • Placebo: Levels of 25(OH)D remained stable. • Supplementation with vitamin D3-4000 IU/day did not decrease gene expression of IFNα.
Kamen; Oate. ¹⁰ 2015 United States	n = 16	<ul style="list-style-type: none"> • Levels of 25(OH)D. • Endothelial function: flow-mediated dilation (FMD) before and after vitamin D3 supplementation. 	<ul style="list-style-type: none"> • Randomization: 1:1. • (Control: 400 IU of vitamin D3/day; Treatment: 5000 IU/day). • Duration: 16 weeks. 	<ul style="list-style-type: none"> • Tendency of increases in FMD in individuals treated with 5000 IU/day compared to controls ($p < 0.05$). • Those who had increased FMD had greater changes in 25(OH)D levels.
Lima et al. ¹¹ 2016 Brazil	n = 40	<ul style="list-style-type: none"> • Levels of 25(OH) D. • Disease activity. • Fatigue. 	<ul style="list-style-type: none"> • Randomization: 1:1 (50,000 IU/week of oral cholecalciferol and placebo). • Duration: 24 weeks. 	<ul style="list-style-type: none"> • Decreased disease activity. • Improved fatigue.

Buena dosis

El que no tuvo respuesta fue de 12 semanas

En conclusión, no sabemos...

¿Podremos tener esperanzas de que altas dosis de Vitamina D, o mejor dicho, mantener un nivel en sangre mayor de 40 ng/ml “todo el año” podrá ayudar a prevenir o a que sean más leves una serie de enfermedades (crónicas y autoinmunes)?

¿O es sólo una ilusión destinada a caerse?

Apuesto a la primer opción (acepto apuestas).



Gracias por su atención!

