

ACCIONS METABÒLIQUES DE LA VITAMINA D MOLT MÉS ENLLÀ DEL QUE PODÍEM IMAGINAR FA UNS ANYS

ANTONI RABASSA¹ I JORDI SALAS-SALVADÓ^{1,2,3}

¹ Unitat de Nutrició i Dietètica, Hospital Universitari Sant Joan de Reus, IISPV, Universitat Rovira i Virgili

² Unitat de Nutrició Humana, Facultat de Medicina i Ciències de la Salut, IISPV, Universitat Rovira i Virgili

³ CIBERobn Fisiopatologia de la Obesitat i Nutrició, Institut de la Salut Carles III

Adreça per a la correspondència. Jordi Salas-Salvadó. Unitat de Nutrició Humana, Facultat de Medicina i Ciències de la Salut, Universitat Rovira i Virgili. C. de Sant Llorenç, 21. 43201 Reus. Tel.: 977 759 313. Adreça electrònica: jordi.salas@urv.cat.

RESUM

La vitamina D és una peça clau en la regulació de l'homeòstasi mineral, protegeix la integritat de l'os i modula el creixement, i la seva deficiència és un problema de salut pública avui dia. Fora de l'os la vitamina D també ha estat associada amb efectes metabòlics, i s'han publicat en els últims anys múltiples estudis que demostren la relació de nivells baixos de vitamina D i obesitat. La concentració de vitamina D està associada a adipositat, però diversos estudis suggereixen que la deficiència de vitamina D pot ser un factor independent relacionat amb la patogènesi de comorbiditats associades a l'obesitat. En aquest article volem revisar la fisiopatologia de la deficiència de la vitamina D amb la seva associació amb l'obesitat i el paper que en representa el dèficit en les comorbiditats relacionades amb l'obesitat.

Paraules clau: vitamina D, obesitat, PTH, síndrome metabòlica.

METABOLIC ACTIONS OF THE VITAMIN D MUCH MORE THAT COULD BE TO IMAGINE A FEW YEARS AGO

SUMMARY

The vitamin D is key in the regulation of the mineral homeostasis, protecting the integrity of the bone and modulating its growth. Its deficiency is currently a public health problem. Out of the bone the vitamin D has been associated with metabolic effects. Recent

studies have demonstrated the relation between low levels of vitamin D and obesity. The concentration of vitamin D is associated with adiposity, but several studies suggest that the deficiency of vitamin D can be an independent factor related to the pathogenesis of comorbidities associated with the obesity. In this article, the pathophysiology of vitamin D deficiency and its association with obesity and comorbidities related with obesity are reviewed.

Key words: vitamin D, obesity, PTH, metabolic syndrome.

INTRODUCCIÓ

L'obesitat és una malaltia multifactorial i crònica, de gran transcendència socio-sanitària i econòmica, que representa un problema de salut pública. Segons dades de la darrera Enquesta de Salut a Catalunya la meitat dels catalans de 18 a 74 anys té excés de pes (el 36,6 % sobrepès i un 13,9 % obesitat). El sobrepès i l'obesitat s'associen amb un augment de la morbimortalitat. Aquest increment està relacionat amb el grau d'obesitat, i es detecta en aquests individus un augment del risc de patir diferents malalties, com ara alteracions en el metabolisme dels hidrats de carboni, hipertensió arterial, malaltia coronària, insuficiència venosa, síndrome de l'ovari poliquístic, artrosi, síndrome d'apnea de la son, litiasi biliar, esteatosi hepàtica, augment de prevalença de determinats tipus de neoplàsies, etc.

La vitamina D és una peça clau en la regulació de l'homeòstasi mineral, ja que protegeix la integritat de l'os i en modula el creixement, a més d'estar implicada en la diferenciació cel·lular en una àmplia varietat de teixits. La seva deficiència podria ser també considerada un problema de salut pública (Mithal *et al.*, 2009).

La deficiència de vitamina D va ser descoberta com a causa de fractures en individus amb baixa exposició a radiacions ultraviolades i que seguien dietes amb contingut pobre de vitamina D. Aquesta malaltia és encara endèmica a escala mundial i afecta grans àrees geogràfiques del món

(Prentice, 2008). Està àmpliament demostrat que la suplementació de vitamina D i calci disminueix el risc de fractures degudes a osteoporosi.

Però, fora de l'os, quin paper té la vitamina D? El receptor de la vitamina D està expressat en diferents teixits i òrgans i aproximadament el 3 % del genoma humà està sota control de la 1,25-dihidroxivitamina D (Holick *et al.*, 2007). Això fa pensar que la vitamina D podria tenir efectes importants fora del teixit ossi, i modula altres funcions metabòliques de l'organisme.

En els últims anys s'han publicat múltiples estudis que demostren la relació entre obesitat i nivells baixos de vitamina D (Goldner *et al.*, 2008; Rodriguez-Rodriguez *et al.*, 2009; Stein *et al.*, 2009). La concentració de vitamina D està associada a adipositat, però diversos estudis suggereixen que la deficiència de vitamina D pot ser un factor independent relacionat amb la patogènesi de comorbiditats associades a l'obesitat (revisat per Muldowney i Kiely, 2011).

En aquest article volem revisar la fisiopatologia de la deficiència de la vitamina D amb la seva associació amb l'obesitat i el paper que en representa el dèficit en les comorbiditats relacionades amb l'obesitat.

FISIOPATOLOGIA DE LA VITAMINA D I L'HORMONA PARATIROIDAL

El calci s'absorbeix fonamentalment al

duodè i el jejú. La capacitat d'absorció està condicionada per la biodisponibilitat del calci present en la dieta i per la quantitat mateixa de calci ingerit. Aquest es troba principalment en làctics i derivats, i també en vegetals, on l'àcid fític i els oxalats es fixen al calci, i en disminueixen la disponibilitat (Marsh *et al.*, 1999). En circumstàncies normals s'absorbeix un 30 % del calci present en la dieta. Les dietes baixes en calci, el dèficit de vitamina D i malalties que afectin el duodè i jejú són les causes més freqüents de dèficit d'absorció de calci.

La síntesi de vitamina D activa s'inicia amb la radiació ultraviolada sobre la pell, i produeix previtamina D₃, que és convertida a vitamina D₃ (colecalfiferol). Aquesta vitamina D₃ i part de l'absorbida de la dieta són hidroxilades en la posició 25 al fetge per formar 25-hidroxi-D₃ o calcidiol, que és la forma principal de vitamina D circulant. El calcidiol és hidroxilat per un enzim renal, estimulat per l'hormona paratiroidal (PTH), la hipocalcèmia i la hipofosfatèmia, i forma la 1 α ,25-dihidroxivitamina D (calcitriol), que és la forma més activa de la vitamina D, encara que amb uns nivells plasmàtics molt menors respecte al calcidiol (vegeu la figura 1).

En el metabolisme de la vitamina D, la PTH té un paper important. La PTH és un polipèptid sintetitzat per les glàndules paratiroides. Dintre de les seves funcions destaca l'estímul per facilitar l'absorció de calci, fosfat i vitamina D al budell, augmentar la resorció de calci de l'os mitjançant l'estímul dels osteoclasts, reduir l'excreció de calci a escala renal, així com induir la formació de calcitriol als ronyons.

El calcitriol actua en els mateixos teixits que la PTH, però amb mecanismes d'acció diferents. Al budell el calcitriol estimula la síntesi de proteïna fixadora de calci, i també estimula l'absorció de calci i fosfat (Reichel *et al.*, 1989; Norman *et al.*, 1982). En augmen-

tar les concentracions sèriques de calci i fosfat, el calcitriol promou el depòsit d'hidroxiapatita a l'os i de manera paradoxal també mobilitza calci de l'os ja format. El calcitriol inhibeix la síntesi de pre-pro-PTH. Hi ha receptors de calcitriol en nombrosos teixits a més de l'os, ronyó i budell, i se'n troben en glàndules paratiroides, illots pancreàtics, glàndula mamària, fibroblasts i altres teixits que no es coneixen com a diana del calcitriol (DeLuca *et al.*, 1990).

El calcidiol té una vida mitjana llarga i nivells estables en el plasma, amb un rang normal de 38 a 125 nmol/l, per la qual cosa la determinació és d'utilitat clínica major. La principal aplicació de la determinació dels nivells de calcidiol és la valoració del metabolisme de la vitamina D: els valors baixos reflecteixen deficiència de vitamina D o malaltia hepàtica severa, però també es poden trobar en la gestació, l'hipertiroidisme i durant el tractament amb anticòmicals. Hi ha menys experiència amb la determinació de calcitriol. Els seus nivells estan regulats d'una manera diferent que el calci-

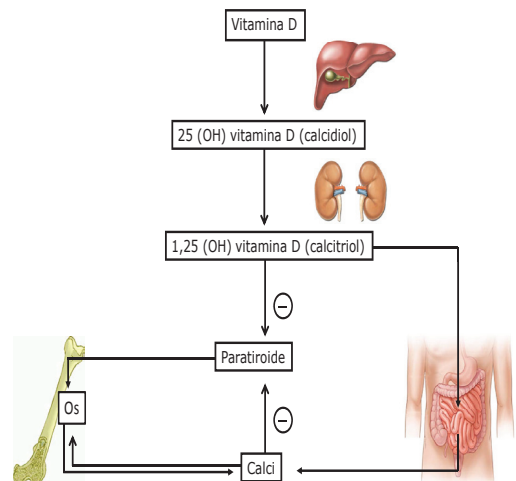


FIGURA 1. Metabolisme de la vitamina D.

diol; l'interval de normalitat està entre 43 i 150 pmol/l i varia en funció de l'estació de l'any (valors més baixos durant l'hivern), l'edat (menor en persones d'edat avançada) i els nivells de calci plasmàtic. La PTH augmenta la concentració de calcitriol quan la funció renal està intacta, de manera que la determinació de calcitriol és útil en el diagnòstic diferencial de la hipercalcèmia (MacIntyre *et al.*, 1987).

La deficiència de vitamina D (vegeu la taula 1) pot ser conseqüència d'una ingesta insuficient o d'una disminució de l'absorció a escala intestinal. També pot ser deguda a interferències en la seva metabolització per determinats fàrmacs (difenilhidantoïna, fenobarbital o rifampicina) o per falta d'exposició a la llum solar, i aquesta és una de les causes més freqüents de deficiència adquirida de vitamina D en països nòrdics.

L'hiperparatiroidisme secundari és el resultat de l'adaptació hormonal induïda per una altra malaltia. Per exemple, en la insuficiència renal crònica, hi ha diversos factors que contribueixen a l'estimulació anormal de la funció paratiroidal. La disminució en la formació de calcitriol produeix menys absorció de calci, i la pèrdua de parènquima renal ocasiona hiperfosfatèmia, i aquesta juntament amb la hipocalcèmia produeix hiperparatiroidisme. Altres causes menys freqüents d'hiperparatiroidisme són la resistència renal i òssia a la PTH i els trastorns intestinals que produeixen malabsorció de vitamina D i calci.

VITAMINA D I OBESITAT

La relació entre la deficiència de vitamina D i l'obesitat ha estat sempre relacionada amb les tècniques de cirurgia bariàtrica a què són sotmesos els pacients seleccionats amb obesitat mòrbida. No obstant això, nivells plasmàtics baixos de vitamina D

ja poden aparèixer en el pacient abans de la realització d'un procediment de cirurgia malabsortiva.

Els nivells de vitamina D varien segons l'altitud, latitud i estacionalitat com a resultat de les diferències en l'exposició solar. Per aquest motiu, la troballa de més incidència de malaltia cardiovascular en zones amb menys exposició solar va fer pensar en una possible relació entre els diferents factors de risc cardiovascular i la vitamina D (Michos *et al.*, 2008; Zittermann *et al.*, 2005). Aquests factors de risc estan també directament relacionats amb l'obesitat, com bé demostren els estudis poblacionals, ja que la mortalitat augmenta de manera exponencial a partir d'un IMC de 25 kg/m² i que les persones amb un IMC \geq 30 kg/m² tenen un increment del 50-100 % en la mortalitat total i cardiovascular (Salas-Salvadó *et al.*, 2007). També s'ha estimat, a partir de l'estudi Framingham, que aconseguir mantenir un pes òptim en el temps contribuiria a reduir en un 25 % la incidència de malaltia coronària i en un 35 % el de malaltia cerebrovascular (Visscher *et al.*, 2001).

Diferents estudis han mostrat l'existència d'una correlació negativa entre els nivells de vitamina D i IMC, i s'observa que a mesura que augmenta l'IMC, augmenta el percentatge de pacients que presenten un dèficit de vitamina D.

La distribució de greix corporal està considerada cada vegada més important en la predicció de morbimortalitat associada a l'adipositat, i la distribució central és la que més s'associa amb increment del risc cardiovascular per la seva relació amb la síndrome metabòlica (SM) (Malnick *et al.*, 2006). L'estudi NHANES III va mostrar una prevalença de SM del 21,9 % en adults dels Estats Units. Quan es van quantificar les concentracions plasmàtiques de calci-diol, els individus amb SM presentaven uns valors mitjans de 67,1 nmol/l, mentre

TAULA 1. Etiopatogènia de la deficiència de la vitamina D

Dieta insuficient
Manca d'exposició solar
Insuficiència renal crònica
Hepatopatia crònica
Insuficiència pancreàtica amb malabsorció de greixos
Malabsorció intestinal
Fàrmacs
Raquitisme de tipus I i tipus II dependent de vitamina D

que en els que no presentaven SM eren de 75 nmol/l.

El nostre grup ha analitzat l'associació entre nivells de vitamina D i PTH amb la presència d'obesitat i SM. Durant més de dos anys s'han analitzat de manera retrospectiva els pacients atesos en consultes externes d'obesitat ($n = 322$), i s'ha mostrat que la prevalença de deficiència o insuficiència de vitamina D s'incrementava amb obesitat: només un 38 % dels individus amb IMC < 30 kg/m² tenien dèficit de vitamina D enfront d'un 88-95 % d'individus amb un IMC > 35 kg/m², i aquesta deficiència s'associa amb un augment de dislipèmia aterogènica (vegeu la taula 2).

Les causes d'aquesta deficiència associada a l'obesitat estan per aclarir. En pacients amb obesitat els nivells baixos de vitamina D poden ser atribuïts a: a) disminució de la biodisponibilitat de la vitamina a causa del segrest del teixit adipós, que actua com a reserva de vitamines liposolubles (Wortsmann *et al.*, 2000; Drincic *et al.*, 2012); b) baixa exposició deguda a la limitació a la mobilitat o baixa exposició solar en grans àrees del cos (Kull *et al.*, 2009), o c) una ingesta baixa de calci i vitamina D.

VITAMINA D, MALALTIES CARDIOVASCULARS I HIPERTENSIÓ ARTERIAL

Hi ha una variació racial i geogràfica en la pressió arterial, i s'objectiva un increment de sud a nord a l'hemisferi nord. Una possible explicació per a aquesta associació amb la latitud és l'exposició a la llum solar i, en conseqüència, amb els nivells de vitamina D (Rostand, 1997). En estudis amb animals, la 1,25-dihidroxivitamina D regula el sistema renina-angiotensina, i es mostra en els ratolins amb deficiència de síntesi de vitamina D hipertensió arterial (HTA) i hipetròfica miocàrdica (Li *et al.*, 2002).

En individus hipertensos hi ha una associació inversa entre nivells plasmàtics de vitamina D i pressió arterial (Bouillon *et al.*, 2000; Forman *et al.*, 2007).

Una metaanàlisi de vuit assajos aleatoritzats que van examinar els efectes de la suplementació amb vitamina D sobre la pressió arterial en individus amb HTA (>140/90 mmHg) va mostrar una petita però significativa reducció en la pressió arterial diastòlica (-3,1 mm Hg, 95 % CI -5,5 a -0,6) i una reducció no significativa en la pressió arterial sistòlica en el grup suplementat amb vitamina D respecte al grup placebo (Witham *et al.*, 2009).

La relació entre vitamina D i malaltia cardiovascular va més enllà de la seva relació amb la HTA. En l'estudi Framingham els pacients que tenien nivells de vitamina D inferiors a 15 ng/ml van tenir més probabilitat de patir una complicació cardiovascular durant els 5,4 anys següents (Wang *et al.*, 2008). En l'estudi NHANES (National Health and Nutrition Examination Study) la prevalença de malaltia coronària va ser més comuna en adults amb nivells de vitamina D inferiors a 20 ng/ml (Kim *et al.*, 2008). En una metaanàlisi de sis estudis d'intervenció no es va demostrar benefici so-

TAULA 2. Nivells de vitamina D i presència d'hiperparatiroidisme segons l'índex de massa corporal (kg/m²)

	IMC (kg/m ²)						P*
	<30 (n = 50)	30-35 (n = 45)	35-40 (n = 45)	40-45 (n = 81)	45-50 (n = 53)	>50 (n = 42)	
Nivell de vitamina D							
Deficient	8,0 %	9,1 %	9,1 %	9,1 %	12,0 %	26,2 %	<0,001 0,001
Insuficient	30,0 %	63,6 %	81,8 %	80,5 %	76,0 %	69,0 %	
Òptim	56,0 %	27,3 %	9,1 %	10,4 %	12,0 %	4,8 %	
Hiperparatiroidisme	12,0 %	15,6 %	37,5 %	29,9 %	36,0 %	47,5 %	

* Test de khi quadrat (χ^2)

IMC: índex de massa corporal.

Nivell de vitamina D segons la concentració de 25(OH)vitD: deficient (< 25 nmol/l), insuficient (25-75 nmol/l) i òptim (>75 nmol/l).

Hiperparatiroidisme: concentració d'hormona paratiroidal > 6,85 pmol/l.

bre malaltia cardiovascular (incloent-hi infart de miocardi i accident cerebrovascular) amb la suplementació de vitamina D (Elamin *et al.*, 2011).

Podem, doncs, afirmar que amb l'evidència actual l'associació entre vitamina D i malaltia cardiovascular roman incerta.

VITAMINA D, RESISTÈNCIA A INSULINA I DIABETIS DE TIPUS 2

Les dues etapes clau en la patogènia de la diabetis de tipus 2 (DM2) són la resistència a la insulina i la disfunció de la cèl·lula β pancreàtica. Proves d'estudi d'investigació bàsica i estudis observacionals han suggerit que el consum de vitamina D podria protegir del desenvolupament de DM2 a través dels efectes possibles que té aquesta vitamina sobre l'homeòstasi de la insulina i la glucosa (Holick *et al.*, 2004, 2007)

La vitamina D és essencial per a la secreció i acció de la insulina. La vitamina D podria afectar directament la funció de la cèl·lula β pancreàtica, mitjançant la unió de la 1,25-dihidroxivitamina D circulant al receptor de la vitamina D a la cèl·lula β (Norman *et al.*, 1980). L'alteració del gen del receptor de la vitamina D en ratolins produeix

un deteriorament de la capacitat secretora d'insulina (Zeitz *et al.*, 2003) i es manté la massa i arquitectura dels illots pancreàtics.

L'efecte de la vitamina D sobre la resistència a la insulina podria no ser directa i podria estar relacionat amb els seus efectes beneficiosos sobre l'adipositat. Encara que els mecanismes sobre els nivells de vitamina D i adipositat no són prou coneguts, una possible explicació seria el segrest de vitamina D 25OH del teixit adipós en persones obesas, que n'afecta la biodisponibilitat (Liel *et al.*, 1988; Wortsman *et al.*, 2000). La vitamina D, com hem comentat, està relacionada amb els nivells de PTH circulant, aquesta estimula el pas de calci a l'interior dels adipòcits, potencia la lipogènesi i inhibeix la lipòlisi, i condueix a una acumulació de greix (Holick *et al.*, 2007).

Les dades en humans també donen suport a la hipòtesi que els nivells de vitamina D s'associen al deteriorament de la cèl·lula β , resistència a la insulina i intolerància a la glucosa. En estudis transversals en persones no diabètiques s'ha examinat l'associació dels nivells dietètics o plasmàtics de vitamina D amb biomarcadors indirectes de l'homeòstasi de la glucosa com l'hemoglobina A1c (HbA1c), la resistència a la insulina (HOMA-IR) i la funció de la cèl·lula β

(HOMA-B), i es mostra una associació positiva entre els nivells de vitamina i la sensibilitat a la insulina (Liu *et al.*, 2009).

Encara que la relació entre la vitamina D i la patogènia de la DM2 és bastant clara, com que la majoria dels estudis en humans sobre l'associació de vitamina D amb la DM2 són de tipus observacional, calen assajos aleatoritzats per recomanar suplementació de vitamina D en pacients diabètics i prediabètics.

VITAMINA D I ALTRES EFECTES EXTRAOSSIS

Funció muscular

Hi ha evidència que demostra la relació entre vitamina D i la funció muscular. Diferents estudis han demostrat anomalies en la maduració muscular en ratolins amb deficiència de receptor de la vitamina D, que mostra fibres musculars estriades més curtes (Bouillon *et al.*, 2008).

Els nens amb deficiència de vitamina D en què hi ha una disminució de síntesi de 1,25-dihidroxivitamina D tenen debilitat muscular que reverteix amb la suplementació amb 1,25-dihidroxivitamina D.

Estudis observacionals mostren la relació entre dietes pobres en 25HOVD i debilitat muscular en nens i adults. Valors inferiors a 20 ng/ml i especialment per sota de 10 ng/ml estan associats a debilitat muscular (Bouillon *et al.*, 2008; Plotnikoff *et al.*, 2003), i demostren que una suplementació correcta amb vitamina D ho millora, i prevé el risc de caigudes en persones d'edat avançada (Bischoff-Ferrari *et al.*, 2004; Gillespie *et al.*, 2009)

Càncer

Entre 1930 i 1940 es va observar que hi havia un risc més elevat de determinades neoplàsies en individus que vivien en latituds elevades (Apperly, 1941), que s'expliquen per la seva relació amb l'exposició a la llum solar.

Estudis *in vitro* han demostrat que la forma activa de vitamina D pot disminuir la proliferació cel·lular, i que un gran nombre de gens són activats o inactivats per l'acció de la vitamina D. En estudis amb animals la deficiència de receptor de vitamina D predisposa a lesions precanceroses de mama o budell (Welsh, 2004).

Estudis observacionals en humans mostren una relació entre el dèficit de vitamina D i el risc de càncer. L'Organització Mundial de la Salut (OMS) assenyala que el càncer de còlon és el que més es relaciona amb nivells baixos de vitamina D (IARC, 2008).

Malgrat tot, els resultats d'estudis d'intervenció són inconsistents. Els estudis en què se suplementa amb vitamina D3 i calci no han demostrat efectes sobre la incidència de càncer colorectal (Wactawski-Wende *et al.*, 2006). En altres estudis de suplementació, en què l'objectiu principal era l'observació de risc de fractures, no es van demostrar efectes beneficiosos sobre el risc de càncer (Trivedi *et al.*, 2003; Chlebowski *et al.*, 2008).

L'evidència actual és insuficient per recomanar la suplementació amb altes dosis de vitamina D per prevenir determinats tipus de neoplàsies.

Sistema immunitari

La vitamina D també té efectes sobre la gran majoria de les cèl·lules del nostre sistema immunitari. Els macròfags, limfòcits T i B expressen el receptor de la vitamina D.

La forma activa de vitamina D és un inhibidor de les cèl·lules dendrítiques que actua com a modulador de la maduració i funció. La deficiència en vitamina D podria incrementar el risc de malalties autoimmunitàries, les quals han estat reportades en models animals (Ponsonby *et al.*, 2002). Estudis observacionals en humans suggereixen una associació entre la deficiència de vitamina D i la diabetis de tipus 1 (DM1), esclerosi múltiple (EM) i malaltia inflamatòria intestinal (MII). També alguns estudis d'intervenció mostren que la suplementació amb vitamina D en la infància s'associa a una reducció aproximada del 30 % del risc de patir DM1 (Mathieu *et al.*, 2005).

Hi ha estudis que mostren una associació entre la vitamina D i malaltia al·lèrgica. Per exemple, la deficiència de vitamina D durant la gestació ha estat associada a un increment del risc de patir asma extrínseca i eczema (Lange *et al.*, 2009; Gale *et al.*, 2008).

BIBLIOGRAFIA

- APPERLY, F. L. (1941). «The relation of solar radiation to cancer mortality in North America». *Cancer Res.*, 1: 191-195.
- BISCHOFF-FERRARI, H. A.; DIETRICH, T.; ORAV, E. F. (2004). «Higher 25-hydroxyvitamin D concentrations are associated with better lower-extremity function in both active and inactive persons aged > or = 60 years». *Am. J. Clin. Nutr.*, 80: 752-758.
- BOUILLON, R. (2009). «Vitamin D as potential baseline therapy for blood pressure control». *Am. J. Hypertens.*, 22: 816-822.
- BOUILLON, R.; CARMELIET, G.; VERLINDEN, L. (2008). «Vitamin D and human health: lessons from vitamin D receptor null mice». *Endocr. Rev.*, 29: 226-276.
- CHLEBOWSKI, R. T.; JOHNSON, K. C.; KOOPERBERG, C. (2008). «Calcium plus vitamin D supplementation and the risk of breast cancer». *J. Natl. Cancer Inst.*, 100: 1581.
- DELUCA, H. F.; KRISINGER, J.; DARWISH, H. (1990). «The vitamin D system». *Kidney Int.*, 38 (supl. 29): S2-8.
- DRINCIC, A. T.; ARMAS, L. A.; DIEST, E. E. van; HEANEY, R. P. (2012). «Volumetric dilution, rather than sequestration best explains the low vitamin D status of obesity». *Obesity. (Silver. Spring)*, 10.1038/oby.2011.404. [En premsa]
- ELAMIN, M. B.; ABU ELNOUR, N. O.; ELAMIN, K. B.; FATTOURECHI, M. M.; ALKATIB, A. A.; ALMANDOZ, J. P.; LIU, H.; LANE, M. A.; MULLAN, R. J.; HAZEM, A.; ERWIN, P. J.; HENSRUD, D. D.; MURAD, M. H.; MONTORI, V. M. (2011). «Vitamin D and cardiovascular outcomes: a systematic review and meta-analysis». *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 96: 1931-1942.
- FORMAN, J. P.; GIOVANNUCCI, E.; HOLMES, M. D.; BISCHOFF-FERRARI, H. A.; TWOROGER, S. S.; WILLET, W. C.; CURHAN, G. C. (2007). «Plasma 25-hydroxyvitamin D levels and risk of incident hypertension». *Hypertension*, 49: 1063-1069.
- GALE, C. R.; ROBINSON, S. M.; HARVEY, N. C.; JAVAID, M. K.; JIANG, B.; MARTYN, C. N.; GODFREY, K. M.; COOPER, C.; PRINCESS ANNE HOSPITAL STUDY GROUP (2008). «Maternal vitamin D status during pregnancy and child outcomes». *Eur. J. Clin. Nutr.*, 62: 68-77.
- GILLESPIE, L. D.; ROBERSTON, M. C.; GILLESPIE, W. J. (2009). «Interventions for preventing falls in older people living in the community». *Cochrane Database Syst. Rev.*, CD007146.
- GOLDNER, W. S. [et al.] (2008). «Prevalence of vitamin D insufficiency and deficiency in morbidly obese patients: a comparison with non-obese controls». *Obes. Surg.*, 18: 145-150.
- HOLICK, M. F. (2004). «Vitamin D: importance in the prevention of cancers, type 1 diabetes, heart disease and osteoporosis». *Am. J. Clin. Nutr.*, 79: 362-371.
- HOLICK, M. F. (2007). «Vitamin D deficiency». *N. Engl. J. Med.*, 357: 266-281.
- KIM, D. H.; SABOUR, S.; SAGAR, U. N.; ADAMS, S.; WHELLAN, D. J. (2008). «Prevalence of hypovitaminosis D in cardiovascular diseases (from the National Health and Nutrition Examination Survey 2001 to 2004)». *Am. J. Cardiol.*, 102: 154-154.
- KULL, M.; KALLIKORM, R.; LEMBER, M. (2009). «Body mass index determines sunbathing habits: implications on vitamin D levels». *Intern. Med. J.*, 39: 256-258.
- LANGHE, N. E.; LITONJUA, A.; HAWRYLOWICZ, C. M.; WEISS, S. (2009). «Vitamin D, the immune system and asthma». *Expert. Rev. Clin. Immunol.*, 5: 693.
- LI, Y. C.; KONG, J.; WEI, M.; CHEN, Z. F.; LIU, S. Q.; CAO, L. P. (2002). «1,25-dihydroxyvitamin D(3) is a negative endocrine regulator of the renin-angiotensin system». *J. Clin. Invest.*, 110: 229-238.
- LIEL, Y.; ULMER, E.; SHARY, J. (1988). «Low circulating vitamin D in obesity». *Calcif. Tissue. Int.*, 43: 199-201.

- LIU, E.; MEIGS, J. B.; PITTAS, A. G. (2009). «Plasma 25-hydroxyvitamin D is associated with markers of the insulin resistant phenotype in nondiabetic adults». *J. Nutr.*, 139: 329-334.
- MACINTYRE, I.; ALEVIZAKI, M.; BEVIS P. J. R.; ZAIDI, M. (1987). «Calcitonin and the peptides from the calcitonine gene». *Clin. Orthop. Relat. Res.*, 217: 45-55.
- MALNICK, S. D.; KNOBLER, H. (2006). «The medical complications of obesity». *QMJ*, 99: 565-579.
- MARSH, M.; RYLEY, S. (1998). «Enfermedades gastrointestinales y hepáticas». *Panamericana*, 87: 1577-1608.
- MATHIEU, C.; GYSEMANS, C.; GIULIETTI, A.; BOUILLON, R. (2005). «Vitamin D and diabetes». *Diabetologia*, 48: 1247.
- MICHOS, E. D.; MELAMED, M. L. (2008). «Vitamin D and cardiovascular disease risk». *Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care*, 11: 7-12.
- MITHAL, A. [et al.] (2009). «Global vitamin D status and determinants of hypovitaminosis D». *Osteoporos. Int.*, 20: 1807-1820.
- MUSCOGIURI, G.; SORICE, G. P.; AJJAN, R.; MEZZA, T.; PILZ, S.; PRIOLETTA, A.; SCRAGG, R.; VOLPE, S. L.; WITHAM, M. D.; GIACCARI, A. (2012). «Can vitamin D deficiency cause diabetes and cardiovascular diseases? Present evidence and future perspectives». *Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis.*, 22: 81-87.
- NORMAN, A. W.; FRANKEL, J. B.; HELDT, A. M.; GRODSKY, G. M. (1980). «Vitamin D deficiency inhibits pancreatic secretion of insulin». *Science*, 209: 823-825.
- NORMAN, A. W.; ROTH, J.; ORCI, L. (1982). «The vitamin D endocrin system: steroid metabolism, hormone receptors, and biological response». *Endocr. Rev.*, 3: 331-366.
- PLOTNIKOFF, G. A.; QUIGLEY, J. M. (2003). «Prevalence of severe hypovitaminosis D in patients with persistent nonspecific musculoskeletal pain». *Mayo Clin. Proc.*, 78: 1463.
- PONSONBY, A. L.; MCMICHAEL, A.; MEL, I. van der (2002). «Ultraviolet radiation and autoimmune disease: insights from epidemiological research». *Toxicology*, 181: 71.
- PRENTICE, A. (2008). «Vitamin D deficiency: a global perspective». *Nutr. Rev.*, 66: S153.
- REICHEL, H.; KOEFFLER, H. P.; NORMAN, A. W. (1989). «The role of the vitamin D endocrine system in health and disease». *N. Eng. J. Med.*, 320: 980-991.
- RODRIGUEZ-RODRIGUEZ, E.; NAVIA, B.; LOPEZ-SOBALER, A. M.; ORTEGA, R. M. (2009). «Vitamin D in overweight/obese women and its relationship with dietetic and anthropometric variables». *Obesity (Silver Spring)*, 17: 778-782.
- ROSEN, C. J.; ADAMS, J. S.; BIKLE, D. D.; BLACK, D. M.; DEMAY, M. B.; MANSON, J. E.; MURAD, M. H.; KOVACS, C. S. (2012). «The nonskeletal effects of vitamin D: an Endocrine Society scientific statement». *Endocr. Rev.*, 33: 456-492.
- ROSTAND, S. G. (1997). «Ultraviolet light may contribute to geographic and racial blood pressure differences». *Hypertension*, 30: 150-156.
- SALAS-SALVADÓ, J.; RUBIO, M. A.; BARBANY, M.; MORENO, B.; GRUPO COLABORATIVO DE LA SEEDO (2007). «SEEDO 2007 Consensus for the evaluation of overweight and obesity and the establishment of therapeutic intervention criteria». *Med. Clin. (Barc.)*, 128: 184-196.
- SOARES, M. J.; CHAN SHE PING-DELFO, W.; GHANBARI, M. H. (2011). «Calcium and vitamin D for obesity: a review of randomized controlled trials». *Eur. J. Clin. Nutr.*, 65: 994-1004.
- SONG, Q.; SERGEEV N. (2012). «Calcium and vitamin D in obesity». *Nutr. Res. Rev.*, 25: 130-141.
- TRIVEDI, D. P.; DOLL, R.; KHAW, K. T. (2003). «Effect of four monthly oral vitamin D3 (cholecalciferol) supplementation on fractures and mortality in men and women living in the community: randomised double blind controlled trial». *BMJ*, 326: 469.
- VISSCHER, T. L.; SEIDELL, J. C. (2001). «The public health impact of obesity». *Annu. Rev. Public. Health*, 22: 355-375.
- WACTAWSKI-WENDE, J.; KOTCHEN, J. M.; ANDERSON, G. L. (2006). «Calcium plus vitamin D supplementation and the risk of colorectal cancer». *N. Engl. J. Med.*, 354: 684.
- WANG, L.; MANSON, J. E.; SESSO, H. D. (2012). «Calcium intake and risk of cardiovascular disease: a review of prospective studies and randomized clinical trials». *Am. J. Cardiovasc. Drugs*, 12: 105-116.
- WANG, T. J.; PENCINA, M. J.; BOOTH, S. L.; JACQUES, P. F.; INGELSOON, E.; LANIER, K.; RAMACHANDRAN, S. (2008). «Vitamin D deficiency and risk of cardiovascular disease: a narrative review». *Circulation*, 117: 503-511.
- WELSH, J. (2004). «Vitamin D and breast cancer: insights from animal models». *Am. J. Clin. Nutr.*, 80: 1721S.
- WITHAM, M. D.; NADIR, M. A.; STRUTHERS, A. D. (2009). «Effect of vitamin D on blood pressure: a systematic review and meta-analysis». *J. Hypertens.*, 27: 1948-1954.
- WORTSMAN, J.; MATSUOKA, L. Y.; CHEN, T. C.; LU, Z.; HOLICK, M. F. (2000). «Decreased bioavailability of vitamin D in obesity». *Am. J. Clin. Nutr.*, 72: 690-693.
- ZEITZ, U.; WEBER, K.; SOEGIARTO, D. W. (2003). «Impaired insulin secretory capacity in mice lacking a functional vitamin D receptor». *Faseb. J.*, 17: 509-511.

ZITTERMANN, A.; SCHLEITHOFF, S. S.; KOERFER, R. (2005). «Putting cardiovascular disease and vitamin D insufficiency into perspective». *Br. J. Nutr.*, 94: 483-492.

SOBRE ELS AUTORS

Antoni Rabassa (Reus, 1974) va cursar estudis de medicina i cirurgia a la Universitat Rovira i Virgili (1998) i posteriorment va fer l'especialitat de medicina interna a l'Hospital Universitari Sant Joan de Reus (2005). Des d'aleshores forma part, com a metge adjunt, de la Unitat d'Endocrinologia i Nutrició del Servei de Medicina Interna del mateix hospital. També és professor associat de la Facultat de Medicina i Ciències de la Salut de la Universitat Rovira i Virgili.

Jordi Salas-Salvadó (Reus, 1958) va cursar els estudis de medicina i cirurgia a la Universitat Autònoma de Barcelona (1982) i va obtenir el títol de doctor l'any 1985 a la Universitat de Barcelona. Posteriorment va continuar la seva formació i va obtenir el Certificat d'Etudes Supérieures en Nutrition Humaine et Diététique (Universitat de Nancy), el Diplôme de Nutrition et Santé Publique (Centre National des Arts et Métiers, París), i el Diplôme d'Etudes Aprofondies: Biologie et Technologie de la Nutrition Artificielle (Universitat de París V), tots a França entre 1985 i 1987. El 1984 inicia la seva carrera docent a la Facultat de Medicina i Ciències de la Salut de Reus, i és des de

l'any 2007 fins avui dia catedràtic de Nutrició i Bromatologia de la Universitat Rovira i Virgili. Pel que fa a la seva tasca assistencial, des de l'any 1986 esdevé metge consultor de dietètica i nutrició a l'Hospital Universitari Sant Joan de Reus, i des de 1993 és cap clínic de nutrició del Servei de Medicina Interna. Pel que fa a les seves tasques investigadores, és director de la Unitat de Nutrició Humana de la Facultat de Medicina de Reus de la Universitat Rovira i Virgili des de l'any 1999. Actualment aquest grup investigador reconegut per la Generalitat de Catalunya està integrat en les plataformes o xarxes de recerca més rellevants de l'Estat espanyol que dediquen els seus esforços a la recerca en nutrició, l'alimentació i obesitat. La seva recerca ha rebut finançament de manera continuada, tant de fons públics com privats, durant vint anys, i ha estat autor de més de 220 articles publicats en revistes indexades en el Science Citation Index. És un dels investigadors principals del projecte PREDIMED, un assaig clínic multicèntric sobre la prevenció primària cardiovascular a través de la dieta mediterrània. Actualment el doctor Salas-Salvadó és el president de la Federació Espanyola de Societats Científiques d'Alimentació, Nutrició i Dietètica (FESNAD), director del Centre Català de la Nutrició de l'Institut d'Estudis Catalans (CCNIEC-IEC) i *chairman* del World Forum for Nutrition Research and Dissemination de la Fundació International Nut and Dried Fruit Foundation.