

Díaz Curiel M, Arboiro Pinel RM

Enfermedades Metabólicas Óseas - Fundación Jiménez Díaz - Grupo Quirón-Salud - Madrid (España)

Prevalencia de hipovitaminosis D en nuestro medio

DOI: <http://dx.doi.org/10.4321/S1889-836X2017000200003>

Correspondencia: Manuel Díaz Curiel - Fundación Jiménez Díaz - Avda. Reyes Católicos, 2 - 28040 Madrid (España)
Correo electrónico: mdcuriel@fjd.es

Introducción

Después de la epidemia de raquitismo en el siglo XIX, causada por deficiencia de vitamina D debido a la inadecuada exposición al sol, la insuficiencia de vitamina D (deficiencia o insuficiencia) es hoy en día, una vez más, reconocida como una pandemia universal con graves consecuencias para la salud humana¹. La deficiencia prolongada de vitamina D causa raquitismo en niños y osteomalacia en los adultos, mientras que la insuficiencia de vitamina D es un importante contribuyente de la osteopenia y osteoporosis, pérdida de masa ósea y debilidad muscular, caídas y fracturas¹⁻⁴. Pero además de estos efectos clásicos, la deficiencia de vitamina D ha sido asociada con un aumento del riesgo de sufrir ciertas enfermedades crónicas y degenerativas tales como algunos cánceres, procesos autoinmunes, enfermedades infecciosas, hipertensión arterial y enfermedad cardiovascular, entre otras^{1,5}.

La vitamina D tiene un origen dual, por una parte, por la síntesis de la piel bajo la influencia de la energía solar por la radiación ultravioleta B (UVB) (longitud de onda, 290-315 nm); y por otra, por la ingesta oral, a través de las fuentes naturales limitadas de vitamina D y de alimentos fortificados.

El concepto de "vitamina D" significa la combinación de la vitamina D₂ y vitamina D₃. Se creía que la vitamina D₂ era menos eficaz que la vitamina D₃ en el mantenimiento de los niveles de 25-hidroxivitamina D [25HCC] o calcidiol, debido a su metabolismo más rápido². Recientemente se ha demostrado que ambos son equipotentes para el mantenimiento de los niveles séricos de 25HCC.

La vitamina D se metaboliza en el hígado a 25-hidroxivitamina D, el mayor metabolito del sistema endocrino de la vitamina D, que tiene una vida media larga (entre 10 y 19 días), y es comúnmente aceptado como indicador clínico del estatus de

la vitamina D en el organismo⁶ ya que refleja los niveles de ingesta y de la síntesis cutánea.

El estado de la 25 HCC es fundamental para la salud humana, porque la 25 HCC es el sustrato para formar la 1-25 dihidroxivitamina D₃ [1,25DHCC o calcitriol] en el riñón, donde es hidrolizada mediante la 1-alfa-hidroxilasa, que está estrictamente regulada por la hormona paratiroidea, y los niveles séricos de calcio y fósforo y juega un papel endocrino fundamental en la homeostasis del calcio y del hueso. La 1,25DHCC regula la transcripción genética a través del receptor nuclear de alta afinidad para la vitamina D en los órganos "clásicos": intestino, hueso, riñón y glándulas paratiroides.

Además, la 25 HCC es el sustrato para formar 1,25DHCC en otros órganos y tejidos tales como músculo, corazón, cerebro, mama, colon, páncreas, próstata, piel y sistema inmune. La 1,25DHCC regula alrededor del 3% del genoma humano, controla el crecimiento celular y maduración, inhibe la producción de renina, estimula la secreción de insulina, y modula la función de linfocitos T y B activados y macrófagos, así como muchas otras funciones celulares de manera autocrina-paracrina⁷.

Utilizando los valores séricos de 25 HCC como medida del estado de la vitamina D, éstos van a depender de un buen número de factores, como por ejemplo, la estación del año, el número de horas de sol y la duración de la exposición solar, el uso de protectores solares, la pigmentación de la piel e incluso la latitud de la localidad. De hecho, la síntesis de vitamina D está extremadamente limitada durante los meses de invierno por encima del paralelo 35 Norte y disminuye considerablemente con el envejecimiento. Las fuentes dietéticas de vitamina D son menores e incluyen la leche enriquecida, los pescados grasos y los aceites de pescado, productos disponibles sólo en algunas regiones del mundo⁶.

Requerimientos diarios de vitamina D

De acuerdo con las recomendaciones de la Organización de las Naciones Unidas para la Alimentación y la Agricultura (FAO)⁶ los requerimientos mínimos de vitamina D serían de 200 UI/día (5 µg) en la infancia y adultos hasta los 50 años, de 400 UI (10 µg) en personas de 51 a 65 años y 600 UI/día (15 µg) en mayores de 65 años. En España, la ingesta recomendada en las personas de 65 o más años es prácticamente la misma, de 10-15 µg/día. De acuerdo a las nuevas evidencias que sugieren como conservadoras las recomendaciones previas, el Departamento de Salud Norteamericano aconseja ahora como requerimientos mínimos de vitamina D 400 UI/día (10 µg), que deberían incrementarse a 1000 UI/día (25 µg) en las personas mayores de 70 años ó en aquellas con piel oscura y escasa exposición solar (institucionalizados)⁷. En la tabla 1 vienen referidas las dosis recomendadas por el Instituto de Medicina (*Institut of Medicine*) (IOM) y la Sociedad de Endocrinología (*Endocrinology Society*).

Por otra parte, la medición de 25HCC ha sido problemática y existe preocupación por la fiabilidad y consistencia de resultados de laboratorio del 25 HCC sérico⁸. Históricamente, las medidas de 25HCC se realizaron en centros de investigación utilizando cromatografía líquida de alta presión (HPLC) o métodos competitivos de unión de proteínas (CBP). En la década de 1990 se desarrollaron el radioinmunoanálisis (RIA) y otros métodos validados como el Ensayo Inmunoabsorbente Ligado a Enzimas (ELISA). La reciente disponibilidad clínica de la cromatografía líquida por Espectroscopia (LCMSMS) y tecnologías HPLC⁹ han mejorado el rendimiento del análisis de 25HCC, dando lugar a un mayor acuerdo entre las mediciones obtenidas en diferentes laboratorios clínicos.

A pesar de la variabilidad de los ensayos e incluso aunque no existe un consenso universalmente establecido sobre el adecuado nivel de 25 HCC, hay una tendencia creciente sobre que una concentración en suero de 25 HCC por encima de 30 ng/mL constituye un óptimo estado de vitamina D para asegurar la salud de los huesos^{1,5,10}.

Por lo tanto, se considera que la concentración sérica mínimamente deseable de 25 HCC debería superar los 20 ng/mL en todos los individuos, porque esto implica un nivel poblacional de alrededor de 30 ng/mL¹¹. Se consideraría deficiencia severa de vitamina D niveles séricos de 25 HCC <10 ng/mL y deficiencia moderada (o insuficiencia) de 10-20 ng/mL, y subóptima niveles séricos de 25 HCC entre 20-30 ng/mL. Una situación suficiente o adecuada tendría niveles séricos de 25 HCC superiores a 30 ng/mL¹².

Usando esta definición, más de la mitad de la población en todo el mundo tiene deficiencia o insuficiencia de vitamina D. Este dato ha sido descrito tanto en niños sanos como en mujeres postmenopáusicas jóvenes, especialmente afroamericanas y de mediana edad, así como en adultos mayores^{1,10}. La insuficiencia de vitamina D es especialmente prevalente entre pacientes osteoporóticas, sobre todo en postmenopáusicas y personas con fracturas por fragilidad¹.

Los niveles de vitamina D varían enormemente entre diferentes países de América del Norte, Europa, Oriente Medio y Asia, con variaciones estacionales en los países que están por debajo del paralelo 37^{1,2,13,14}. Esto es causado por la diferente exposición al sol, la ingesta de vitamina D por la dieta y el uso de suplementos de esta hormona.

Estado de la vitamina D. Situación en España y países cercanos

En el estudio europeo SENECA¹⁵, se observó un alto porcentaje de niveles bajos de calcidiol durante los meses de invierno en personas de 80 a 86 años de edad. Porcentaje de deficiencia, que contrariamente a lo esperado, fue superior en los países del área mediterránea que en el norte de Europa, probablemente debido a que los alimentos en los países del sur de Europa no están enriquecidos. En la población española estudiada (27 hombres y 29 mujeres de Betanzos), el 52% de los varones y el 86% de las mujeres tenía niveles séricos de calcidiol menores de 12 ng/mL (30 nmol/L). Como factores de riesgo de insuficiencia o deficiencia se describen: la edad, la baja exposición solar (institucionalización, empleo de ropa u otros medios de protección solar) así como delgadez y otros datos o parámetros de baja nutrición. Estos factores, así como una alta prevalencia de insuficiencia de vitamina D se han observado en nuestro país en mujeres con elevado riesgo de fractura.

Además, un estudio ambulatorio realizado en Francia y España en mujeres osteoporóticas mayores de 67 años, mostró una alta prevalencia de insuficiencia de vitamina D. Así, el 50% de las mujeres francesas y el 65% de las españolas que recibían tratamiento para la osteoporosis, tenían niveles séricos de 25 HCC inferiores a 30 ng/mL¹⁶. En la misma línea, en el estudio SUVIMAX francés (latitud de 51° a 43°), realizado en una población más joven, formada por 765 hombres y 804 mujeres de entre 35 y 65 años, se comprobó que los niveles séricos de 25 HCC eran de 17±8 ng/mL, con una exposición solar de 1,06 horas en el norte (29% hipovitaminosis D) en comparación con los 37,5±15,2 ng/mL (0% hipovitaminosis D), con 2 horas de sol en el sudoeste. En este estudio, los niveles del suero de 25 HCC se correlacionan positivamente con la exposición solar y negativamente con la latitud, como parece lógico. Pero incluso en población joven urbana saludable en la región de la costa mediterránea, el 7% de los sujetos tenían deficiencia de vitamina D (<12 ng/mL). La ingesta media de vitamina D fue baja: 3,4±7,6 ug/día, mucho menor que la recomendada de 10 ug/día¹⁷. Han sido publicados resultados similares en alumnos de Medicina de la Universidad de Las Palmas de Gran Canaria, en las soleadas Islas Canarias¹⁸. El estado de vitamina D y la prevalencia de la insuficiencia de vitamina D en España en niños, en adultos –viviendo en la comunidad o en residencias de tercera edad– y en mujeres osteoporóticas tratadas o no tratadas, está representado en la tabla 2^{14,19-29}.

Tabla 1. Ingestas recomendadas por los comités del IOM y la guía de la Sociedad de Endocrinología

Grupos (años)	Recomendaciones Institute of Medicine (IOM)					Recomendaciones del Comité para pacientes con riesgo de deficiencia de vitamina D	
	IA	RME	RDA	NMT	Requerimiento diario	NMT	
Neonatos							
0 a 6 meses	400 UI (10 µg)			1.000 UI (25 µg)	400-1.000 UI	2.000 UI	
6 a 12 meses	400 UI (10 µg)			1.500 UI (38 µg)	400-1.000 UI	2.000 UI	
Niños							
1-3 años		400 UI (10 µg)	600 UI (15 µg)	2.500 UI (63 µg)	600-1.000 UI	4.000 UI	
4-8 años		400 UI (10 µg)	600 UI (15 µg)	3.000 UI (75 µg)	600-1.000 UI	4.000 UI	
Hombres							
9-13 años		400 UI (10 µg)	600 UI (15 µg)	4.000 UI (100 µg)	600-1.000 UI	4.000 UI	
14-18 años		400 UI (10 µg)	600 UI (15 µg)	4.000 UI (100 µg)	600-1.000 UI	4.000 UI	
19-30 años		400 UI (10 µg)	600 UI (15 µg)	4.000 UI (100 µg)	1.500-2.000 UI	10.000 UI	
31-50 años		400 UI (10 µg)	600 UI (15 µg)	4.000 UI (100 µg)	1.500-2.000 UI	10.000 UI	
51-70 años		400 UI (10 µg)	600 UI (15 µg)	4.000 UI (100 µg)	1.500-2.000 UI	10.000 UI	
>70 años		400 UI (10 µg)	800 UI (20 µg)	4.000 UI (100 µg)	1.500-2.000 UI	10.000 UI	
Mujeres							
9-13 años		400 UI (10 µg)	600 UI (15 µg)	4.000 UI (100 µg)	600-1.000 UI	4.000 UI	
14-18 años		400 UI (10 µg)	600 UI (15 µg)	4.000 UI (100 µg)	600-1.000 UI	4.000 UI	
19-30 años		400 UI (10 µg)	600 UI (15 µg)	4.000 UI (100 µg)	1.500-2.000 UI	10.000 UI	
31-50 años		400 UI (10 µg)	600 UI (15 µg)	4.000 UI (100 µg)	1.500-2.000 UI	10.000 UI	
51-70 años		400 UI (10 µg)	600 UI (15 µg)	4.000 UI (100 µg)	1.500-2.000 UI	10.000 UI	
>70 años		400 UI (10 µg)	800 UI (20 µg)	4.000 UI (100 µg)	1.500-2.000 UI	10.000 UI	
Embarazo							
14-18 años		400 UI (10 µg)	600 UI (15 µg)	4.000 UI (100 µg)	600-1.000 UI	4.000 UI	
19-30 años		400 UI (10 µg)	600 UI (15 µg)	4.000 UI (100 µg)	1.500-2.000 UI	10.000 UI	
31-50 años		400 UI (10 µg)	600 UI (15 µg)	4.000 UI (100 µg)	1.500-2.000 UI	10.000 UI	
Lactancia							
14-18 años		400 UI (10 µg)	600 UI (15 µg)	4.000 UI (100 µg)	600-1.000 UI	4.000 UI	
19-30 años		400 UI (10 µg)	600 UI (15 µg)	4.000 UI (100 µg)	1.500-2.000 UI	10.000 UI	
31-50 años		400 UI (10 µg)	600 UI (15 µg)	4.000 UI (100 µg)	1.500-2.000 UI	10.000 UI	

600 y 800 UI

600 y 2.000 UI

La ración dietética recomendada o RDA (a veces conocido como provisión diario recomendada) se define como la media de la ingesta alimentaria diaria suficiente para satisfacer los requerimientos nutricionales de casi todos los individuos sanos (aproximadamente el 98%). La Endocrine Society recomienda que la Vitamina D utilizada sea la D3 (Colecalciferol).

IA: ingesta adecuada; RME: requerimiento medio estimado; RDA: ración dietética recomendada; NMT: nivel máximo tolerable.

Requerimiento para madres: 4.000-6.000 UI/d (ingesta en madres de lactantes si el niño no está recibiendo 400 UI/d).

Ross AC et al. J Clin Endocrinol Metab. 2011; 96:53-8. Hollick MF, et al. J Clin Endocrinol Metab. 2011;96:1911-30.

Tabla 2. Prevalencia de hipovitaminosis D en España

Ref.	Poblacion estudiada	Lugar	Estación	Edad (años)	Número	25OHD3 media±SD ng/mL	Prevalencia bajo 25OHD serico	Definición de bajo 25OHD ng/mL serico	Técnicas
19	Ambos sexos Domicilio Residencia	Córdoba 37°6'	Primavera	27-49 67-82 70-85	32 32 21	22,1±11 14±6 15±10	32% 68% 100%	15	CBP
20	Ambos sexos Domicilio	Córdoba 37°6'	Primavera	20-59 60-79 >8	81 31 17	38,0±13 18±14 9±4,6			CBP
21	Mujeres postmenopáusicas	Granada 37°10'	Invierno - primavera	61±7	161	19±8	39%	15	RIA
22	Mujeres postmenopáusicas	Madrid 40°26'	Invierno - primavera	47-66	171	13±7	87% 64% 35%	20 15 10	RIA
23	Ancianos ambos sexos Residencia	Sabadell 41°35'		61-96	100	10,2±5,3	87%	25	RIA
24	Ancianos ambos sexos Domicilio	Sabadell 41°35'	Invierno - primavera	72±5	239	17±7,5	80% 17%	25 10	RIA
25	Ancianos ambos sexos Consulta externa	Barcelona 41°23'	Invierno - primavera	75±6	127		34,6%	10	RIA
26	Ancianos domicilio Hombres Mujeres	Oviedo 43°22'	Todo el año Primavera Invierno	68±9 68±9 <65 65-74 >65	134 134	17±8 17±9	72% 80% 72%	18	RIA
27	Niños mayores viviendo en casa	Cantabria 43°27'	Invierno Verano	8±2	43	15±5 29±10*	31% 80%	12 20	RIA P<0,001
28	Ancianos de ambos sexos viviendo en residencia	Valladolid 41°38'	Todo el año	75±85 83 ±7	197 146	15±8 17±7	31 79 32 91	10 20 10 20	RIA
29	Mujeres osteoporóticas postmenopáusicas No tratadas Tratadas	España 43°28'	Primavera tardía	71±5 71±5	190 146	22±10 27±11	11% 44% 76% 5% 29% 63%	10 20 30 10 20 30	HPLC

La baja prevalencia de vitamina D en nuestro país es resultado de la inadecuada exposición al sol ya que, lógicamente, en presencia de altas temperaturas las personas tratan de evitar la exposición al sol y prefieren permanecer donde la temperatura es más confortable. Además, muchas personas, con razón, están muy preocupadas por el efecto de la exposición directa al sol y el riesgo de cáncer de piel. En el sur de Europa, debido a la baja ingesta nutricional y por tener piel más pigmentada, probablemente con producción de vitamina D menos eficiente, hay un pobre estado de vitamina D durante el invierno y principios de la primavera, especialmente en los ancianos.

Los resultados de un reciente estudio observacional transversal, realizado en España de norte a sur, demuestra que el 63% de las mujeres postmenopáusicas que recibe terapia para la osteoporosis y el 76% que no recibe tratamiento, tenían niveles de 25HCC menores de 30 ng/mL²⁹ similar a otros informes en otras partes del mundo^{16,17,30}. La alta prevalencia de insuficiencia de vitamina D en ese estudio se constató en todas las edades y zonas geográficas españolas.

La insuficiencia crónica de vitamina D en adultos puede causar hiperparatiroidismo secundario, aumento de recambio óseo, pérdida de masa ósea, debilidad creciente del músculo y cataratas, así como mayor riesgo de fractura por fragilidad. Algunos estudios observacionales han relacionado la insuficiencia de vitamina D con un mayor riesgo de otras fracturas no vertebrales y de cadera³¹. Todas las guías terapéuticas para el tratamiento de la osteoporosis recomiendan un suplemento de calcio y vitamina D³². Sin embargo, los resultados de varios estudios observacionales transversales recientes llevados a cabo en España^{32,33} demostraron una prevalencia muy alta en las mujeres postmenopáusicas que reciben terapia para la osteoporosis que tenían niveles de 25 HCC menores de 30 ng/mL, reduciendo potencialmente la efectividad de la terapia, especialmente en pacientes con una baja ingesta de calcio.

Por otra parte, sobre la base de la evidencia actual, la deficiencia de vitamina D puede tener consecuencias para la salud a nivel extra esquelético. Cada vez más estudios epidemiológicos, prospectivos o retrospectivos, indican que la insuficiencia de vitamina D se asocia con mayor riesgo de cáncer de colon, próstata y mama, con mayor mortalidad de estos cánceres y aumento de enfermedades autoinmunes, como diabetes *mellitus* tipo I, esclerosis múltiple, artritis reumatoide y enfermedad inflamatoria intestinal³¹.

Además, la hipovitaminosis D también aumenta el riesgo de síndrome metabólico, hipertensión arterial, enfermedades cardiovasculares³⁴, enfermedad arterial periférica, riesgo de infarto de miocardio³⁴ y mortalidad cardiovascular³⁵. Por otra parte, la toma de suplementos de vitamina D parece estar asociada con disminuciones en las tasas de mortalidad total³⁶.

Según estos datos es importante destacar la necesidad de mejorar, tanto en el paciente como

en el médico, la comprensión de la optimización de la situación de la vitamina D, independientemente de la hipotética disponibilidad de horas de sol en los países mediterráneos. La comunidad médica tiene una responsabilidad para aumentar los esfuerzos de vigilancia de la salud individual y de esta manera, asegurar una ingesta adecuada de vitamina D en los pacientes, además de informar a la población en general de la necesidad de tener unos niveles adecuados de esta hormona.

Sin embargo, el mensaje de salud pública es complejo. Mucha gente desconoce la dosis segura de exposición al sol, que puede variar dependiendo de la pigmentación de la piel. En la actualidad, la comunidad científica, paradójicamente, pone mayor énfasis en el riesgo de la sobre-exposición a radiación ultravioleta (UV) que en la necesidad de sub-exposición. Sabemos que ciertas poblaciones, incluyendo lactantes, niños, mujeres embarazadas, postmenopáusicas, personas mayores y especialmente las mujeres que cubren la mayor parte de su piel cuando están al aire libre, corren el riesgo de deficiencia de vitamina D. Las autoridades gubernamentales encargadas de la política de salud tendrán que decidir si el enriquecimiento de los alimentos o la toma de suplementos son la mejor manera de lograr niveles adecuados de vitamina D en poblaciones con ciertos grupos de riesgo³⁷.

Conflicto de intereses: Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Bibliografía

- Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med.* 2007; 357:266-81.
- Lips P. Vitamin D deficiency and secondary hyperparathyroidism in the elderly: consequences for bone loss and fractures and therapeutic implications. *Endocr Rev.* 2001;22:477-501.
- Bischoff-Ferrari HA, Dawson-hughes B, Willett WC, Staehelin HB, Bazemore MG, Zee RY, et al. Effect of Vitamin D on falls: a meta-analysis. *JAMA.* 2004;291:1999-2006.
- Quesada Gómez JM, Alonso J, Bouillon R. Vitamin D insufficiency as a determinant of hip fractures. *Osteoporos Int.* 1996;6 Suppl 3:42-7.
- Bischoff-Ferrari HA, Giovannucci E, Willett WC. Estimation of optimal serum concentrations of 25-hydroxyvitamin D for multiple health outcomes. *Am J Clin Nutr.* 2006;84:18-28.
- Human vitamin and mineral requirements. Report of a joint FAO/WHO expert consultation. Bangkok, Thailand. Rome: World Health Organization, Food and Agriculture Organization of the United Nations, 2002. Chapter 8.
- Department of Health and Human Services and the Department of Agriculture. Dietary guidelines for Americans 2005. Disponible en: <http://www.healthier-us.gov/dietaryguidelines/index.html>.
- Lips P, Chapuy MC, Dawson-Hughes B, Pols HA, Holick MF. An international comparison of serum 25-hydroxyvitamin D measurements. *Osteoporos Int.* 1999;11:394-7.
- Lensmeyer GL, Wiebe DA, Binkley N, Drezner MK. HPLC method for 25-hydroxyvitamin D measurement: comparison with contemporary assays. *Clin Chem.* 2006;52:1120-6.

10. Binkley N, Krueger D, Cowgill C, Plum L, Lake E, Hansen KE, et al. Assay variation confounds hypovitaminosis D diagnosis: a call for standardization. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;89:3152-7.
11. Binkley N, Krueger D, Gemar D. Correlation among 25-Hydroxy-Vitamin D Assays *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;89:3152-7.
12. Dawson-Hughes B, Heaney RP, Holick MF, Lips P, Meunier PJ, Vieth R. Estimates of optimal vitamin D status. *Osteoporos Int.* 2005;16:713-6.
13. Roux C, Bischoff-Ferrari HA, Papapoulos SE, de Papp AE, West JA, Bouillon R. New insights into the role of vitamin D and calcium in osteoporosis management: an expert roundtable discussion. *Curr Med Res Opin.* 2008;24:1363-70.
14. Quesada-Gómez JM and Díaz-Curiel M. Vitamin D Deficiency and consequences for the health of people in Mediterranean Countries from: *Nutrition and Health: Vitamin D.* Edited by: M.F. Holick, DOI 10.1007/978-1-60327-303-9_23, Springer Science+Business Media, 2010, Totowa, NJ, USA pag:453-67.
15. van der Wielen RP, Lowik MR, van den Berg H, de Groot LC, Haller J, Moreiras O, et al. Serum vitamin D concentrations among elderly people in Europe. *Lancet.* 1995;346:207-10.
16. McKenna MJ. Differences in vitamin D status between countries in young adults and the elderly. *Am J Med.* 1992;93:69-77.
17. Herberg S, Galan P, Preziosi P, Bertrais S, Mennen L, Malvy D, et al. The SUVIMAX Study: a randomized, placebo-controlled trial of the health effects of antioxidant vitamins and minerals. *Arch Intern Med.* 2004;164:2335-42.
18. González Padilla E, Soria López A, González Rodríguez E, García Santana S, Mirallave Pescador A, Grova Marco M, et al. Elevada prevalencia de hipovitaminosis D en los estudiantes de medicina de Gran Canaria, Islas Canarias (España). *Endocrinol Nutr.* 2011;58(6):267-73.
19. Quesada JM, Jans I, Benito P, et al. Vitamin D status of elderly people in Spain. *Age and Ageing.* 1989;18:392-7.
20. Mata-Granados JM, Luque de Castro MD, Quesada JM. Inappropriate serum levels of retinol, tocopherol, 25 hydroxyvitamin D₃ and 24,25 dihydroxy vitamin D₃ levels in healthy Spanish adults: simultaneous assessment by HPLC. *Clinical Biochemistry.* 2008;41:676-80.
21. Mezquita-Raya, P, Muñoz-Torres, M, Luna, JD, Luna V, López-Rodríguez F, Torres-Vela E, et al. Relation between vitamin D insufficiency, bone density, and bone metabolism in healthy postmenopausal women. *J Bone Miner Res.* 2001;16:1408-15.
22. Aguado P, del Campo MT, Garcés M, González-Casaús ML, Bernad M, Gijón-Baños J, et al. Low vitamin D levels in outpatient postmenopausal women from a rheumatology clinic in Madrid, Spain: their relationship with bone mineral density. *Osteoporos Int.* 2000;11:739-44.
23. Larrosa M, Gratacòs J, Vaqueiro M, Prat M, Campos F, Roqué M, et al. Prevalencia de hipovitaminosis D en una población anciana institucionalizada. Valoración del tratamiento sustitutivo. *Med Clin (Barc).* 2001;117:611-4.
24. Vaqueiro M, Baré ML, Antón E. Valoración del umbral óptimo de vitamina D en la población mayor de 64 años. *Med Clin (Barc).* 2006;127:648-50.
25. González-Clemente JM, Martínez-Osaba MJ, Miñarro A, Delgado MP, Mauricio D, Ribera F, et al. Hipovitaminosis D: alta prevalencia en ancianos de Barcelona atendidos ambulatoriamente. Factores asociados. *Med Clin (Barc).* 1999;113:641-5.
26. Gómez-Alonso C, Naves-Díaz ML, Fernández-Martín JL, Díaz-López JB, Fernández-Coto MT, Cannata-Andía JB, et al. Vitamin D status and secondary hyperparathyroidism: the importance of 25-hydroxyvitamin D cut-off levels. *Kidney International.* 2003;63:S44-S48.
27. Docio, S, Riancho JA, Pérez A, Olmos JM, Amado JA, González-Macías J, et al. Seasonal deficiency of vitamin D in children: a potential target for osteoporosis-preventing strategies? *J Bone Miner Res.* 1998;13:544-8.
28. Perez Castrillón JL, Niño Martín V. Niveles de vitamina D en población mayor de 65 años. *Rev Esp Enf Metab Oseas.* 2008;17:1-4.
29. Quesada Gomez JM, Díaz Curiel M, Sosa Henríquez M, Malouf-Sierra J, Nogués-Solan X, Gómez-Alonso C, et al. Low calcium intake and insufficient serum vitamin D status in treated and non-treated postmenopausal osteoporotic women in Spain. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2013;136:175-7.
30. Holick MF, Siris ES, Binkley N, Beard MK, Khan A, Katzner JT, et al. Prevalence of vitamin D inadequacy among postmenopausal North American women receiving osteoporosis therapy. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90:3215-24.
31. Holick MF. High Prevalence of Vitamin D Inadequacy and Implications for Health *Mayo Clin Proc.* 2006;81:353-73.
32. Quesada Gómez JM, Blanch Rubio J, Díaz Curiel M, Díez Pérez A. Calcium Citrate and Vitamin D in the Treatment of Osteoporosis. *Clin Drug Investig.* 2011;31(5):1-14.
33. Sosa Henríquez M, Gómez de Tejada Romero MJ, Recker RR, Cannata Andía JB, Del Pino Montes J, Díaz Curiel M, et al. Papel del calcio y la vitamina D en el tratamiento de la osteoporosis. *Rev Osteoporos Metab Miner.* 2010;2:61-75.
34. Giovannucci E, Liu Y, Hollis BW, Rimm EB. Independent Association of Low Serum 25-Hydroxyvitamin D and risk of myocardial infarction in men. *Arch Intern Med.* 2008;168:1174-80.
35. Dobnig H, Pilz S, Scharnagl H, Renner W, Seelhorst U, Wellnitz B, et al. 25-Hydroxyvitamin D and 1,25-Dihydroxyvitamin D levels with all-cause and cardiovascular mortality. *Arch Intern Med.* 2008;168:1340-9.
36. Autier P, Gandini S. Vitamin D supplementation and total mortality: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med.* 2007;167:1730-7.
37. Díaz Curiel M. Recomendaciones para una ingesta adecuada de calcio y vitamina D en la población española. Disponible en: <http://ib02.4doctors.science/vitamina-d/2016>.