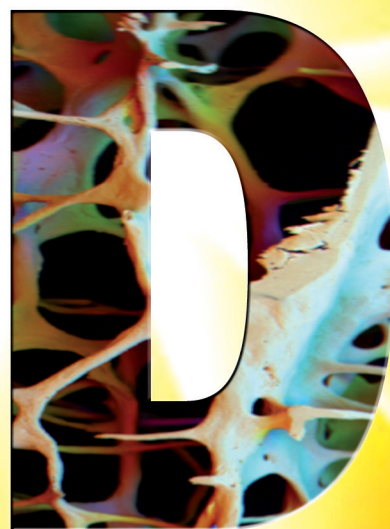


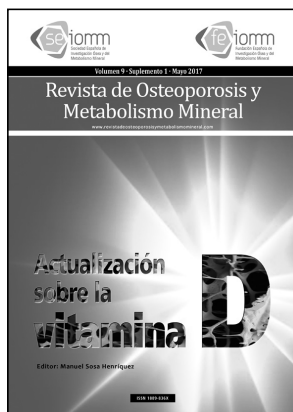
Volumen 9 · Suplemento 1 · Mayo 2017

# Revista de Osteoporosis y Metabolismo Mineral

[www.revistadeosteoporosisymetabolismomineral.com](http://www.revistadeosteoporosisymetabolismomineral.com)

**Actualización  
sobre la  
Vitamina**





*Director*  
**Manuel Sosa Henríquez**

*Redactora*  
**M<sup>a</sup> Jesús Gómez de Tejada Romero**

**Sociedad Española de Investigación  
Ósea y del Metabolismo Mineral  
(SEIOMM)**

*Presidente*  
**Josep Blanch Rubió**

*Vicepresidenta*  
**M<sup>a</sup> Jesús Moro Álvarez**

*Secretario*  
**Enrique Casado Burgos**

*Tesorero*  
**José Ramón Caeiro Rey**

*Vocales*  
**Guillermo Martínez Díaz-Guerra  
Mercedes Giner García**

*Presidente Electo*  
**Manuel Naves Díaz**

Velázquez, 94 (1<sup>a</sup> planta)  
28006 Madrid

Tel: +34-625 680 737  
Fax: +34-917 817 020

e-mail: [seiommm@seiommm.org](mailto:seiommm@seiommm.org)

<http://www.seiommm.org>

*Edición*



Avda. Reina Victoria, 47 (6<sup>o</sup> D)  
28003 Madrid

Tel. +34-915 538 297

e-mail: [correo@ibanezyplaza.com](mailto:correo@ibanezyplaza.com)

<http://www.ibanezyplaza.com>

*Maquetación*

**Concha García García**

*Traducción inglés*

**David Shea**

ISSN: 1889-836X

Envío de originales:

[romm@ibanezyplaza.com](mailto:romm@ibanezyplaza.com)

## SUMARIO

Vol. 9 (Supl 1) Mayo 2017

- 3** La vitamina D en el siglo XXI. Más allá de la osteoporosis  
Sosa Henríquez M, Gómez de Tejada Romero MJ
- 5** La vitamina D. Fisiología. Su utilización en el tratamiento de la osteoporosis  
Reyes Domínguez AI, Gómez de Tejada Romero MJ, Sosa Henríquez M
- 10** Prevalencia de hipovitaminosis D en nuestro medio  
Díaz Curiel M, Arboiro Pinel RM
- 16** Hipovitaminosis D en la infancia  
Gómez de Tejada Romero MJ, Sosa Henríquez M
- 24** Vitamina D y mujer  
Cancelo Hidalgo MJ
- 28** Vitamina D y enfermedades endocrinas  
Cortés Berdonces M, Jódar Gimeno E
- 31** La vitamina D en las enfermedades reumáticas  
Castro Domínguez F, Salman Monte TC, Blanch Rubió J
- 40** Vitamina D y fracturas por fragilidad  
Mesa Ramos M

## SUMMARY Vol. 9 (Supl 1) May 2017

- 3** Vitamin D in the 21st century. Beyond osteoporosis  
Sosa Henríquez M, Gómez de Tejada Romero MJ
- 5** Vitamin D. Physiology. Its use in the treatment of osteoporosis  
Reyes Domínguez AI, Gómez de Tejada Romero MJ, Sosa Henríquez M
- 10** Prevalence of hypovitaminosis D in our environment  
Díaz Curiel M, Arboiro Pinel RM
- 16** Hypovitaminosis D in childhood  
Gómez de Tejada Romero MJ, Sosa Henríquez M
- 24** Vitamin D and woman  
Cancelo Hidalgo MJ
- 28** Vitamin D and endocrine diseases  
Cortés Berdonces M, Jódar Gimeno E
- 31** Vitamin D in rheumatic diseases  
Castro Domínguez F, Salman Monte TC, Blanch Rubió J
- 40** Vitamin D and fragility fractures  
Mesa Ramos M

- Este suplemento ha sido patrocinado por Laboratorios Italfármaco, S.A.  
- La publicación refleja opiniones y conclusiones de los autores firmantes.  
- Los principios activos y medicamentos que se mencionan deben ajustarse a las indicaciones de la ficha técnica aprobada en España.

**Sosa Henríquez M<sup>1,2</sup>, Gómez de Tejada Romero MJ<sup>1</sup>**

1 Universidad de Las Palmas de Gran Canaria - Instituto Universitario de Investigaciones Biomédicas y Sanitarias - Grupo de Investigación en Osteoporosis y Metabolismo Mineral - Las Palmas de Gran Canaria (España)

2 Hospital Universitario Insular - Unidad Metabólica Ósea - Las Palmas de Gran Canaria (España)

3 Universidad de Sevilla - Departamento de Medicina - Sevilla (España)

# La vitamina D en el siglo XXI. Más allá de la osteoporosis

DOI: <http://dx.doi.org/10.4321/S1889-836X2017000200001>

Correspondencia: Manuel Sosa Henríquez - Universidad de Las Palmas de Gran Canaria - Grupo de Investigación en Osteoporosis y Metabolismo Mineral - C/Espronceda, 2 - 35005 Las Palmas de Gran Canaria (España)  
Correo electrónico: [manuel.sosa@ulpgc.es](mailto:manuel.sosa@ulpgc.es)

## Introducción

El interés por la vitamina D ha aumentado de manera extraordinaria en los últimos años. Baste con observar en la figura 1 que el número de artículos que se han publicado en revistas recogidas por la base de datos "PubMed" se ha multiplicado casi por 4 desde el año 2000 al 2016.

La vitamina D, que mantiene su nombre por costumbre o por la historia relacionado con su descubrimiento, es en realidad un complejo sistema hormonal<sup>1</sup>, siendo su estructura muy parecida a la de las hormonas esteroideas.

La hormona D, como en realidad deberíamos denominarla<sup>2</sup>, comenzó a estudiarse y a relacionarse con el metabolismo mineral óseo. Es bien conocido que su déficit produce una enfermedad esquelética que es denominada raquitismo en los niños y osteomalacia en los adultos<sup>3</sup>. Posteriormente y ya en el siglo XX, se comprobó que prácticamente todas las células del organismo tienen receptores para esta hormona, por lo que se fue ampliando su conocimiento en otros aspectos fisiopatológicos y clínicos, tanto en la osteoporosis<sup>3,5</sup> como en otras enfermedades diferentes de las óseas. A la relación de la vitamina D con estos procesos se ha denominado "efectos extraóseos de la vitamina D"<sup>3,6,9</sup>.

Hoy en día conocemos mejor la relación de la vitamina D con el músculo y las caídas<sup>4</sup>, con la diabetes *mellitus*, tanto tipo 1 como 2<sup>10</sup>, con la hipertensión arterial y la cardiopatía isquémica<sup>11</sup>, el sistema inmunitario y las enfermedades autoinmunes<sup>12</sup>, las infecciones respiratorias<sup>13</sup>, el asma bronquial<sup>14</sup> o el cáncer<sup>3,7,8,15</sup>, por solo nombrar algunas de las relaciones sobre las que se ha publicado un mayor número de artículos.

La vitamina D tiene un complejo, delicado y bien conocido sistema de regulación, según el

cual su síntesis cutánea o su ingestión produce la vitamina D<sub>3</sub> o colecalciferol, que es transportada al hígado donde es hidroxilada en 25-hidroxitamina D o calcifediol, siendo éste el metabolito que mejor mide la reserva orgánica de vitamina D. Posteriormente en el riñón se produce una nueva hidroxilación que conduce a la formación del metabolito activo de la hormona que es el 1,25 dihidroxicolecalciferol o calcitriol<sup>1,16-19</sup>.

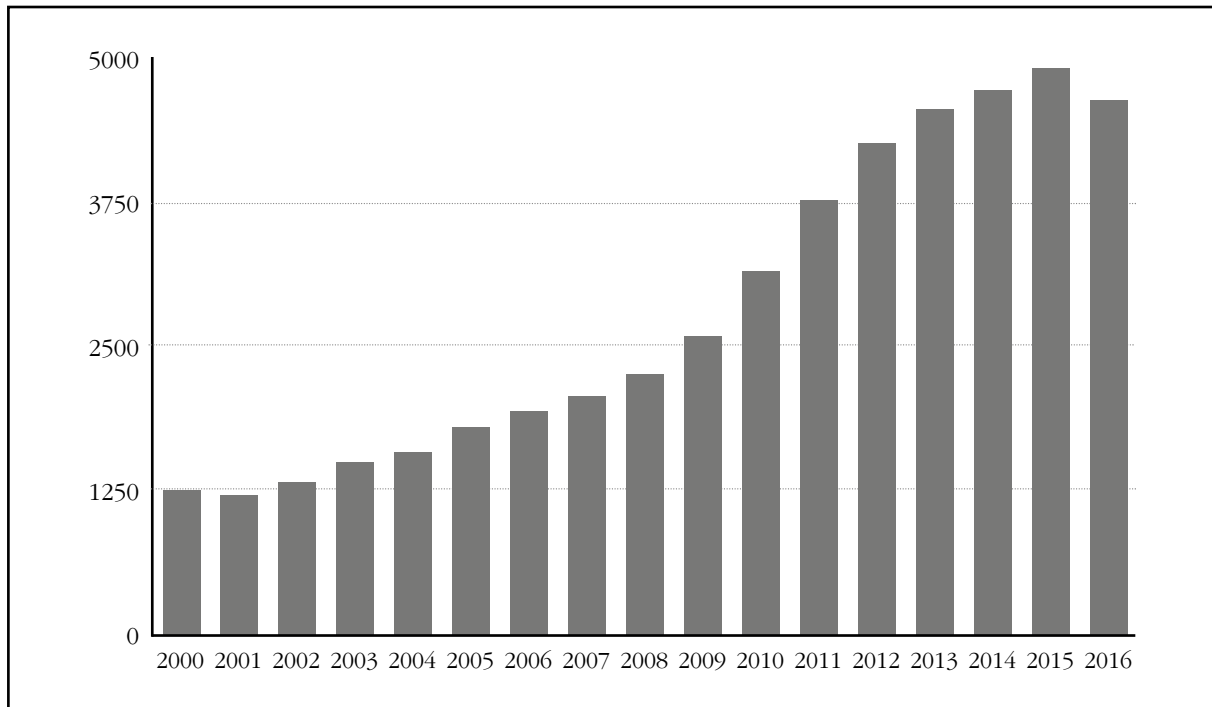
Debe tenerse en cuenta estas diferencias, pues no existe una bioequivalencia establecida entre los distintos metabolitos, y tampoco son equipotentes la vitamina D<sub>3</sub> o colecalciferol, la 25-hidroxitamina D o calcifediol<sup>20</sup> ni el metabolito final, el 1,25 dihidroxicolecalciferol, que por su potencia y limitaciones terapéuticas su presentación farmacológica precisa de un visado de inspección para su prescripción.

En esta monografía pretendemos efectuar una actualización sobre algunos de los aspectos que nos han parecido más interesantes sobre la vitamina D, como la prevalencia de hipovitaminosis D en nuestro medio, algo que desde un punto de vista teórico sería difícil de aceptar en nuestra "soleada España", a otros aspectos menos conocidos como la hipovitaminosis D en niños, así como una visión diferente de la vitamina D y la mujer.

Completamos la monografía con una actualización sobre la vitamina D y su utilización en la prevención y tratamiento de la osteoporosis y las fracturas por fragilidad, y otros aspectos extraóseos, como las enfermedades endocrinas y reumáticas.

Los colaboradores son todos autores de reconocido prestigio y gran experiencia en el campo del metabolismo mineral óseo. Solo nos queda confiar en que los lectores encuentren útil la monografía para el mejor tratamiento de los pacientes, que son la razón de ser de la Medicina.

Figura 1. Publicaciones en PubMed incluyendo solo el término "vitamin D" desde el 1 de enero de 2000 al 31 de diciembre de 2016



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

### Bibliografía

1. Bischoff-Ferrari H. Vitamin D - from essentiality to functionality. *Int J Vitam Nutr Res.* 2012;82(5):321-6.
2. Norman AW. From vitamin D to hormone D - fundamentals of the vitamin D system. *Am J Clin Nutr.* 2008;88(suppl):491s-9s.
3. Holick M. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med.* 2007; 357(3):266-81.
4. Holick MF. High prevalence of vitamin D inadequacy and implications for health. *Mayo Clin Proc.* 2006;81(3):353-73.
5. Holick MF. Resurrection of vitamin D and rickets. *J Clin Invest.* 2006;116(8):2062-72.
6. Lips P, Duong TU, Oleksik A, Black D, Cummings S, Cox D, et al. A global study of vitamin D status and parathyroid function in postmenopausal women with osteoporosis: baseline data from the Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation Clinical Trial. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86(3):1212-21.
7. Bikle DD. Extra-skeletal actions of vitamin D. *Ann New York Acad Sci.* 2016;1376:29-52.
8. Holick MF, Chen TC. Vitamin D deficiency: a worldwide health problem. *Am J Clin Nutr.* 2008;87:1080-6.
9. Holick MF. Vitamin D status: measurement, interpretation and clinical application. *Ann Epidemiol.* 2009;19(2):73-8.
10. Al-Timimi DJ, Ali AF. Serum 25(OH) D in diabetes mellitus type 2: relation to glycaemic control. *J Clin Diagnostic Res.* 2013;7(12):2686-8.
11. Alkhatatbeh MJ, Abdul-Razzak KK, Khasawneh LQ, Saadeh NA. High prevalence of vitamin D deficiency and correlation of serum vitamin d with cardiovascular risk in patients with metabolic syndrome. *Metab Syndr Relat Disord.* 2017 Mar 27. [Epub ahead of print].
12. Broder AR, Tobin JN, Putterman C. Disease-specific definitions of vitamin D deficiency need to be established in autoimmune and non-autoimmune chronic diseases: a retrospective comparison of three chronic diseases. *Arthritis Res Ther.* 2010;12(5):1-8.
13. Martineau A, Jolliffe D, Hooper R, Greenberg L, Aloia J, Bergman P, et al. S102 Vitamin D supplementation to prevent acute respiratory infections: systematic review and meta-analysis of individual participant data. *Thorax.* 2016;71(Suppl 3):A60-1.
14. Kim Y-R, Seo S-C, Yoo Y, Choung JT. Are children with asthma in south korea also associated with vitamin D deficiency? *Environ Health Toxicol.* 2017;1-7.
15. Acevedo F, Pérez V, Pérez-Sepúlveda A, Florenzano P, Artigas R, Medina L, et al. High prevalence of vitamin D deficiency in women with breast cancer: the first Chilean study. *The Breast.* 2016;29:39-43.
16. Binkley N, Krueger D, Cowgill CS, Plum L, Lake E, Hansen KE, et al. Assay variation confounds the diagnosis of hypovitaminosis D: A call for standardization. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89(7):3152-7.
17. Dawson-Hughes B, Heaney RP, Holick MF, Lips P, Meunier PJ, Vieth R. Estimates of optimal vitamin D status. *Osteoporos Int.* 2005;16(7):713-6.
18. Glendenning P. Measuring vitamin D. *Aust Prescr.* 2015;38(1):12-5.
19. Glendenning P, Inderjeeth CA. Vitamin D: methods of 25 hydroxyvitamin D analysis, targeting at risk populations and selecting thresholds of treatment. *Clin Biochem.* 2012;45(12):901-6.
20. Navarro-Valverde C, Sosa-Henríquez M, Alhambra-Expósito MR, Quesada-Gómez JM. Vitamin D3 and calcidiol are not equipotent. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2016;164:205-8.

**Reyes Domínguez AI, Gómez de Tejada Romero MJ<sup>1,2</sup>, Sosa Henríquez M<sup>1,3</sup>**

1 Universidad de Las Palmas de Gran Canaria - Instituto Universitario de Investigaciones Biomédicas y Sanitarias - Grupo de Investigación en Osteoporosis y Metabolismo Mineral - Las Palmas de Gran Canaria (España)

2 Universidad de Sevilla - Departamento de Medicina - Sevilla (España)

3 Hospital Universitario Insular - Unidad Metabólica Ósea - Las Palmas de Gran Canaria (España)

## La vitamina D. Fisiología. Su utilización en el tratamiento de la osteoporosis

DOI: <http://dx.doi.org/10.4321/S1889-836X2017000200002>

Correspondencia: Manuel Sosa Henríquez - Universidad de Las Palmas de Gran Canaria - Grupo de Investigación en Osteoporosis y Metabolismo Mineral - C/Espronceda, 2 - 35005 Las Palmas de Gran Canaria (España)  
Correo electrónico: [manuel.sosa@ulpgc.es](mailto:manuel.sosa@ulpgc.es)

### Introducción. Fisiología de la vitamina D

La vitamina D no es una vitamina en el sentido estricto de la palabra. No es un componente esencial de la dieta, y es perfectamente posible, en la mayoría de los lugares, obtenerla a través de la exposición al sol, ya que se sintetiza en la piel por la influencia de los rayos ultravioleta solares<sup>1</sup> (Figura 1).

Para ser funcional precisa una hidroxilación en el hígado, donde se convierte en 25-hidroxi-vitamina D<sub>3</sub> o 25 hidroxicolecalciferol (25HCC). Posteriormente se produce otra hidroxilación en el túbulo renal, convirtiéndose en 1,25 dihidroxi-vitamina D<sub>3</sub> (1,25DHCC) o calcitriol, la verdadera hormona D, con acciones fisiológicas en los individuos de todas las edades<sup>2,3</sup> (Tabla 1). La función fisiológica más conocida de esta hormona es la regulación del metabolismo del calcio y del fósforo, a fin de mantener las concentraciones de estos iones estables en sangre, y la mineralización adecuada del esqueleto<sup>2</sup>.

El sistema endocrino de la vitamina D es crítico, no solo para mantener la salud ósea, sino la de todo el organismo en su conjunto. Los efectos de la vitamina D en otras células y tejidos del organismo y su influencia en todo tipo de enfermedades se han denominado acciones extraóseas de la vitamina D<sup>4</sup>, y serán comentadas con más detalle en otros capítulos de esta monografía.

### Determinación del estado de la vitamina D

El 25HCC es el único metabolito de vitamina D que se usa para determinar si un paciente tiene deficiencia de vitamina D, niveles suficientes o si está intoxicado<sup>5,6</sup>. Este metabolito es la principal forma de la vitamina D circulante y tiene una vida media de aproximadamente 2-3 semanas. El 25HCC es una sumatoria de la vitamina D tanto la que se produce a partir de la exposición al sol como la que se ingiere<sup>5,6</sup>.

Aunque el 1,25DHCC es la forma biológicamente activa de la vitamina D y, por lo tanto, podría pensarse que es el metabolito ideal para conocer el estado de vitamina D, en realidad no es así. Hay varias razones para ello. La primera es que la vida media de circulación de la 1,25DHCC es de sólo 4-6 horas. Por otra parte, los niveles circulantes de 1,25DHCC son mil veces menores que los de 25HCC. A medida que el paciente se convierte en vitamina D-deficiente, hay una disminución en la absorción intestinal de calcio, lo cual reduce el calcio ionizado pasajeramente. Esta señal es reconocida por el sensor de calcio en las glándulas paratiroides para aumentar la producción y secreción de hormona paratiroidea (PTH), la cual, además de aumentar la reabsorción tubular de calcio en el riñón, aumenta la movilización de calcio en el esqueleto y también incrementa la producción renal de 1,25DHCC<sup>6,7</sup>. De manera que, cuando un paciente comience a tener niveles insuficientes o deficientes de vitamina D, el aumento compensatorio de la PTH hace que los valores séricos de 1,25DHCC sean normales o incluso elevados. Por ello, su determinación no es útil como medida del estado de la vitamina D, aunque ha sido usado eficazmente en el diagnóstico de varios trastornos adquiridos y heredados en el metabolismo del calcio en lo que se refiere a la alteración en la producción renal o extra-renal de 1,25DHCC<sup>7-9</sup>.

En la actualidad disponemos de varias técnicas de laboratorio para medir el 25HCC. El patrón oro sigue siendo la cromatografía líquida de alta presión (HPLC), pero es una técnica compleja y no disponible en todos los laboratorios, por lo que en su lugar se ha generalizado el uso de métodos automatizados más sencillos como la inmunoquimioluminiscencia<sup>8,9</sup>.

Figura 1. Regulación fisiológica de la vitamina D

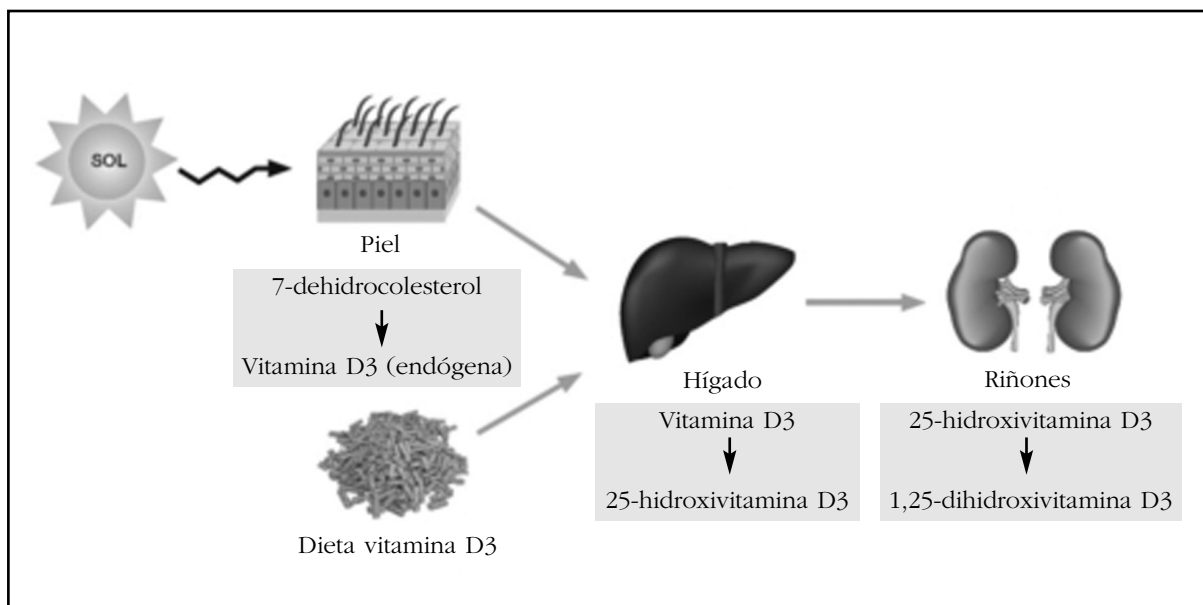


Tabla 1. Metabolitos de la vitamina D

Nombre	Abreviaturas utilizadas	Función
Colecalciferol o vitamina D <sub>3</sub>	CC, (D <sub>3</sub> )	Sustrato
Calcifediol, calcidiol	25HCC, 25(OH)D <sub>3</sub>	Mide la reserva
Calcitriol	1,25DHCC, 1,25(OH)2D <sub>3</sub>	Metabolito activo

### ¿Cuáles son los niveles óptimos de vitamina D?

Un problema fundamental en la determinación de 25HCC lo constituye la precisión y reproducibilidad de los métodos disponibles para su medida. A pesar de la variabilidad entre los métodos disponibles para medir vitamina D y aunque no hay un consenso universal plenamente aceptado sobre los niveles de calcifediol adecuados, cada vez es mayor el acuerdo de que concentraciones de 25HCC superiores a 30 ng/mL (para pasar a nmol/L multiplicar por 2,5) constituye un estado óptimo de vitamina D que asegura la salud ósea, aunque probablemente se requieren niveles de calcifediol más elevados para asegurar otros objetivos de salud. La concentración sérica mínima deseable de calcifediol debería ser en todas las personas superior a 20 ng/mL, lo cual implicaría una media cercana a los 30 ng/mL en toda la población<sup>37</sup>.

En la tabla 2 se recogen los valores de 25HCC que se han considerado como óptimos para la prevención de diversos eventos, aunque sobre esto no hay consenso.

Se considera que los pacientes presentan deficiencia severa de vitamina D con niveles séricos de calcifediol menores de 10 ng/mL y deficiencia moderada o insuficiencia cuando están entre 10 y 20 ng/mL, estando los valores óptimos por encima de 30 ng/mL. Los niveles séricos de calcifediol idóneos no se han

definido claramente, pero podrían deducirse de poblaciones muy expuestas al sol, en las cuales es muy difícil sobrepasar una concentración sérica de calcifediol de 65-70 ng/mL. Por tanto, niveles séricos de calcifediol entre 30 y 70 ng/mL de 25HCC parecen los más fisiológicos y son los recomendables. En una revisión de treinta trabajos no se ha evidenciado toxicidad en pacientes con niveles de calcifediol por debajo de 100 ng/mL<sup>37</sup> (Figura 2).

### ¿Son equivalentes todos los metabolitos de la vitamina D?

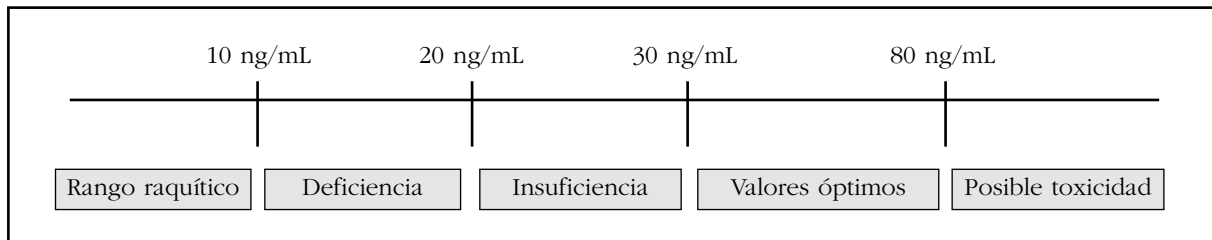
En España se prescribe en el tratamiento de la osteoporosis la misma dosis de calcidiol que de vitamina D<sub>3</sub> (colecalfiferol), a pesar de no haber suficientes evidencias disponibles donde se demuestre su equipotencia. En un estudio reciente de Quesada y cols., realizado con 40 pacientes postmenopáusicas que presentaban osteopenia y déficit de vitamina D, se estableció que la vitamina D<sub>3</sub> y su metabolito el 25HCC no son equipotentes, basados en el aumento de la 25HCC por el calcidiol y el colecalfiferol. Se trata de moléculas con diferentes mecanismos farmacológicos que deben ser prescritos con diferentes dosis para obtener el mismo resultado<sup>10</sup>.

El calcidiol es más rápido, potente y polar, característica que influye en la absorción intestinal y en su transporte en la sangre por la proteína

Tabla 2. Valores séricos de 25HCC sugeridos para lograr un objetivo clínico o analítico

Objetivo	Valores séricos de 25HCC recomendados (en ng/mL)	Autor	Referencia bibliográfica
Óptima absorción de calcio	32	Heaney	20
Reducción del riesgo de fractura globalmente	30	Trivedi	21
Evitar hiperparatiroidismo secundario	24	Kuchuk	22
Óptima densidad mineral ósea	36-40	Bischoff-Ferrari	23
Reducción de caídas	24	Bischoff-Ferrari	24
Reducción fractura de cadera	40	Bischoff-Ferrari	25
Rango raquitismo/osteomalacia	8	Heaney	20

Figura 2. Clasificación de los pacientes en función de los niveles séricos de 25HCC



transportadora DBP (*Vitamin D binding protein*). Se trata de un metabolito con una semivida más corta y, lógicamente, conlleva un mayor y más rápido aumento de concentración de 25HCC.

La administración de la 25HCC implica un aumento de 2 a 5 veces la actividad que supone administrar vitamina D<sub>3</sub> en la inducción de la absorción intestinal y la movilización del calcio desde el hueso, y podría llevar a la sobredosificación y a un gran riesgo de hipervitaminosis D e hipercalcemia inducida por el calcidiol, como se ha publicado recientemente en Medicina Clínica por García Doladé y cols.<sup>11</sup>.

### Necesidades de vitamina D<sub>3</sub> para adquirir los valores séricos óptimos de 25HCC

Es bien conocido que el incremento sérico de 25HCC tras una dosis de vitamina D<sub>3</sub> es inversamente proporcional al valor basal de vitamina D. Dicho de otra manera, entre más bajos sean los niveles de vitamina D, establecidos por la determinación en sangre de 25HCC, mayor será el aumento observado<sup>12,13</sup>. Así, por cada 40 UI de vitamina D<sub>3</sub> administradas por vía oral diariamente, se ha calculado un incremento medio de 0,48 ng/mL de 25HCC cuando los valores previos de vitamina D son bajos, pero este incremento, con las mismas 40 UI de vitamina D<sub>3</sub>, es de tan solo 0,28 ng/mL cuando los niveles de 25HCC estaban previamente por encima de 28 ng/mL.

En los jóvenes y en los adultos de edad media, basta la administración de 25 µg de vitamina D<sub>3</sub> al

día para corregir la deficiencia de vitamina D y mantener unos niveles de 25HCC entre 32 y 40 ng/mL<sup>14</sup>. Holick ha sugerido la administración de 50.000 UI de vitamina D<sub>3</sub> cada 15 días para conseguir unos niveles séricos de 25HCC entre 30 y 40 ng/mL<sup>15</sup>. Aquellos pacientes que tengan unos niveles basales más bajos de vitamina D pueden necesitar dosis mayores. Curiosamente, la ingesta de calcio no parece modificar el efecto de la administración de la vitamina D<sub>3</sub> en los niveles séricos de 25HCC<sup>15</sup>.

Con todo ello y teniendo en cuenta también las recomendaciones realizadas por las guías clínicas internacionales, se recomienda una dosis de vitamina D<sub>3</sub> de entre 600-2000 UI, de tal manera que podría ser administrada diariamente o en su equivalente semanal o mensual<sup>16-18</sup>.

### La vitamina D en el tratamiento de la osteoporosis

Todos los estudios de referencia con fármacos utilizados para el tratamiento de la osteoporosis postmenopáusica han sido realizados administrando a todos los pacientes un suplemento de calcio y vitamina D. Las cantidades de vitamina D fueron variables, oscilando entre 350 UI en el estudio FIT con alendronato hasta 1.200 UI en otros<sup>22-34</sup>. En algunos estudios se efectuaba una determinación de los niveles séricos de 25HCC y en función de los mismos se ajustaba la dosis indicada. En otros, la administración era uniforme, con la misma dosis para todos. Un resumen de los mismos se muestra en la tabla 3.

Tabla 3. Fármacos aprobados para el tratamiento de la osteoporosis en España. Cantidad de vitamina D3 utilizada en cada estudio

Fármaco	Acrónimo	1 <sup>er</sup> autor	Vitamina D3	Referencia bibliográfica
Alendronato	FIT	Black	250	26
Risedronato	VERT	Harris	500	27
Risedronato	HIP	McClung	500	28
Ibandronato	BONE	Delmas	400	29
Zoledronato	HORIZON	Black	400-1200	30
Raloxifeno	MORE	Ettinger	400-600	31
Bazedoxifeno		Silverman	400-800	32
Calcitonina	PROOF	Chesnut	400	33
PTH 1-34. Teriparatide		Neer	400-1200	34
PTH 1-84		Greenspan	400	35
Estroncio	TROPOS	Reginster	400-800	36
Estroncio	SOTI	Meunier	400-800	37
Denosumab	FREEDOM	Cummings	400-800	38

La vitamina D3 fue siempre el único metabolito utilizado. Ninguno de estos trabajos ha empleado calcifediol ni tampoco calcitriol. Por ello, si aplicamos los criterios recogidos en la Medicina Basada en la Evidencia, cualquier fármaco que se utilice para el tratamiento de la osteoporosis debería prescribirse conjuntamente con un suplemento de calcio y vitamina D3<sup>19</sup>.

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

### Bibliografía

- Piotrowska A, Wierzbicka J, Zmijewski MA. Vitamin D in the skin physiology and pathology. *Acta Biochim Pol.* 2016;63(1):17-29.
- Bikle DD. NIH Public Access. *Physiol Rev.* 2016;96(1):365-408.
- Holick MF, Chen TC. Vitamin D deficiency: a worldwide health problem. *Am J Clin Nutr.* 2008;87:1080-6.
- Bikle DD. Extra-skeletal actions of vitamin D. *Ann New York Acad Sci [Internet].* 2016;1376:29-52.
- Holick MF. High Prevalence of Vitamin D Inadequacy and Implications for Health - ProQuest. *Mayo Clin Proc. [Internet].* Mayo Foundation for Medical Education and Research. 2006;81(3):353-73.
- Holick MF. Resurrection of vitamin D and rickets. *J Clin Invest.* 2006;116(8):2062-72.
- Holick M. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med.* 2007;357(3):266-81.
- Glendenning P, Inderjeeth CA. Vitamin D: methods of 25 hydroxyvitamin D analysis, targeting at risk populations and selecting thresholds of treatment. *Clin Biochem.* 2012;45(12):901-6.
- Glendenning P. Measuring vitamin D. *Aust Prescr.* 2015;38(1):12-5.
- Navarro-Valverde C, Sosa-Henríquez M, Alhambra-Expósito MR, Quesada-Gómez JM. Vitamin D3 and calcidiol are not equipotent. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2016;164(2015):205-8.
- García Doladé N, Cereza García G, Madurga Sanz M MCD. Riesgo de hipercalcemia e hipervitaminosis D por calcifediol. Revisión de casos notificados al Sistema Español de Farmacovigilancia. *Med Clin (Barc).* 2013;141(2):88-9.
- Lips P, Duong TU, Oleksik A, Black D, Cummings S, Cox D, et al. A Global Study of Vitamin D Status and Parathyroid Function in Postmenopausal Women with Osteoporosis: Baseline Data from the Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation Clinical Trial. 2016;86(3):1212-21.
- Dawson-Hughes B, Heaney RP, Holick MF, Lips P, Meunier PJ, Vieth R. Estimates of optimal vitamin D status. *Osteoporos Int.* 2005;16(7):713-6.
- Tangpricha V, Koutkia P, Rieke SM, Chen TC, Perez AA, Holick MF. Fortification of orange juice with vitamin D: a novel approach for enhancing vitamin D nutritional health. *Am J Clin Nutr.* 2003;77(6):1478-83.
- Goussous R, Song L, Dallal GE, Dawson-Hughes B. Lack of effect of calcium intake on the 25-hydroxyvitamin d response to oral vitamin D3. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90(2):707-11.
- Qaseem A, Snow V, Shekelle P, Hopkins R Jr, Forciea MA, Owens DK. Clinical Efficacy Assessment Subcommittee of the American College of Physicians. Pharmacologic treatment of low bone density or osteoporosis to prevent fractures: A clinical practice guideline from the American College of Physicians. *Ann Intern Med.* 2008;149(6):404-15.
- Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, Gordon CM, Hanley DA, Heaney RP, et al. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: An endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96(7):1911-30.



18. Papaioannou A, Morin S, Cheung AM, Atkinson S, Brown JP, Feldman S, et al. 2010 clinical practice guidelines for the diagnosis and management of osteoporosis in Canada: Summary. *CMAJ*. 2010;182(17):1864-73.
19. Sosa-Henrriquez M, Gómez de Tejada Romero MJ. Tratamiento de la Osteoporosis. *Medicine*. 2014;11(60):3545-54.
20. Heaney RP. Functional indices of vitamin D status and ramifications of vitamin D deficiency 1-4. *Am J Clin Nutr*. 2004;25:1706-9.
21. Trivedi DP, Doll R, Khaw KT. 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*. 2003;326(7387):469.
22. Kuchuk NO, Pluijm SMF, Van Schoor NM, Looman CWN, Smit JH, Lips P. Relationships of Serum 25-Hydroxyvitamin D to Bone Mineral Density and Serum Parathyroid Hormone and Markers of Bone Turnover in Older Persons. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009;94:1244-50.
23. Bischoff-Ferrari H, Dietrich T, John Orav E D-HB. Positive association Vitamin D Levels and Bone Mineral Density: a population-based study of younger and older adults. *Am J Med*. 2004;116:634-9.
24. Bischoff-Ferrari H. Vitamin D - from essentiality to functionality. *Int J Vitam Nutr Res*. 2012;82(5):321-6.
25. Bischoff-Ferrari H, Willett WC, Wong JB, Giovannucci E, Dietrich T. Fracture prevention with vitamin D supplementation: a meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA*. 2005;293(18):2257-64.
26. Black DM, Thompson DE, Bauer DC, Ensrud K, Musliner T, Hochberg MC, et al. Fracture Risk Reduction with Alendronate in Women with Osteoporosis: The Fracture Intervention Trial. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000;85(11):4118-24.
27. Harris ST, Watts NB, Genant HK, McKeever CD, Hangartner T, Keller M, et al. Effects of risedronate treatment on vertebral and nonvertebral fractures in women with postmenopausal osteoporosis: a randomized controlled trial. Vertebral Efficacy With Risedronate Therapy (VERT) Study Group. *JAMA*. 1999;282(14):1344-52.
28. McClung MR, Geusens P, Miller PD, Zippel H, Bensen WG, Roux C, et al. Effect of Risedronate on the Risk of Hip Fracture in Elderly Women. *N Engl J Med*. 2001;344(5):333-40.
29. Delmas PD, Recker RR, Chesnut CH, Skag A, Stakkestad JA, Emkey R, et al. Daily and intermittent oral ibandronate normalize bone turnover and provide significant reduction in vertebral fracture risk: results from the BONE study. *Osteoporos Int*. 2004;15(10):792-8.
30. Black DM, Delmas PD, Eastell R, Reid IR, Boonen S, Cauley JA, et al. Once-Yearly Zoledronic Acid for Treatment of Postmenopausal Osteoporosis. *N Engl J Med*. 2007;356(18):1809-22.
31. Ettinger B. Reduction of Vertebral Fracture Risk in Postmenopausal Women With Osteoporosis Treated With Raloxifene. *JAMA*. 1999;282(7):637.
32. Silverman SL, Christiansen C, Genant HK, Vukicevic S, Zanchetta JR, de Villiers TJ, et al. Efficacy of Bazedoxifene in Reducing New Vertebral Fracture Risk in Postmenopausal Women With Osteoporosis: Results From a 3-Year, Randomized, Placebo, and Active-Controlled Clinical Trial. *J Bone Miner Res*. 2008;23(12):1923-34.
33. Chesnut CH, Silverman S, Andriano K, Genant H, Gimon A, Harris S, et al. A Randomized Trial of Nasal Spray Salmon Calcitonin in Postmenopausal Women with Established Osteoporosis: the Prevent Recurrence of Osteoporotic Fractures Study. *Am J Med*. 2000;109:267-76.
34. Neer RM, Arnaud CD, Zanchetta JR, Prince R, Gaich GA, Reginster J-Y, et al. Effect of Parathyroid Hormone (1-34) on Fractures and Bone Mineral Density in Postmenopausal Women with Osteoporosis. *N Engl J Med*. 2001;344(19):1434-41.
35. Greenspan SL, Bone HG, Ettinger MP, Hanley DA, Lindsay R, Zanchetta JR, et al. Effect of recombinant human parathyroid hormone (1-84) on vertebral fracture and bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis: a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2007;146(5):326-39.
36. Reginster JY, Seeman E, De Vernejoul MC, Adami S, Compston J, Phenekos C, et al. Strontium Ranelate Reduces the Risk of Nonvertebral Fractures in Postmenopausal Women with Osteoporosis: Treatment of Peripheral Osteoporosis (TROPOS) Study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005;90(5):2816-22.
37. Meunier PJ, Roux C, Seeman E, Ortolani S, Badurski JE, Spector TD, et al. The Effects of Strontium Ranelate on the Risk of Vertebral Fracture in Women with Postmenopausal Osteoporosis. *N Engl J Med*. 2004;350(5):459-68.
38. Cummings SR, Martin JS, McClung MR, Siris ES, Eastell R, Reid IR, et al. Denosumab for Prevention of Fractures in Postmenopausal Women with Osteoporosis. *N Engl J Med*. 2009;361(8):756-65.

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](mailto: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 humana<sup>1</sup>. 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 fracturas<sup>1-4</sup>. 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<sup>1-5</sup>.

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 D<sub>2</sub> y vitamina D<sub>3</sub>. Se creía que la vitamina D<sub>2</sub> era menos eficaz que la vitamina D<sub>3</sub> en el mantenimiento de los niveles de 25-hidroxivitamina D [25HCC] o calcidiol, debido a su metabolismo más rápido<sup>2</sup>. 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 organismo<sup>6</sup> 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 D<sub>3</sub> [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-paracrina<sup>7</sup>.

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 mundo<sup>6</sup>.

## Requerimientos diarios de vitamina D

De acuerdo con las recomendaciones de la Organización de las Naciones Unidas para la Alimentación y la Agricultura (FAO)<sup>6</sup> 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)<sup>7</sup>. 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 sérico<sup>8</sup>. 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 HPLC<sup>9</sup> 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<sup>1,5,10</sup>.

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/mL<sup>11</sup>. 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/mL<sup>12</sup>.

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<sup>1,10</sup>. La insuficiencia de vitamina D es especialmente prevalente entre pacientes osteoporóticas, sobre todo en postmenopáusicas y personas con fracturas por fragilidad<sup>1</sup>.

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<sup>1,2,13,14</sup>. 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 SENECA<sup>15</sup>, 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/mL<sup>16</sup>. 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/día<sup>17</sup>. Han sido publicados resultados similares en alumnos de Medicina de la Universidad de Las Palmas de Gran Canaria, en las soleadas Islas Canarias<sup>18</sup>. 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<sup>14,19-29</sup>.

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	
<b>Neonatos</b>							
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	
<b>Niños</b>							
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	
<b>Hombres</b>							
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	
<b>Mujeres</b>							
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	
<b>Embarazo</b>							
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	
<b>Lactancia</b>							
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/mL<sup>29</sup> similar a otros informes en otras partes del mundo<sup>16,17,30</sup>. 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 cadera<sup>31</sup>. Todas las guías terapéuticas para el tratamiento de la osteoporosis recomiendan un suplemento de calcio y vitamina D<sup>32</sup>. Sin embargo, los resultados de varios estudios observacionales transversales recientes llevados a cabo en España<sup>32,33</sup> 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 intestinal<sup>31</sup>.

Además, la hipovitaminosis D también aumenta el riesgo de síndrome metabólico, hipertensión arterial, enfermedades cardiovasculares<sup>34</sup>, enfermedad arterial periférica, riesgo de infarto de miocardio<sup>34</sup> y mortalidad cardiovascular<sup>35</sup>. Por otra parte, la toma de suplementos de vitamina D parece estar asociada con disminuciones en las tasas de mortalidad total<sup>36</sup>.

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 riesgo<sup>37</sup>.

**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, Willet 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>.

**Gómez de Tejada Romero MJ<sup>1,2</sup>, Sosa Henríquez M<sup>2,3</sup>**

1 Departamento de Medicina - Universidad de Sevilla (España)

2 Grupo de Investigación en Osteoporosis y Metabolismo Mineral - Instituto Universitario de Investigaciones Biomédicas y Sanitarias - Universidad de Las Palmas de Gran Canaria (España)

3 Unidad Metabólica Ósea - Hospital Universitario Insular - Las Palmas de Gran Canaria (España)

# Hipovitaminosis D en la infancia

DOI: <http://dx.doi.org/10.4321/S1889-836X2017000200004>

Correspondencia: M<sup>a</sup> Jesús Gómez de Tejada Romero - Departamento de Medicina (Facultad de Medicina) - Universidad de Sevilla - Avda. Dr. Fedriani, s/n - 41009 Sevilla (España)  
Correo electrónico: mjtr@us.es

## Introducción

La importancia de la vitamina D en el desarrollo óseo durante la infancia es conocida desde principios del siglo pasado. Ya en 1554, Thedosius publicó una observación de raquitismo tomada de un individuo, pero su relación con la vitamina D no se estableció hasta 1917, cuando Mc Collum y cols. aislaron un factor antirraquítico del aceite de hígado de bacalao y sugirieron el término de vitamina D<sup>1</sup>.

Desde entonces la enfermedad ha sido ampliamente estudiada, habiéndose descubierto, además de la causa nutricional, causas genéticas y por resistencia a la vitamina D, así como su relación con la hipofosfatemia.

Sin embargo, y en el curso del estudio de la osteoporosis en el adulto, se ha observado que niveles bajos de vitamina D, sin necesidad de llegar a unos niveles que produzcan osteomalacia (la equivalente al raquitismo en los adultos), pueden también ser perjudiciales para el hueso. Aunque este aspecto será tratado más ampliamente en otra parte de esta monografía, se ha establecido que unos valores de vitamina D por debajo de 30 ng/ml pueden resultar perjudiciales para el metabolismo óseo en un individuo adulto. Sin embargo, ¿se pueden considerar estos límites aplicables al individuo en crecimiento? O dicho de otro modo, ¿la hipovitaminosis D es igual en los niños que en los adultos? A lo largo de este capítulo analizaremos diversas cuestiones referentes a la hipovitaminosis D en niños y adolescentes.

Puesto que los estudios a los que vamos a hacer referencia ofrecen los valores de 25(OH) vitamina D en distintas unidades (bien ng/ml, bien nmol/l), para dar uniformidad a la revisión se muestran todos los resultados en ng/ml, tras convertirlos según la equivalencia 1 ng/ml=2,5 nmol/l.

## Raquitismo e hipovitaminosis D

En el raquitismo se producen deformidades óseas con aumento del riesgo de fracturas, disminución del crecimiento, debilidad muscular, retraso del desarrollo motor, así como hipocalcemia y sus consecuencias (tetania, epilepsia, miocardiopatía dilatada). No es la única causa, pero el déficit de vitamina D es una de las más frecuentes, junto con la ingesta baja de calcio en la dieta.

La prevalencia de raquitismo actualmente sigue siendo importante en países de África, Asia y Oriente Medio, principalmente por causas nutricionales, pero está aumentando en países donde no existe un déficit nutricional, como Estados Unidos, Australia, Nueva Zelanda, Holanda Dinamarca o Reino Unido<sup>2,4</sup>.

Actualmente está generalmente aceptado que con un déficit importante de vitamina D (<10 ng/ml de 25(OH) vitamina D sérica) se observan las alteraciones de mineralización características del raquitismo u osteomalacia, lo cual se define como deficiencia severa de vitamina D. En un estudio de Ramavat y cols. el 80% de los recién nacidos con raquitismo estudiados tenía niveles de 25(OH) vitamina D por debajo de 20 ng/ml<sup>5</sup>. Es posible que se produzca la enfermedad con niveles >10 ng/ml si ello va parejo a un déficit importante en la ingesta de calcio<sup>6,7</sup>.

Sin embargo, niveles inadecuados aunque no tan bajos como para producir estas enfermedades, pueden también ser perjudiciales para la salud ósea. Al igual que en los adultos, niveles bajos de vitamina D pueden llevar a un hiperparatiroidismo secundario que libere calcio del hueso para mantener la calcemia, con el consiguiente efecto en la masa ósea, tal y como demuestran diversos estudios<sup>8,9</sup>. Outila y cols. encontraron también asociación entre los niveles de vitamina D, de parathor-



mona (PTH) y la densidad mineral ósea (DMO) en chicas adolescentes<sup>10</sup>, al igual que Cheng y cols.<sup>11</sup>. Sin embargo, otros autores no encontraron esa asociación en chicas adolescentes entre 16 y 20 años<sup>12,13</sup>. Stein y cols., en un estudio realizado en niñas de entre 4 y 8 años obtuvieron niveles adecuados de vitamina D, pero no hallaron correlación positiva con la DMO, aunque sí con el CMO<sup>14</sup>. Un estudio reciente realizado con un total de 4.532 niños de ambos sexos de edades comprendidas entre 0 y 7 años, encontró una correlación entre sus niveles de 25(OH) vitamina D y la DMO medida mediante ultrasonidos cuantitativos (QUS) (OR=0,984; IC 95%: 0,977-0,991; p<0,001)<sup>15</sup>. Otro estudio transversal publicado en el mismo año y realizado en Suecia en 120 niños de 8-9 años de ambos sexos, encontró que el 50% de ellos tenía niveles de 25(OH) vitamina D <20 ng/ml, y sólo el 5% tenía niveles superiores a 30 ng/ml. Sin embargo, el 82% tuvieron una DMO medida por absorciometría radiológica dual (DXA) con una *Z-score* >0,0, de manera que no se obtuvo correlación entre ambos parámetros, vitamina D y DMO, concluyendo los autores que el déficit de vitamina D no afectaba a la salud ósea de estos niños, aunque reconocen que habría que estudiar los efectos a largo plazo<sup>16</sup>. La disparidad de resultados puede ser reflejo de la falta de uniformidad en las poblaciones estudiadas (edad, sexo) y de los métodos y localizaciones de medición de la DMO. Con todo, no hay evidencia suficiente de que, en ausencia de raquitismo, la simple existencia de niveles bajos de vitamina D afecte a la DMO, y menos que aumente el riesgo de fractura<sup>7,17</sup>, por lo que es necesario continuar la investigación en esta línea, para obtener conclusiones más claras y, sobre todo, observar si puede existir un efecto posterior en la edad adulta.

### ¿Definimos igual la hipovitaminosis D en niños que en adultos?

De acuerdo con las recomendaciones publicadas en 2011 por el Instituto de Medicina, mayoritariamente se considera que valores séricos >30 ng/ml de 25(OH) vitamina D son los idóneos para mantener la homeostasis cálcica, y que niveles entre 21 y 29 ng/ml son insuficiente, siendo deficientes aquellos por debajo de 20 ng/ml<sup>18</sup>. Estos límites son asumidos y aceptados por gran parte de la comunidad científica<sup>19</sup>. Sin embargo, estas definiciones no carecen de controversia aún en nuestros días, incluso para los adultos; no existen datos procedentes de poblaciones infantiles que puedan avalar qué niveles son suficientes, insuficientes o deficientes en niños, de modo que se extrapolan los datos de estudios realizados en adultos<sup>3</sup>. En 2008, la Academia Americana de Pediatría (*American Academy of Pediatrics*) en sus recomendaciones indicaba que entre los niños las concentraciones séricas de 25(OH) vitamina D debían mantenerse por encima de 20 ng/ml, considerando cifras inferiores como deficientes, si bien no establece el límite entre suficiencia e insuficiencia, reconociendo que esta cifra es determinada en

base a las recomendaciones hechas para los adultos, y que, al igual que ocurre actualmente, no existía un consenso respecto a los niños<sup>20</sup>.

En un documento de consenso realizado por Muns y cols., y publicado en 2016, las recomendaciones sobre la clasificación del estado de vitamina D fue de suficiencia para valores >20 ng/ml, insuficiencia para valores entre 16-20 mg/ml y deficiencia para valores <16 mg/ml<sup>7</sup>. Dichas recomendaciones fueron basadas en estudios que mostraron aumento de la incidencia de raquitismo nutricional con valores <16 ng/ml<sup>21-26</sup>.

Tal y como Binkley y cols. concluyen, la base de estos diferentes criterios es debido a la falta de estandarización de la medición de la vitamina D, problema que debe solventarse de antemano, y parece razonable que los estudios se centren en primer lugar en establecer los valores de vitamina D que se asocian a raquitismo u osteomalacia y que se identifican como deficiencia severa de vitamina D<sup>27</sup>.

Sin embargo, la descripción de casos de raquitismo con cifras >30 ng/ml por un lado, y el hecho de que la mayor parte de los niños con cifras <30 ng/ml son asintomáticos, hace que los investigadores duden del establecimiento de este límite como cierto para el diagnóstico del raquitismo. Como comentamos al principio, algunos autores apuntan a que tan importante como el déficit de vitamina D hay que considerar el déficit de calcio en la ingesta, y que esto podría justificar la contradicción anterior<sup>7</sup>.

### Prevalencia de hipovitaminosis D en la infancia y adolescencia

Dejando a un lado los casos de raquitismo no producidos por déficit de vitamina D, los nutricionales y aquellos de causa genética, la prevalencia de raquitismo nos reflejaría la prevalencia de deficiencia de vitamina D. Sin embargo, ya hemos señalado que no siempre raquitismo y niveles de deficiencia de vitamina D van parejos, aún cuando no existe otra causa distinta de la hipovitaminosis. Además, un amplio número de estudios realizados en niños sanos han mostrado niveles bajos de 25(OH) vitamina D en un alto porcentaje a lo largo de todo el mundo y desde épocas anteriores hasta nuestros días, de manera semejante a como lo hacen los estudios realizados en adultos.

Es de esperar que poblaciones que habitan en zonas con baja insolación o que sufren carencias alimentarias tengan una alta prevalencia de hipovitaminosis D. Sin embargo, la situación va más allá. En la amplia muestra (n=6.275) de niños y adolescentes de 1 a 21 años estudiada en el programa de vigilancia de salud nacional de EE.UU., NHANES (*National Health and Nutrition Examination Survey* 2001-2004), el 9% tuvo valores <15 ng/ml, y en el 61% fueron entre 15-29 ng/ml<sup>28</sup>.

En nuestro país, en un estudio realizado en 423 niños y adolescentes sanos, sin déficit nutricional, de entre 3 y 15 años de edad y ambos sexos, se detectó una prevalencia de deficiencia de vitamina D (valores <20 ng/ml) en invierno y primavera

del 19,3% y 15,5%, respectivamente, cifras que descendieron considerablemente en verano (3,6%). Sin embargo, sólo el 24,7% tenían valores  $>30$  ng/ml en primavera<sup>29</sup>. Otro estudio realizado en Italia (país con latitudes semejantes a las nuestras) muestra resultados parecidos. Vierucci y cols. determinaron la 25(OH) vitamina D sérica en 652 niños y adolescentes de ambos sexos de edades entre 2 y 21 años de la Toscana (Norte de Italia), y que no padecían enfermedades que pudieran afectar al metabolismo de la vitamina D. El porcentaje de sujetos con valores inferiores a 20 ng/ml fue del 45,9%; pero además, un 9,5% tenía niveles  $<10$  ng/ml. Es destacable también que en verano el nivel medio de 25(OH) vitamina D fue de 27,1 ng/ml<sup>30</sup>.

Si nos vamos a latitudes menos favorables, los resultados son igualmente descorazonadores, como cabe esperar. Ya comentamos con anterioridad el estudio realizado en Suecia por Videult y cols., que hallaron cifras de 25(OH) vitamina D  $<20$  ng/ml en el 50% de los niños estudiados, y sólo durante los meses de julio a septiembre los niveles medios eran superiores a esta cifra, pero aún entonces era  $<30$  ng/ml (24,8 mg/ml)<sup>16</sup>. Soininen y cols., en un estudio realizado en 376 niños finlandeses de 6 a 8 años y ambos sexos, obtuvieron unos niveles medios de 25(OH) vitamina D de 27,4 ng/ml, por debajo de los suficientes, y que el 19,5% de ellos tenía valores  $<20$  ng/ml, sin diferencia significativa entre ambos sexos<sup>31</sup>. En Islandia, Bjarnadottir y cols. estudiaron a 278 niños sanos de 7 años y ambos sexos, encontrando que el 65,2% tenían unos niveles medios de 25(OH) vitamina D  $<20$  ng/ml; y mientras que los niveles medios en septiembre eran 23,95 ng/ml en noviembre fueron de 15,04 ng/ml, diferencia que fue muy significativa ( $p<0,001$ )<sup>32</sup>. Como último ejemplo, Munasinghe y cols. midieron los niveles de 25(OH) vitamina D en 2.270 niños y adolescentes canadienses de ambos sexos (3-18 años). El 5,6% de ellos tuvieron valores  $<12$  ng/ml, y sólo en el 23,5% se encontraron valores  $\geq 30$  mg/ml; porcentajes que aumentaron y disminuyeron, respectivamente, en invierno (14,6% y 12,3%, respectivamente)<sup>33</sup>.

Un amplio estudio realizado en China por Zhao y cols. en 5.571 niños de 1 a 3 años y ambos sexos mostró que el 16,1% de ellos tenía niveles de 25(OH) vitamina D  $<20$  ng/ml, y el 38,8% entre 20 y 30 ng/ml<sup>34</sup>.

En el noreste de EE.UU., Weng y cols. realizaron un estudio en 382 niños y adolescentes sanos de ambos sexos y de entre 3 y 21 años, publicado en 2007. La media de los niveles de 25(OH) vitamina D fue 28 ng/ml, y el porcentaje de niños con niveles  $<30$  ng/ml fue del 55%<sup>35</sup>. También en EE.UU. (Pittsburgh) un estudio realizado en 237 niños y adolescentes de 8 a 18 años de ambos sexos mostró que la media de niveles de 25(OH) vitamina D era de 19,4 ng/ml, y que el 55,7% tenían cifras  $<20$  ng/ml<sup>36</sup>.

Por otro lado, estudios realizados en poblaciones situadas en latitudes más soleadas no muestran mejores resultados. Bener y cols. determinaron los niveles de 25(OH) vitamina D en 458 niños

y adolescentes sanos de Qatar ( $<16$  años de edad) de ambos sexos. De ellos, 315 (aproximadamente el 68,8%) tuvieron valores inferiores a 20 ng/ml, sin mostrar diferencias respecto al sexo (153 varones/162 mujeres); sin embargo, al agruparlos por edad, el grupo de adolescentes (entre 11 y 16 años) mostró la mayor prevalencia de deficiencia de vitamina D (61,6%), seguido del grupo de 5 a 10 años (28,9%), siendo el de menores de 5 años de edad el que presentó menor prevalencia de deficiencia (9,5%)<sup>2</sup>. Santos y cols. realizaron un estudio en el sur de Brasil que incluyó a 234 niñas y adolescentes sanas de edades comprendidas entre 7 y 18 años. En un 36,3% de ellas los niveles de 25(OH) vitamina D fueron inferiores a 20 ng/ml, y un 54,3% tenían valores considerados como insuficientes (entre 29 y 20 ng/ml). Sólo el 9,4% igualó o superó la cifra de 30 ng/ml. En este estudio, sin embargo, no encontraron diferencias significativas en los valores de 25(OH) vitamina D respecto a la edad<sup>37</sup>. En México, Flores y cols. estudiaron a 1.025 niños de 2 a 12 años y ambos sexos, y encontraron que, aunque el nivel medio fue 37,84 ng/ml, el 16% de ellos tenían valores  $<20$  ng/ml y el 39%  $<30$  ng/ml. Teniendo en cuenta la edad, los menores de 5 años mostraron valores más bajos que los de 6 o más años, llegando a tener valores  $<20$  ng/ml el 20% de estos más pequeños, y  $<30$  ng/ml el 50% de ellos<sup>38</sup>.

Rovner y cols., en una revisión publicada en 2008 para valorar la hipovitaminosis D en niños de EE.UU., concluyeron que, si bien la deficiencia de vitamina D no era muy común, sí era muy frecuente la existencia de insuficiencia<sup>39</sup>. Hay que tener en cuenta que la mayoría de los estudios analizados marcaron el límite de deficiencia en valores séricos de 25(OH) vitamina D muy por debajo de los 20 ng/ml (15, 12, 11 e incluso algunos, 5 ng/ml) considerados en la actualidad como deficientes, lo cual nos hace creer que las prevalencias de deficiencia, según los criterios aceptados actualmente, habrían sido mucho más altas. Recientemente publicada, Kraimi y Kremer analizan en otra revisión la generalizada presencia de hipovitaminosis D en todo el mundo, y especialmente en una país soleado como Israel, demostrando que la población infantil está también en alto riesgo de deficiencia de vitamina D<sup>40</sup>. Analizando los estudios realizados en Europa, Braegger y cols. reportaron en una revisión que, aun considerando las limitaciones de los estudios observados (pequeños tamaños muestrales; diseños distintos; distintas definiciones de deficiencia), se puede esperar que un considerable número de niños y adolescentes en Europa tengan deficiencia de vitamina D<sup>41</sup>.

Sin perder de vista la limitación que supone la falta de consenso en los criterios de deficiencia de vitamina D y de uniformidad en las determinaciones de 25(OH) vitamina D, sí hay un reconocimiento generalizado de que, al igual que ocurre entre los adultos, la población infantil no tiene unos niveles adecuados de vitamina D. La mayoría de los investigadores coinciden en que una

escasa exposición solar, propiciada por un lado por la disminución de actividad al aire libre y por otro por las medidas de prevención del cáncer de piel, es identificada como la principal causante de esta alta prevalencia de hipovitaminosis D, agravada por cuestiones raciales y culturales.

Hagamos una mención especial a la población neonatal. Diversos autores indican que los recién nacidos tienen un alto riesgo de sufrir deficiencia de vitamina D, ya que su incapacidad para producirla durante la gestación hace que sus niveles dependan de los maternos; pero también tras el nacimiento el riesgo puede mantenerse, puesto que la leche materna no es rica en vitamina D<sup>42</sup>. Por tanto, los niveles de vitamina D en las madres durante la gestación y la lactancia van a ser trascendentes para mantener unos adecuados niveles en sus hijos durante estos periodos. Sin embargo, estudios realizados en gestantes han detectado una alta prevalencia de deficiencia de vitamina D en estas mujeres. Elsoni y cols. destacan que estudios realizados en países soleados como Etiopía, India, Kuwait y Qatar, encontraron que el 80%, 66%, el 75% y el 48%, respectivamente, de las mujeres embarazadas eran deficientes en vitamina D, debido a varias razones, como su baja exposición solar (vestimenta, permanecer en casa) y el predominio de piel oscura<sup>42</sup>.

Un estudio muy recientemente publicado y realizado en Odense (Noruega) analizó en 2.082 muestras de sangre de cordón umbilical obtenida durante el parto los niveles séricos de 25(OH) vitamina D. De ellas, el 16,7% mostraron valores <10 ng/ml, y en el 41,0% los valores fueron entre 10 y 20 mg/ml. Considerando el criterio de deficiencia de vitamina D en valores <20 ng/ml, el 57,7% de las muestras mostraron niveles deficientes<sup>43</sup>.

Incluso en un estudio muy recientemente publicado se ha encontrado relación entre la DMO de la madre y la presencia de raquitismo en sus hijos<sup>44</sup>.

De todo ello se concluye que, al igual que ocurre en los adultos, la población infantil (desde recién nacidos hasta adolescentes) de todo el mundo muestra una prevalencia de hipovitaminosis D considerable, y que parece claro que las causas pueden identificarse como las mismas que en la edad adulta. No sabemos lo que estos niveles bajos de vitamina D puedan estar afectando al hueso en desarrollo, pero parece lógico pensar que no es un ambiente favorable para la salud ósea.

### Hipovitaminosis D y otras enfermedades

Al igual que ocurre en los adultos, la hipovitaminosis D se ha asociado a diversas patologías en los niños y adolescentes<sup>3</sup>. Vamos a considerar aquí las más relevantes.

#### Obesidad y síndrome metabólico

La relación más estudiada es la existente entre la hipovitaminosis D y la obesidad, así como el síndrome metabólico<sup>40</sup>.

Un estudio realizado en 2008 en 127 niños obesos de entre 10 y 16 años para encontrar relación

entre la obesidad y las hormonas calciotropas; el 74% de los niños tenían valores séricos de 25(OH) vitamina D <30 ng/ml, y el 32,3%, <20 mg/ml; pero, además, estos niños tenían mayor índice de masa corporal (IMC), mayor masa grasa, mayores cifras de PTH intacta y menor índice QUICKI (*quantitative insulin sensitivity check index*) que el grupo de niños con niveles >30 ng/ml ( $p=0,01$ ). Hubo una correlación negativa de la masa grasa con los niveles de 25(OH) vitamina D ( $r=-0,40$ ,  $p<0,0001$ ), y positiva con la PTH intacta ( $r=0,46$ ,  $p<0,0001$ ) sin influencias raciales o étnicas. Además, la 25(OH) vitamina D se correlacionó positivamente con el QUICKI ( $r=0,24$ ,  $p<0,01$ ), pero negativamente con la hemoglobina glicosilada, HbA1c ( $r=-0,23$ ,  $p<0,01$ )<sup>45</sup>. Actualmente, Flores y cols., en un estudio realizado en 2.695 niños de entre 1 y 11 años de edad, observaron que los niños en edad escolar (<5 años) obesos o con sobrepeso tenían mayor riesgo de deficiencia de vitamina D comparados con los niños de peso normal (OR=2,23; IC 95%: 1,36-3,66;  $p<0,05$ )<sup>46</sup>. En nuestro país, Durá-Travé y cols. han publicado también recientemente un estudio realizado en 546 niños de ambos sexos y de edades entre 3 y 15 años, aproximadamente, en el que observaron alta prevalencia de hipovitaminosis D (valores de 25(OH) vitamina D <20 ng/ml) entre los niños con obesidad severa (81,1%) y entre los obesos (68,2%), mientras que fue más baja en el grupo de niños con sobrepeso (55%) y los de peso normal (58,1%) ( $p=0,001$ ). Además, los niños con obesidad (simple o severa) tenían más prevalencia de hiperparatiroidismo que los niños con sobrepeso o peso normal ( $p=0,001$ ). Hubo una correlación negativa entre la vitamina D y el IMC ( $r=0,198$ ), y positiva entre la PTH y el IMC (*Z-score*) ( $r=0,268$ )<sup>47</sup>.

Esta relación entre hipovitaminosis D y obesidad ha sido encontrada en muchos de los estudios de prevalencia de hipovitaminosis D realizados en niños y adolescentes<sup>28,32,33,36</sup>. Sin embargo, cuando la población estudiada tuvo unos criterios de no obesidad los investigadores no hallaron correlación entre el peso y los niveles séricos de 25(OH) vitamina D<sup>16,29,30,35,37</sup>, e incluso algunos encontraron que el IMC se correlacionó positivamente con los valores de 25(OH) vitamina D<sup>2,38</sup>.

La deficiencia de vitamina D asociada a la obesidad es causada por su depósito en el tejido adiposo, dando lugar a una disminución de su biodisponibilidad<sup>48</sup>, pero también se ha visto que los niños obesos con deficiencia de vitamina D tienen menor sensibilidad a la insulina<sup>44,49</sup>, y mayor riesgo de síndrome metabólico, y por tanto, mayor riesgo cardiovascular<sup>49,50-52</sup>.

#### Enfermedades autoinmunes

Por otro lado, las enfermedades autoinmunes se han asociado a niveles deficientes de vitamina D. Por el papel inmunomodulador que se atribuye a la vitamina D, enfermedades como la artritis idiopática juvenil (AIJ), el lupus eritematoso sistémico (LES) la tiroiditis de Hashimoto (TH) y la diabetes mellitus tipo 1 (DM-1) se han estudiado en relación a ella.

Comak y cols. estudiaron a 47 niños con AIJ de una media de edad de  $9,3\pm 3,9$  años y ambos sexos, y encontraron una relación inversa entre los niveles de 25(OH) vitamina D y la actividad de la enfermedad ( $p=0,01$ ,  $r=-0,37$ ). La puntuación JADAS-27 (calculadora de la actividad de la enfermedad) media fue significativamente más alta en los pacientes con niveles de 25(OH) vitamina D  $<15$  ng/ml que aquellos con niveles  $>15$  ng/ml ( $p=0,003$ )<sup>53</sup>. Stagi y cols. compararon los niveles de vitamina D de 152 pacientes con AIJ ( $16,2\pm 7,4$  años) frente a un grupo control de semejante edad y proporción de sexos. Los pacientes con AIJ tenían valores de 25(OH) vitamina D significativamente menores a los del grupo control ( $p<0,001$ ); entre los pacientes, los de mayor actividad de su enfermedad tenían cifras inferiores a los que no tenían enfermedad activa ( $p<0,005$ )<sup>54</sup>.

Dağdeviren-Çakır y cols. no encuentran relación con la actividad de la AIJ, pero sí hallaron que los niveles de vitamina D fueron más bajos en los niños enfermos ( $n=64$ ) que en los sanos estudiados ( $n=100$ ):  $18,9\pm 11$  ng/ml y  $18,6\pm 9,2$  ng/ml durante los periodos de actividad y remisión de la enfermedad, respectivamente, vs.  $26,7\pm 10,5$  ng/ml en los niños sanos<sup>55</sup>. Semejantes resultados obtuvieron Garf y cols. cuando estudiaron a 70 niños con LES frente a 40 niños sanos<sup>56</sup>, así como Perracchi y cols.<sup>57</sup>. Stagi y cols. también encuentran valores inferiores de vitamina D en niños, adolescentes y jóvenes con LES frente a los sanos<sup>58</sup>. En un estudio realizado en 221 niños con LES que participaron en el ensayo clínico APPLE (*Atherosclerosis Prevention in Pediatric Lupus Erythematosus*), los autores hallaron que la deficiencia de vitamina D es común entre los paciente pediátricos con esta enfermedad, y que además estaba asociada independientemente a niveles elevados de proteína C reactiva, marcador de inflamación<sup>59</sup>.

Por otro lado, otros estudios, como el realizado por Pelajo y cols. en 156 pacientes de una media de edad de  $10,6\pm 4,5$  años<sup>60</sup>, y el de de Sousa y cols. realizado en 50 pacientes de  $13,4\pm 4$  años<sup>61</sup>, no mostraron esta asociación. Un estudio recientemente publicado obtuvo los mismos resultados<sup>62</sup>.

En un metaanálisis publicado por Nisar y cols. en 2013 no se encontró evidencia clara de relación entre la vitamina D y la AIJ<sup>63</sup>.

Por último, un estudio realizado en 56 niños y adolescentes con tiroiditis autoinmune de Hashimoto (TH) frente a 56 sanos, obtuvo que el nivel medio de 25(OH) vitamina D fue significativamente más bajo que el del grupo control ( $6,48\pm 3,28$  vs.  $13,56\pm 5,08$  ng/ml,  $p<0,001$ ), y que los valores de 25(OH) vitamina D se correlacionaron positivamente con los de tiroxina libre. Concluyen que, aunque los niveles bajos de 25(OH) vitamina D constituyeron un factor riesgo independiente de TH, no podrían considerarse como un factor independiente para la progresión de la TH hacia un hipotiroidismo después de ajustar por otros factores de confusión, como fueron la edad, el sexo y el IMC<sup>64</sup>. En otro estudio los autores determinaron los niveles de 25(OH) vitamina D en 90 pacientes con TH de  $12,32\pm 2,87$  años de edad media y en 79 niños y adolescentes sanos de la misma edad ( $11,85\pm 2,28$  años), observando que la prevalencia de

deficiencia ( $<20$  ng/ml) fue mayor entre los pacientes de TH (71,1%) que en los niños sanos (51,9%) ( $p=0,025$ ) y que el valor medio de 25(OH) vitamina D en el grupo de pacientes fue significativamente menor que en el grupo control ( $16,67\pm 11,65$  vs.  $20,99\pm 9,86$  ng/ml,  $p=0,001$ )<sup>65</sup>. Estos hallazgos fueron similares a los encontrados por Sönmezgöz y cols.<sup>66</sup>.

Los estudios realizados para observar la influencia de la hipovitaminosis D materna durante el embarazo sobre el riesgo de sufrir DM-1 en sus hijos muestran hallazgos contradictorios<sup>67,68</sup>. Un estudio publicado recientemente por Sørensen y cols. y realizado en 113 madres de niños diabéticos frente a 220 madres de niños sanos observó que, durante la gestación, los niveles de la proteína transportadora de vitamina D y la 25(OH) vitamina D descendieron en el 3<sup>er</sup> trimestre, y que sus valores tendieron (sin llegar a ser significativo) a ser menores en las madres de niños con DM-1 vs. los controles<sup>69</sup>.

Sin embargo, un reciente estudio encontró que el uso de suplementos multivitamínicos con vitamina D en mujeres embarazadas no redujo el riesgo de DM 1 en sus hijos<sup>70</sup>, lo cual pone en entredicho el posible efecto de la vitamina D en la DM-1 infantil.

### Enfermedades mentales

La hipovitaminosis D se ha asociado también en niños a enfermedades mentales, como la depresión<sup>71</sup>. La vitamina D es un factor ambiental que tiene un papel en la homeostasis cerebral y en el desarrollo neurológico, y a más alto nivel se ha sugerido que pueda tener impacto en el riesgo de autismo. La prevalencia de autismo en EE.UU. es mayor en las regiones donde las dosis de radiación UV solar son menores<sup>72</sup>; también se ha relacionado un riesgo aumentado de autismo en recién nacidos pretérmino con una deficiencia de vitamina D en las madres durante el embarazo, la cual puede actuar como un factor de riesgo de parto prematuro, y causar un desarrollo anormal del cerebro en el niño y un mayor riesgo de alteraciones en el desarrollo del lenguaje<sup>73,74</sup>.

Un interesante estudio realizado en Suecia por Fernell y cols. reclutó a 58 parejas de hermanos, uno de los cuales padecía autismo. A partir de las muestras de sangre que fueron tomadas durante el periodo neonatal para cribado metabólico y almacenadas, se determinaron los niveles de vitamina D. Los niños con autismo tuvieron al nacimiento niveles de vitamina D más bajos que sus hermanos, aún teniendo en cuenta las distintas estaciones del año en que nacieron<sup>75</sup>. Esta relación entre hipovitaminosis D y autismo ha sido explicada por diversos mecanismos<sup>3,76</sup>.

### Hipovitaminosis D en la infancia: ¿un problema real?

La importancia de la vitamina D en el desarrollo musculoesquelético y en la homeostasis cálcica no tiene discusión. El raquitismo aún es un problema de salud en muchos países con carencias nutricionales, pero la escasa exposición al sol que la población de los países sin problemas de nutrición sufre hace que la enfermedad se extienda a todo el mundo.

Sin embargo, queda mucho por determinar; es de vital importancia definir consistentemente los límites que marcan la hipovitaminosis D como una situación de deficiencia (que supondría una afectación en la salud) y de insuficiencia (que supondría una situación de riesgo), así como los límites de vitamina D considerados como saludables, adecuados y, por tanto, deseables.

Es preciso realizar estudios más robustos y de diseños más homogéneos que nos ayuden a alcanzar este objetivo.

Aún así, no es discutible que un considerable porcentaje de la población infantil tiene valores de vitamina D bajos, y aunque su efecto clínico está por elucidar, parece razonable deducir que, si se mantienen en el tiempo, pueden no sólo afectar a la salud ósea sino también propiciar la aparición de diversas enfermedades crónicas en la edad adulta.

Dado que las principales causas de estos niveles bajos de vitamina D son fácilmente tratables (adecuada exposición solar, alimentación rica en calcio y vitamina D), los esfuerzos deben ir encaminados a promover actividades al aire libre durante los días soleados y a fortificar alimentos con calcio y vitamina D (especialmente en los países con baja insolación), mientras que los suplementos deberían considerarse en aquellos individuos o poblaciones con alto riesgo (embarazadas, lactantes, muy escasa o nula exposición solar por razones geográficas, étnicas o culturales)<sup>3,6,7,19,30,31,40,41</sup>. En este sentido, y como ejemplo, existe un consenso a nivel internacional entre sociedades e instituciones pediátricas sobre suplementar a todos los recién nacidos y menores de 1 año de edad con 400 UI/día de vitamina D<sub>3</sub> (colecalférol) como medida preventiva<sup>6,7,19,41,77-79</sup>.

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

## Bibliografía

1. McCollum EV, Simmonds N, Becker JE, Shipley PG. Studies on experimental rickets. XXI. An experimental demonstration of the existence of a vitamin which promotes calcium deposition. *J Biol Chem.* 1922;53:293-312.
2. Bener A, Al-Ali M, Hoffmann GF. Vitamin D deficiency in healthy children in a sunny country: associated factors. *Int J Food Sci Nutr.* 2009;60 Suppl 5:60-70.
3. Ariganjoye R. Pediatric Hypovitaminosis D: Molecular Perspectives and Clinical Implications. *Glob Pediatr Health.* 2017;4:2333794X16685504.
4. Creo AL, Thacher TD, Pettifor JM, Strand MA, Fischer PR. Nutritional rickets around the world: an update. *Paediatr Int Child Health.* 2016 Dec 6:1-15. [Epub ahead of print].
5. Ramavat LG. Vitamin D deficiency rickets at birth in Kuwait. *Indian J Pediatr.* 1999;66(1):37-43.
6. Högl W. Complications of vitamin D deficiency from the foetus to the infant: One cause, one prevention, but who's responsibility? *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2015;29(3):385-98.
7. Munns CF, Shaw N, Kiely M, Specker BL, Thacher TD, Ozono K, et al. Global Consensus Recommendations on prevention and management of nutritional rickets. *Horm Res Paediatr.* 2016; 85(2):83-106.
8. Tangpricha V, Pearce EN, Chen TC, Holick MF. Vitamin D insufficiency among free-living healthy young adults. *Am J Med.* 2002;112(8):659-62.
9. Bischoff-Ferrari HA, Dietrich T, Orav EJ, Dawson-Hughes B. Positive association between 25-hydroxy vitamin D levels and bone mineral density: a population-based study of younger and older adults. *Am J Med.* 2004;116:634-9.
10. Outila TA, Kärkkäinen MU, Lamberg-Allardt CJ. Vitamin D status affects serum parathyroid hormone concentrations during winter in female adolescents: associations with forearm bone mineral density. *Am J Clin Nutr.* 2001;74:206-10.
11. Cheng S, Tylavsky F, Kroger H, Kärkkäinen M, Lyytikäinen A, Koistinen A, et al. Association of low 25-hydroxyvitamin D concentrations with elevated parathyroid hormone concentrations and low cortical bone density in early pubertal and prepubertal Finnish girls. *Am J Clin Nutr.* 2003;78:485-92.
12. Kristinsson JO, Valdimarsson O, Sigurdsson G, Franzson L, Olafsson I, Steingrimsdottir L. Serum 25-hydroxyvitamin D levels and bone mineral density in 16-20 years-old girls: lack of association. *J Intern Med.* 1998;243:381-8.
13. Nakamura K, Nashimoto M, Matsuyama S, Yamamoto M. Low serum concentrations of 25-hydroxyvitamin D in young adult Japanese women: a cross sectional study. *Nutrition.* 2001;17(11-12):921-5.
14. Stein EM, Laing EM, Hall DB, Hausman DB, Kimlin MG, Johnson MA, et al. Serum 25-hydroxyvitamin D concentrations in girls aged 4-8 y living in the southeastern United States. *Am J Clin Nutr.* 2006;83(1):75-81.
15. Fu Y, Hu Y, Qin Z, Zhao Y, Yang Z, Li Y, et al. Association of serum 25-hydroxyvitamin D status with bone mineral density in 0-7 year old children. *Oncotarget.* 2016;7(49):80811-9.
16. Videhult FK, Öhlund I, Hernell O, West CE. Body mass but not vitamin D status is associated with bone mineral content and density in young school children in northern Sweden. *Food Nutr Res.* 2016;60:30045.
17. Moon RJ, Harvey NC, Davies JH, Cooper C. Vitamin D and skeletal health in infancy and childhood. *Osteoporos Int.* 2014;25(12):2673-84.
18. IOM (Institute of Medicine). Dietary reference intakes for calcium and vitamin D. Washington DC. The National Academies Press. 2011.
19. Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, Gordon CM, Hanley DA, Heaney RP, et al. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96(7):1911-30.
20. Wagner CL, Greer FR; American Academy of Pediatrics Section on Breastfeeding; American Academy of Pediatrics Committee on Nutrition. Prevention of rickets and vitamin D deficiency in infants, children, and adolescents. *Pediatrics.* 2008 Nov;122(5):1142-52.
21. Ward LM, Gaboury I, Ladhani M, Zlotkin S. Vitamin D-deficiency rickets among children in Canada. *CMAJ.* 2007;177:161-6.
22. Munns CF, Simm PJ, Rodda CP, Garnett SP, Zacharin MR, Ward LM, et al. Incidence of vitamin D deficiency rickets among Australian children: an Australian Paediatric Surveillance Unit study. *Med J Aust.* 2012;196:466-8.
23. Dawodu A, Agarwal M, Sankarankutty M, Hardy D, Kochiyil J, Badrinath P. Higher prevalence of vitamin D deficiency in mothers of rachitic than nonrachitic children. *J Pediatr.* 2005;147:109-11.
24. Specker BL, Ho ML, Oestreich A, Yin TA, Shui QM, Chen XC, et al. Prospective study of vitamin D supplementation and rickets in China. *J Pediatr.* 1992;120:733-9.
25. Majid Molla A, Badawi MH, al-Yaish S, Sharma P, el-Salam RS, Molla AM. Risk factors for nutritional rickets among children in Kuwait. *Pediatr Int.* 2000;42:280-4.
26. Molla AM, Al Badawi M, Hammoud MS, Molla AM, Shukkur M, Thalib L, et al. Vitamin D status of mothers and their neonates in Kuwait. *Pediatr Int.* 2005;47:649-52.
27. Binkley N, Dawson-Hughes B, Durazo-Arvizu R, Thamm M, Tian L, Merkel JM, et al. Vitamin D measurement standardization: The way out of the chaos. *J Steroid Biochem*

- Mol Biol. 2016;12. pii: S0960-0760(16)30341-7.
28. Kumar J, Muntner P, Kaskel FJ, Hailpern SM, Melamed ML. Prevalence and associations of 25-hydroxyvitamin D deficiency in US children: NHANES 2001-2004. *Pediatrics* 2009;124(3):e362-70.
  29. Durá-Travé T, Gallinas-Victoriano F, Chueca Guindulain MJ, Berrade-Zubiri S. Deficiencia de vitamina D en escolares y adolescentes con un estado nutricional normal. *Nutr Hosp*. 2015;32:1061-6.
  30. Vierucci F, Del Pistoia M, Fanos M, Gori M, Carlone G, Erba P, et al. Vitamin D status and predictors of hypovitaminosis D in Italian children and adolescents: a cross-sectional study. *Eur J Pediatr*. 2013;172(12):1607-17.
  31. Soyninen S, Eloranta AM, Lindi V, Venäläinen T, Zaproudina N, Mahonen A, et al. Determinants of serum 25-hydroxyvitamin D concentration in Finnish children: the Physical Activity and Nutrition in Children (PANIC) study. *Br J Nutr*. 2016;115(6):1080-91.
  32. Bjarnadóttir A, Kristjánssdóttir AG, Hrafnkelsson H, Jóhannsson E, Magnússon KT, Thorsdóttir I. Insufficient autumn vitamin D intake and low vitamin D status in 7-year-old Icelandic children. *Public Health Nutr*. 2015;18(2):208-17.
  33. Munasinghe LL, Yuan Y, Willows ND, Faught EL, Ekwaru JP, Veugelers PJ. Vitamin D deficiency and sufficiency among Canadian children residing at high latitude following the revision of the RDA of vitamin D intake in 2010. *Br J Nutr*. 2017;1:1-9.
  34. Zhao X, Xiao J, Liao X, Cai L, Xu F, Chen D, et al. Vitamin D Status among Young Children Aged 1-3 Years: A Cross-Sectional Study in Wuxi, China. *PLoS One*. 2015;10(10):e0141595.
  35. Weng FL, Shults J, Leonard MB, Stallings VA, Zemel BS. Risk factors for low serum 25-hydroxyvitamin D concentrations in otherwise healthy children and adolescents. *Am J Clin Nutr*. 2007;86(1):150-8.
  36. Rajakumar K, de las Heras J, Chen TC, Lee S, Holick MF, Arslanian SA. Vitamin D status, adiposity, and lipids in black American and Caucasian children. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96(5):1560-7.
  37. Santos BR, Mascarenhas LP, Satler F, Boguszewski MC, Spritzer PM. Vitamin D deficiency in girls from South Brazil: a cross-sectional study on prevalence and association with vitamin D receptor gene variants. *BMC Pediatr*. 2012;12:62-8.
  38. Flores M, Macias N, Lozada A, Sánchez LM, Díaz E, Barquera S. Serum 25-hydroxyvitamin D levels among Mexican children ages 2 y to 12 y: a national survey. *Nutrition*. 2013;29(5):802-4.
  39. Rovner AJ, O'Brien KO. Hypovitaminosis D among healthy children in the United States: a review of the current evidence. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2008;162(6):513-9.
  40. Haimi M, Kremer R. Vitamin D deficiency/insufficiency from childhood to adulthood: Insights from a sunny country. *World J Clin Pediatr*. 2017;6(1):1-9.
  41. Braegger C, Campoy C, Colomb V, Decsi T, Domellof M, Fewtrell M, et al. Vitamin D in the healthy European paediatric population. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2013;56(6):692-701.
  42. ElSORI DH, Hammoud MS. Vitamin D deficiency in mothers, neonates and children. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2017 Feb 5. [Epub ahead of print].
  43. Lykkedegn S, Beck-Nielsen SS, Sorensen GL, Andersen LB, Fruekilde PB, Nielsen J, et al. Vitamin D supplementation, cord 25-hydroxyvitamin D and birth weight: Findings from the Odense Child Cohort. *Clin Nutr*. 2016 Oct 27. pii: S0261-5614(16)31283-3. [Epub ahead of print].
  44. Hsu J, Fischer FR, Pettifor JM, Thacher TD. The relationship of maternal bone density with nutritional rickets in Nigerian children. *Bone*. 2017;97:216-21.
  45. Alemzadeh R, Kichler J, Babar G, Calhoun M. Hypovitaminosis D in obese children and adolescents: relationship with adiposity, insulin sensitivity, ethnicity, and season. *Metabolism*. 2008;57(2):183-91.
  46. Flores A, Flores M, Macias N, Hernández-Barrera L, Rivera M, Contreras A, et al. Vitamin D deficiency is common and is associated with overweight in Mexican children aged 1-11 years. *Public Health Nutr*. 2017 Feb 28;1-9. [Epub ahead of print].
  47. Durá-Travé T, Gallinas-Victoriano F, Chueca-Guindulain MJ, Berrade-Zubiri S. Prevalence of hypovitaminosis D and associated factors in obese Spanish children. *Nutr Diabetes*. 2017;7(3):e248.
  48. Wortsman J, Matsuoka LY, Chen TC, Lu Z, Holick MF. Decreased bioavailability of vitamin D in obesity. *Am J Clin Nutr*. 2000;72(3):690-3.
  49. Ashraf A, Alvarez J, Saenz K, Gower B, McCormick K, Franklin F. Threshold for effects of vitamin D deficiency on glucose metabolism in obese female African-American adolescents. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009;94(9):3200-6.
  50. Reis JP, von Muhlen D, Miller ER 3rd, Michos ED, Appel LJ. Vitamin D status and cardiometabolic risk factors in the United States adolescent population. *Pediatrics*. 2009;124(3):e371-9.
  51. Johnson MD, Nader NS, Weaver AL, Singh R, Kumar S. Relationships between 25-hydroxyvitamin D levels and plasma glucose and lipid levels in pediatric outpatients. *J Pediatr*. 2010;156(3):444-9.
  52. Challa AS, Makariou SE, Siomou EC. The relation of vitamin D status with metabolic syndrome in childhood and adolescence: an update. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2015;28(11-12):1235-45.
  53. Çomak E, Doğan ÇS, Uslu-Gökçeoğlu A, Akbaş H, Özdem S, Koyun M, et al. Association between vitamin D deficiency and disease activity in juvenile idiopathic arthritis. *Turk J Pediatr*. 2014;56(6):626-31.
  54. Stagi S, Bertini F, Cavalli L, Matucci-Cerinic M, Brandi ML, Falcini F. Determinants of vitamin D levels in children, adolescents, and young adults with juvenile idiopathic arthritis. *J Rheumatol*. 2014;41(9):1884-92.
  55. Dağdeviren-Çakır A, Arvas A, Barut K, Gür E, Kasapçopur Ö. Serum vitamin D levels during activation and remission periods of patients with juvenile idiopathic arthritis and familial Mediterranean fever. *Turk J Pediatr*. 2016;58(2):125-31.
  56. Garf KE, Marzouk H, Farag Y, Rasheed L, Garf AE. Vitamin D status in Egyptian patients with juvenile-onset systemic lupus erythematosus. *Rheumatol Int*. 2015;35(9):1535-40.
  57. Peracchi OA, Terrieri MT, Munekata RV, Len CA, Sarni RO, Lazaretti-Castro M, et al. Low serum concentrations of 25-hydroxyvitamin D in children and adolescents with systemic lupus erythematosus. *Braz J Med Biol Res*. 2014;47(8):721-6.
  58. Stagi S, Cavalli L, Bertini F, de Martino M, Cerinic MM, Brandi ML et al. Vitamin D levels in children, adolescents, and young adults with juvenile-onset systemic lupus erythematosus: a cross-sectional study. *Lupus*. 2014;23(10):1059-65.
  59. Robinson AB, Tangpricha V, Yow E, Gurion R, McComsey GA, Schanberg LE; APPLE Investigators. Vitamin D deficiency is common and associated with increased C-reactive protein in children and young adults with lupus: an Atherosclerosis Prevention in Pediatric Lupus Erythematosus substudy. *Lupus Sci Med*. 2014;1(1):e000011.
  60. Pelajo CF, Lopez-Benitez JM, Kent DM, Price LL, Miller LC, Dawson-Hughes B. 25-hydroxyvitamin D levels and juvenile idiopathic arthritis: is there an association with disease activity? *Rheumatol Int*. 2012;32(12):3923-9.
  61. de Sousa Studart SA, Leite AC, Marinho AL, Pinto AC, Rabelo Júnior CN, de Melo Nunes R, et al. Vitamin D levels in juvenile idiopathic arthritis from an equatorial region. *Rheumatol Int*. 2015;35(10):1717-23.
  62. Thorsen SU, Pipper CB, Alberdi-Saugstrup M, Nielsen S, Cohen A, Lundqvist M, et al. No association between vitamin D levels around time of birth and later risk of developing oligo- and polyarticular juvenile idiopathic arthritis: a Danish case-cohort study. *Scand J Rheumatol*. 2017;46(2):104-11.
  63. Nisar MK, Masood F, Cookson P, Sansome A, Ostör AJ. What do we know about juvenile idiopathic arthritis

- and vitamin D? A systematic literature review and meta-analysis of current evidence. *Clin Rheumatol.* 2013;32(6):729-34.
64. Metwalley KA, Farhaly HS, Sherief T, Hussein A. Vitamin D status in children and adolescents with autoimmune thyroiditis. *J Endocrinol Invest.* 2016; 39:793-7.
  65. Evliyaoglu O, Acar M, Özcabı B, Erginöz E, Bucak F, Ercan O, et al. Vitamin D Deficiency and Hashimoto's Thyroiditis in Children and Adolescents: a Critical Vitamin D Level for This Association? *J Clin Res Pediatr Endocrinol.* 2015;7(2):128-33.
  66. Sönmezgöz E, Ozer S, Yılmaz R, Önder Y, Büttin I, Bilge S. Hypovitaminosis D in Children with Hashimoto's Thyroiditis. *Rev Med Chil.* 2016;144(5):611-6.
  67. Sørensen IM, Joner G, Jenum PA, Eskild A, Torjesen PA, Stene LC. Maternal serum levels of 25-hydroxy-vitamin D during pregnancy and risk of type 1 diabetes in the offspring. *Diabetes.* 2012;61(1):175-8.
  68. Miettinen ME, Reinert L, Kinnunen L, et al. Serum 25-hydroxyvitamin D level during early pregnancy and type 1 diabetes risk in the offspring. *Diabetologia.* 2012;55(5):1291-4.
  69. Sørensen IM, Joner G, Jenum PA, Eskild A, Brunborg C, Torjesen PA, et al. Vitamin D-binding protein and 25-hydroxyvitamin D during pregnancy in mothers whose children later developed type 1 diabetes. *Diabetes Metab Res Rev.* 2016;32(8):883-90.
  70. Granfors M, Augustin H, Ludvigsson J, Brekke HK. No association between use of multivitamin supplement containing vitamin D during pregnancy and risk of Type 1 Diabetes in the child. *Pediatr Diabetes.* 2016;17(7):525-30.
  71. Föcker M, Antel J, Ring S, Hahn D, Kanal Ö, Öztürk D, et al. Vitamin D and mental health in children and adolescents. *Eur Child Adolesc Psychiatry.* 2017 Feb 8. [Epub ahead of print].
  72. Grant WB, Cannell JJ. Autism prevalence in the United States with respect to solar ultraviolet-B doses: An ecological study. *Dermatoendocrinol.* 2013;5:9-14.
  73. Bodnar LM, Plaatt RW, Simhan HN. Early-pregnancy vitamin D deficiency and risk of preterm birth subtypes. *Obstet Gynecol.* 2015;125:439-47.
  74. Hanieh S, Ha TT, Simpson JA, Thuy TT, Khuong NC4, Thoang DD, et al. Maternal vitamin D status and infant outcomes in rural Vietnam: a prospective cohort study. *PLoS One.* 2014;9(6):e99005.
  75. Fernell E, Bejerot S, Westerlund J, Miniscalco C, Simila H, Eyles D, et al. Autism spectrum disorder and low vitamin D at birth: a sibling control study. *Mol Autism.* 2015;6:3.
  76. Cannell JJ, Grant WB. What is the role of vitamin D in autism? *Dermatoendocrinol.* 2013;5:159-204.
  77. Grossman Z, Hadjipanayis A, Stiris T, Del Torso S, Mercier JC, Valiulis A, et al. Vitamin D in European children-statement from the European Academy of Paediatrics (EAP). *Eur J Pediatr.* 2017 Apr 12. [Epub ahead of print].
  78. Bouillon R. Comparative analysis of nutritional guidelines for vitamin D. *Nat Rev Endocrinol.* 2017 Apr 7 [Epub ahead of print].
  79. Siafarikas A, Deichl A, Jahreis G, Pieplow A, Vogel H, Kauf E, et al. Cross-sectional analysis of universal vitamin D supplementation in former East Germany during the first year of life. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2017;30(4):395-404.

**Cancelo Hidalgo MJ**

Hospital Universitario de Guadalajara - Universidad de Alcalá (España)

# Vitamina D y mujer

DOI: <http://dx.doi.org/10.4321/S1889-836X2017000200005>

Correspondencia: M<sup>a</sup> Jesús Cancelo Hidalgo - Hospital Universitario de Guadalajara - C/Donante de Sangre, s/n - 19002 Guadalajara (España)

Correo electrónico: [mcanceloh@sego.es](mailto:mcanceloh@sego.es)

## Introducción

Cada vez es mayor el interés sobre el conocimiento de las acciones de la vitamina D, tanto aquellas que se consideran “clásicas” o bien establecidas, como son las relacionadas con el metabolismo óseo, así como aquellas “no clásicas” o emergentes, puestas de manifiesto en diferentes etapas de la vida de la mujer. En esta revisión, haremos referencia especialmente a estas últimas, reconociendo la limitación de información de calidad que todavía hay en alguna de ellas.

## Infancia y adolescencia

No cabe duda de que la nutrición de niños y adolescentes es una de las grandes preocupaciones sanitarias en los países desarrollados. En relación a la vitamina D, se han comunicado altas prevalencias de deficiencia entre niños en edad escolar y adolescentes, encontrando en algunas series que el 40% de los adolescentes tienen valores por debajo de 25 ng/ml, siendo más frecuentes los valores bajos entre las chicas, resultando por tanto necesaria la adecuada nutrición o la suplementación en caso de deficiencia o de insuficiencia<sup>1</sup>.

Niños y adolescentes requieren adecuados niveles de vitamina D para realizar una correcta mineralización y crecimiento óseo. Cuando los niveles de vitamina D son bajos, hay una reducción en la absorción intestinal de calcio y fosfato y se incrementa la resorción ósea, pudiendo llegar a producirse alteraciones de la integridad y fortaleza del hueso como ocurre en el raquitismo, problema que está aumentando su prevalencia en países como Reino Unido<sup>2</sup>.

Pero también en zonas soleadas se ha puesto de manifiesto esta necesidad y especialmente entre las adolescentes de piel oscura y obesas. Por el contrario, las adolescentes con niveles séricos de vitamina D más altos, tienen más actividad física, mejor salud cardiovascular y algo de gran importancia en esta época, menos ánimo depresivo<sup>3</sup>.

Los niveles séricos de 25-OH-D se relacionan directamente con la densidad mineral ósea, siendo la mayor ganancia ósea cuando estos se sitúan en 40 ng/ml o más<sup>4</sup>.

En niños, la dosis diaria recomendada se estima en 600 UI.

Un metaanálisis de 6 ensayos clínicos sugiere que no hay información suficiente que avale la recomendación de realizar una suplementación en niños y adolescentes con niveles séricos de vitamina D normales, ya que no se ha documentado beneficios específicos. Sin embargo, la suplementación en niños y adolescentes con niveles séricos deficientes produce significativos incrementos en el nivel de 25-OH-D y ello tendría implicaciones clínicas como es la mejora en el contenido mineral óseo, especialmente en columna lumbar<sup>5</sup>.

No está recomendado realizar un cribado universal en la población infantil y adolescente, pero si lo estaría en grupos de alto riesgo de deficiencia como casos de malabsorción, *bypass* gástrico, enfermedad hepática, síndrome nefrótico o tratamientos con fármacos que afecten el metabolismo de la vitamina D.

## Época fértil

Durante la época fértil de la mujer, diversas situaciones de alta prevalencia en el ámbito de la ginecología, guardan algún tipo de relación con los niveles séricos de vitamina D.

### Anticonceptivos hormonales

Se ha comunicado una diferente respuesta frente a la suplementación de vitamina D entre las usuarias de anticoncepción hormonal, en comparación con las no usuarias, teniendo las primeras unos niveles basales superiores y alcanzando una mejor respuesta al final del mismo, en comparación con las no usuarias<sup>6</sup>.

Estudios previos han señalado que, en condiciones basales, los niveles de 25-OH-D son un 20% superiores en usuarias de anticoncepción hormonal combinada en comparación con no usuarias de este método. Se ha sugerido que este efecto se debe al incremento de síntesis de la proteína transportadora de la vitamina D (*vitamin D binding protein*, DBP), y la modificación en el metabolismo hepático de la vitamina D. Todo ello tiene una implicación clínica y es que cuando se determinen los niveles séricos de 25-OH-D, debe tenerse en cuenta, si la mujer está tomando o ha tomado recientemente anticonceptivos hormonales combinados ya que, en este caso, pueden encontrarse más elevados.



## Reproducción

Se ha estudiado la relación de la vitamina D con la capacidad reproductiva y con el éxito de las técnicas de reproducción asistida y en concreto con la fecundación *in vitro* (FIV).

Se ha comprobado como las mujeres con embarazos normales tienen niveles séricos de vitamina D más altos que aquellas que finalizan en aborto espontáneo temprano<sup>7</sup>. La investigación de las correlaciones entre niveles séricos y niveles en líquido folicular, o si la vitamina D influiría en el ovulo o en el embrión, han llegado a la conclusión de que el efecto beneficioso descrito, se establece a través de la acción en el tejido endometrial<sup>8</sup>.

Las mujeres que tienen niveles séricos elevados de 25-OH-D, tienen cuatro veces mayor probabilidad de tener éxito en la técnica de FIV en comparación con las que tienen niveles bajos<sup>9</sup>.

Es por ello que en los estudios de reproducción y especialmente cuando se aplican técnicas de reproducción asistida, se considera adecuado evaluar los niveles séricos de vitamina D y teniendo en cuenta la alta seguridad de la medida, suplementar o tratar la deficiencia en caso necesario.

## Síndrome de ovarios poliquísticos

Afecta entre el 5-10% de las mujeres en edad reproductiva. Se ha documentado una significativa asociación entre este síndrome y deficiencia de vitamina D indicándose en algunas series que entre mujeres con síndrome de ovarios poliquísticos (SOP), el 73% se encuentran con niveles <30 ng/ml<sup>10</sup>.

En un metaanálisis de 30 EC, se analiza la relación de los niveles séricos de vitamina D con las alteraciones metabólicas y endocrinas de la mujer con SOP, determinando los efectos de la suplementación con vitamina D. Los resultados señalan que la deficiencia de vitamina D es común entre las mujeres con SOP y puede estar asociada con trastornos endocrinos y metabólicos propios del SOP. Las mujeres con niveles más bajos de vitamina D tenían con mayor frecuencia alteraciones en el metabolismo de los carbohidratos, aumento de la glucosa en ayunas y mayor resistencia a la insulina que las mujeres con valores normales. Sin embargo, no se encontró que la suplementación con vitamina D corrigiera estas alteraciones<sup>11</sup>.

## Embarazo

Existe en la actualidad un notable interés por el conocimiento del efecto de la vitamina D en diversos aspectos relacionados con el desarrollo fetal y el resultado final de la gestación.

Durante el embarazo, el intestino materno aumenta la capacidad de absorción de calcio, lo que permite que incluso, en situaciones de deficiencia de aporte de calcio o de vitamina D, los niveles fetales sean adecuados para permitir el desarrollo esquelético fetal. Sin embargo, cuando el aporte materno se interrumpe tras el parto, el recién nacido puede desarrollar hipocalcemia.

Se considera que la deficiencia de vitamina D es tres veces más frecuente en invierno y primavera que en verano y otoño y esto guarda relación por la época en la que ocurre el embarazo. Un estudio realizado en Alemania en mujeres embarazadas indica que los niveles de 25-OH-D en invierno, se encuentran por

debajo de 50 ng/ml en el 98% de las madres y en el 94% de los análisis en sangre de cordón, lo que indica la necesidad de mejorar los niveles séricos en esta población, especialmente en invierno. Es por ello que los autores sugieren que como muchas embarazadas planean el embarazo y toman suplementos de micronutrientes prenatales, estos deberían aportar 800 UI/día de vitamina D, especialmente en invierno<sup>12</sup>.

También se han identificado diferencias raciales en cuanto a los niveles séricos de vitamina D en la gestación y así en un estudio de población de mujeres reclutadas a las 27 semanas de embarazo y habitantes en Londres, se encontró niveles <25 ng/ml entre las asiáticas de un 47%, 64% en las de países del Este, 58% en las de raza negra y 13% en las caucásicas<sup>13</sup>.

Otro factor relevante a considerar en la gestante, es la obesidad habiendo descrito que en aquellas mujeres con IMC  $\geq 30$ , el 61% tenían deficiencia de vitamina D, en comparación con aquellas con IMC de 25 o menos, donde la deficiencia apareció en el 36%<sup>14</sup>. Una cuestión relevante es la implicación clínica que para la salud de la madre o el feto tendría la deficiencia de vitamina D. Se han postulado diversas acciones:

### - Preeclampsia

El análisis de los estudios realizados con este objetivo señala resultados contradictorios ya algunos encuentran una relación directa entre los niveles de vitamina D séricos y la presencia de hipertensión arterial o preeclampsia, mientras que otros no.

Se ha señalado que las madres con niveles séricos inferiores a 50 ng/ml tienen cinco veces más riesgo de preeclampsia severa<sup>15</sup>. En un estudio, las mujeres que desarrollaron preeclampsia severa antes de la 34 semanas tenían niveles séricos de vitamina D inferiores al grupo control. Bajos niveles en la primera mitad de la gestación se relacionaron con aumento de riesgo de preeclampsia y doble de riesgo en los neonatos de tener deficiencia <37,5 ng/ml<sup>16</sup>. También se ha señalado que en casos de inicio precoz de la preeclampsia severa e hijos pequeños para la edad gestacional (PEG) tenían niveles de vitamina D significativamente más bajos que aquellas con preeclampsia severa de inicio precoz, pero sin PEG<sup>17</sup>.

Sin embargo, otros estudios no han podido demostrar estas asociaciones, aunque finalmente, dos metaanálisis han concluido que la insuficiencia de vitamina D se asocia con preeclampsia y neonatos con bajo peso para la edad gestacional<sup>18,19</sup>.

La deficiencia de vitamina D se ha relacionado con bajo peso al nacimiento<sup>20</sup>. Un estudio australiano, señala que los hijos nacidos de madres con deficiencia de vitamina D tenían un peso medio inferior en 200 gr respecto a los hijos de madres con niveles séricos normales<sup>21</sup>.

El análisis de la asociación con el riesgo de desarrollar diabetes durante la gestación, muestra resultados controvertidos ya que se ha mostrado una asociación positiva en varios estudios de cohortes<sup>22,23</sup>, y en otros no se ha demostrado, aunque se señalan factores de confusión relevantes como el peso antes de la gestación o la etnia<sup>24</sup>.

Un metaanálisis de 31 EC ha demostrado que la insuficiencia de vitamina D se asocia con más alto riesgo de desarrollar diabetes gestacional<sup>25</sup>.

Tabla 1. Recomendaciones de suplementación de vitamina D en el embarazo

<b>Población general</b>	400 UI/día de colecalciferol
<b>Población de alto riesgo</b>	800 - 1000 UI/día de colecalciferol
<b>Tratamiento</b>	20.000 UI semanales de colecalciferol durante 4-6 semanas. Luego suplementación estándar

Respecto a los resultados perinatales, se ha comunicado que la deficiencia de vitamina D se asocia con un riesgo cuatro veces mayor de que el parto finalice en cesárea respecto a los controles<sup>26</sup> y a mayor presencia de vaginosis bacteriana en las gestantes<sup>27</sup>.

Por todo ello, un debate en desarrollo en estos momentos es la conveniencia o no de realizar un cribado y/o suplementar de manera universal a todas las gestantes con el fin de mejorar los resultados maternos e infantiles.

Si hay mayor acuerdo en la identificación de las gestantes de mayor riesgo (obesas, de piel oscura, vestimenta total, movilidad limitada) y plantear estrategias de suplementación, al menos en ellas.

Por otra parte, la suplementación ha demostrado ser segura en el embarazo.

Algunos organismos recomiendan la información a la gestante y la suplementación a embarazadas y lactantes con 400 UI/día, especialmente en las mujeres de mayor riesgo, estableciéndose tres niveles de recomendación aunque no está totalmente establecida la dosis óptima de vitamina D en el embarazo<sup>28</sup> (Tabla 1).

El tratamiento de las mujeres con deficiencia de vitamina D y la suplementación con vitamina D es seguro durante la gestación y puede representar beneficios a corto y largo plazo.

Una cuestión que se ha planteado respecto a la suplementación o tratamiento es si la dosis administrada, se sumaría a la ingerida por la dieta y esto pudiera llevar a sobrepasar los límites seguros. En este sentido, el análisis de la media de ingesta con la dieta de una gestante, se estima en unos 1,8 µg (72 IU) de vitamina D por día, lo que queda lejos de una posible toxicidad.

Una revisión de la Cochrane del año 2016 concluye que las embarazadas que reciben suplementos de vitamina D a una dosis única o continua tienen un aumento en la 25-OH-D sérica al término y una posible reducción del riesgo de preeclampsia, bajo peso al nacer y parto prematuro. Sin embargo, cuando se combinan la vitamina D y el calcio aumenta el riesgo de parto prematuro. La importancia clínica del aumento de las concentraciones de 25-OH-D sérica todavía no está clara. Debido a lo anterior, estos resultados se deben interpretar con cautela. Un dato relevante es que ningún estudio de los analizados comunicó efectos adversos<sup>29</sup>.

En estos momentos se está trabajando en la Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia (SEGO) para establecer unas recomendaciones adecuadas a las características de las gestantes de nuestro medio.

## Postmenopausia

En la postmenopausia, el déficit de la producción de estrógenos es el principal factor fisiopatológico de la osteoporosis donde la vitamina D tiene un relevante papel. La disminución de la ingesta, absorción y síntesis de vitamina D que ocurre con el envejecimiento se asocian con

reducción de los niveles plasmáticos de calcio y un consiguiente hiperparatiroidismo secundario que junto con la disminución de estrógenos, conducen a un aumento de resorción y disminución de masa ósea, factores determinantes de aumento de riesgo de fracturas.

Este apartado se desarrolla con detalle en otro capítulo de esta misma revisión.

## Otras consideraciones

### Presión arterial

Se ha identificado valores menores de presión arterial en las mujeres con suplementos de vitamina D. La exposición solar es la mayor fuente de formación de vitamina D y se ha relacionado menores cifras de TA con la exposición solar<sup>30</sup>.

En un estudio de intervención en 148 mujeres mayores con deficiencia de vitamina D, la suplementación con 800 UI de vitamina D y 1200 mg de calcio mostro una reducción del 9% en la TA sistólica en comparación con las suplementadas solo con calcio<sup>31</sup>.

### Procesos oncológicos

En base a estudios epidemiológicos que han comunicado una diferente prevalencia de cáncer entre países con diferentes latitudes y por tanto exposición a radiaciones ultravioletas, se ha planteado la hipótesis del papel preventivo que podría tener la vitamina D al menos en algunos tipos de cáncer de alta prevalencia en la mujer como colon y mama. Se ha comunicado una reducción del riesgo de padecer un cáncer del 50% cuando la concentración sérica de vitamina D es superior a 32 ng/ml<sup>32</sup>. En concreto se ha publicado esta asociación beneficiosa en relación con el cáncer de mama<sup>33</sup>. Estudios *in vitro* en líneas celulares de cáncer de mama han puesto de manifiesto mecanismos de acción de la vitamina D por los cuales se modifica el crecimiento celular de las líneas tumorales, aumentando la apoptosis celular y disminuyendo la angiogénesis.

En mujeres con cáncer de mama, recientemente se ha publicado la relación de los niveles séricos de vitamina D con el pronóstico del tumor, encontrando los más bajos niveles de vitamina D en mujeres con tumores avanzados, y en premenopáusicas con tumores triple negativo. Los niveles de vitamina D guardan relación además con la progresión del tumor, recidivas y muerte por esta causa<sup>34</sup>.

Aunque no existen recomendaciones concretas sobre estos aspectos, y ante la seguridad de la suplementación en caso necesario, sí resulta razonable el planteamiento de la necesidad de alcanzar las dosis diarias recomendadas para alcanzar unos adecuados niveles séricos de vitamina D.

En general, se recomiendan dosis diarias de 600-800 UI/día para conseguir unos niveles séricos de 25-OH-D >30ng/ml. Podrá administrarse en pautas diarias, semanales, mensuales o anuales.

## Resumen

La evidencia aporta informaciones del papel relevante que tiene la vitamina D en diversas áreas de la salud de la mujer. Sabiendo que la prevalencia de niveles insuficientes o claramente deficientes es alta en cualquiera de las etapas de la vida, incluido el embarazo, parece razonable estar atentos a la identificación de aquellas mujeres que pueden beneficiarse de una suplementación o tratamiento para alcanzar unos adecuados niveles.

**Conflicto de intereses:** La autora declara no tener ningún conflicto de intereses.

## Bibliografía

- Andiran N, Çelik N, Akça H, Doğan G. Vitamin D deficiency in children and adolescents. *J Clin Res Pediatr Endocrinol.* 2012;4(1):25-9. doi: 10.4274/jcrpe.574.
- Ahmed SF, Franey C, McDewitt H, et al. Recent trends and clinical features of childhood vitamin D deficiency presenting to a children's hospital in Glasgow. *Arch Dis Child.* 2011;96:694-6. doi: 10.11371/journal.pone.0162582.
- Zhu H, Bhagatwala J, Huang Y, Pollock NK, Parikh S, Raed A, et al. Race/Ethnicity-Specific Association of Vitamin D and Global DNA Methylation: Cross-Sectional and Interventional Findings. *PLoS One.* 2016;11(9):e0162582. doi: 10.1371/journal.pone.0162582.
- Holick MF. Resurrection of vitamin D deficiency and rickets. *J Clin Invest.* 2006;116:2062-72.
- Winzenberg T, Powell S, Shaw KA, Jones G. Effects of vitamin D supplementation on bone density in healthy children: Systematic review and metaanalysis. *BMJ.* 2011;342:c7254.
- Pilz S, Hahn A, Schön C, Wilhelm M, Obeid R. Effect of Two Different Multimicronutrient Supplements on Vitamin D Status in Women of Childbearing Age: A Randomized Trial. *Nutrients.* 2017;9(1). pii: E30. doi: 10.3390/nu9010030.
- Rudick B, Ingles S, Chung K, Stanczyk F, Paulson R, Bendikson K. Characterizing the influence of vitamin D levels on IVF outcomes. *Hum Reprod.* 2012;27(11): 3321-7. doi: 10.1093/humrep/des280.
- Rudick BJ, Ingles SA, Chung K, Stanczyk FZ, Paulson RJ, Bendikson KA. Influence of vitamin D levels on in vitro fertilization outcomes in donor-recipient cycles. *Fertil Steril.* 2014;101(2):447-52. doi: 10.1016/j.fertnstert.2013.10.008.
- Mousa A, Abell S, Scragg R, de Courten B. Vitamin D in Reproductive Health and Pregnancy. *Semin Reprod Med.* 2016;34(2):e1-13. doi: 10.1055/s-0036-1583529.
- Wehr E, Trummer O, Giuliani A, Gruber HJ, Pieber TR, Obermayer-Pietsch B. Vitamin D-associated polymorphisms are related to insulin resistance and vitamin D deficiency in polycystic ovary syndrome. *Eur J Endocrinol.* 2011;164(5):741-9. doi: 10.1530/EJE-11-0134.
- He C, Lin Z, Robb SW, Ezeamama AE. Serum Vitamin D Levels and Polycystic Ovary syndrome: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutrients.* 2015;7(6):4555-77. doi: 10.3390/nu7064555.
- Pilz S, Hahn A, Schön C, Wilhelm M, Obeid R. Effect of Two Different Multimicronutrient Supplements on Vitamin D Status in Women of Childbearing Age: A Randomized Trial. *Nutrients.* 2017;9(1). pii: E30. doi: 10.3390/nu9010030.
- Yu CK, Sykes L, Sethi M, Teoh TG, Robinson S. Vitamin D deficiency and supplementation during pregnancy. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2009;70:685-90.
- Bodnar LM, Catov JM, Roberts JM, Simhan HN. Prepregnancy obesity predicts poor vitamin D status in mothers and their neonates. *J Nutr.* 2007;137:2437-42.
- Baker AM, Haeri S, Camargo CA Jr, Espinola JA, Stuebe AM. A nested case-control study of midgestation vitamin D deficiency and risk of severe preeclampsia. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95:5105-9.
- Bodnar LM, Catov JM, Simhan HN, Holick MF, Powers RW, Roberts JM. Maternal vitamin D deficiency increases the risk of preeclampsia. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92:3517-22.
- Robinson CJ, Alanis MC, Wagner CL, Hollis BW, Johnson DD. Plasma 25-hydroxyvitamin D levels in early-onset severe preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol.* 2010;203:366.e1-6.
- Aghajafari F, Nagulesapillai T, Ronksley PE, Tough SC, O'Beirne M, Rabi DM. Association between maternal serum 25-hydroxyvitamin D level and pregnancy and neonatal outcomes: systematic review and meta-analysis of observational studies. *BMJ.* 2013;346:f1169.
- Wei SQ, Qi HP, Luo ZC, Fraser WD. Maternal vitamin D status and adverse pregnancy outcomes: a systematic review and meta-analysis. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2013;26:889-99.
- Robinson CJ, Wagner CL, Hollis BW, Baatz JE, Johnson DD. Maternal vitamin D and fetal growth in early-onset severe preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol.* 2011;204:556.e1-4.
- Bowyer L, Catling-Paull C, Diamond T, Homer C, Davis G, Craig ME. Vitamin D, PTH and calcium levels in pregnant women and their neonates. *Clin Endocrinol. (Oxf)* 2009;70:372-7.
- Clifton-Bligh RJ, McElduff P, McElduff A. Maternal vitamin D deficiency, ethnicity and gestational diabetes. *Diabet Med.* 2008;25:678-84.
- Zhang C, Qiu C, Hu FB, David RM, van Dam RM, Bralley A, et al. Maternal plasma 25-hydroxyvitamin D concentrations and the risk for gestational diabetes mellitus. *PLoS One.* 2008;3:e3753.
- Scragg R, Sowers M, Bell C. Serum 25-hydroxyvitamin D, diabetes, and ethnicity in the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Diabetes Care.* 2004;27:2813-8.
- Aghajafari F, Nagulesapillai T, Ronksley PE, Tough SC, O'Beirne M, Rabi DM. Association between maternal serum 25-hydroxyvitamin D level and pregnancy and neonatal outcomes: systematic review and meta-analysis of observational studies. *BMJ.* 2013;346:f1169.
- Shand AW, Nassar N, Von Dadelzen P, Innis SM, Green TJ. Maternal vitamin D status in pregnancy and adverse pregnancy outcomes in a group at high risk for pre-eclampsia. *BJOG.* 2010;117:1593-8.
- Hensel KJ, Randis TM, Gelber SE, Ratner AJ. Pregnancy-specific association of vitamin D deficiency and bacterial vaginosis. *Am J Obstet Gynecol.* 2011;204:41.e1-9.
- Royal College of Obstetricians & Gynaecologists. Vitamin D in pregnancy. *Scientific Impact Paper No. 43.* June 2014.
- De-Regil LM, Palacios C, Lombardo LK, Peña-Rosas JP. Cochrane Database Syst Rev. Vitamin D supplementation for women during pregnancy. 2016;(1):CD008873. doi: 10.1002/14651858.CD008873.pub3.
- Krause R, Buhning M, Hopfenmuller W, et al. Ultraviolet B and blood pressure. *Lancet.* 1998;352:709-10.
- Pfeifer M, Begerow B, Minne HW, et al. Effects of a short-term vitamin D(3) and calcium supplementation on blood pressure and parathyroid hormone levels in elderly women. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86:1633-7.
- Lappe JM, Travers-Gustafson D, Davies KM, et al. Vitamin D and calcium supplementation reduces cancer risk: results of a randomized trial. *Am J Clin Nutr.* 2007;85:1586-91.
- Welsh J, Wietzke JA, Zinser GM, Byrne B, Smith K, Narvaez CJ. Vitamin D-3 receptor as a target for breast cancer prevention. *J Nutr.* 2003;133(7 Suppl):2425S-2433S.
- Yao S, Kwan ML, Ergas IJ, Roh JM, Cheng TD, Hong CC, McCann SE, Tang L, Davis W, Liu S, Quesenberry CP Jr, Lee MM, Ambrosone CB, Kushi LH. Association of Serum Level of Vitamin D at Diagnosis With Breast Cancer Survival: A Case-Cohort Analysis in the Pathways Study. *JAMA Oncol.* 2017 ;3(3):351-7. doi: 10.1001/jamaoncol.2016.4188.

Cortés Berdonces M, Jódar Gimeno E

Departamento de Endocrinología y Nutrición Clínica - Hospital Universitario Ruber Juan Bravo - Quirón Salud Pozuelo - Universidad Europea de Madrid (España)

## Vitamina D y enfermedades endocrinas

DOI: <http://dx.doi.org/10.4321/S1889-836X2017000200006>

Correspondencia: Esteban Jódar Gimeno - Hospital Universitario Ruber Juan Bravo - C/Juan Bravo 49 - 28006 Madrid (España)

Correo electrónico: [esteban.jodar@quironosalud.es](mailto:esteban.jodar@quironosalud.es)

### Diabetes mellitus tipo 2

En los años 70 se empieza a hablar del vínculo entre vitamina D y diabetes (DM) con estudios que sugerían la relación entre ésta, la resistencia a la insulina y la secreción de insulina<sup>1</sup>. Diversos estudios sugieren que la vitamina D estimula la secreción de insulina y disminuye la resistencia a la misma<sup>2-5</sup> y se correlaciona con la intolerancia a glucosa, hiperglucemia en ayunas y la diabetes mellitus tipo 2 (DM2)<sup>6</sup>.

En el caso de la DM2, se han publicado múltiples estudios de casos y controles y de cohortes donde se analiza la relación entre déficit de vitamina D y la incidencia de DM2 con resultados discordantes, por lo que en 2013 Song *et al.* realizan un meta-análisis para evaluar la fuerza y la forma de la asociación entre los niveles de 25 hidroxicalciferol (25HCC) y la incidencia de DM2<sup>7</sup>. En este metaanálisis se incluyen un total de 21 estudios prospectivos con una población de 76.220 sujetos y una incidencia de DM2 de 4.996 casos.

Comparando los niveles más altos con los más bajos, el riesgo relativo de desarrollar DM2 fue 0,62 (IC95% 0,54-0,70); los niveles más altos de 25HCC estaban relacionados con menor riesgo de diabetes independientemente del sexo, tiempo de seguimiento en el estudio, tamaño de la muestra, criterios diagnósticos de diabetes o método de análisis de la vitamina D. Esta relación inversa se mantenía, aunque se veía atenuada, al ajustar por adiposidad y otros parámetros metabólicos relacionados con la obesidad. Este descenso del riesgo era más evidente a partir de niveles de 25HCC mayores de 20 ng/ml. En este mismo metaanálisis se observó que cada incremento de 4 ng/ml en los niveles de 25HCC se asociaba a un descenso del riesgo de DM2 del 4%.

Posteriormente, en enero de 2017, se publica una revisión sistemática que incluye los estudios del metaanálisis de Song y otros estudios posteriores<sup>8</sup>. El riesgo relativo para la DM2 fue de 0,77 (IC 95% 0,72-0,82) cuando se compararon los sujetos con niveles de 20-30 ng/ml de 25HCC frente a los niveles más bajos de vitamina D. Esta asociación inversa entre

vitamina D y riesgo de DM2 presentaba una curva en U, con un nadir en 65 ng/ml, concentración que se asociaba al riesgo relativo más bajo.

Concordante con estos resultados, otros meta-análisis como el de Parker *et al.*<sup>9</sup> o el de Forouhi *et al.*<sup>10</sup>, encuentran la misma correlación. En este último, el riesgo relativo de DM2 comparando los cuartiles más altos y bajos de 25HCC fue de 0,59 (0,52-0,67), con una baja heterogeneidad [I (2)=2,7%, p=0,42] entre los 11 estudios incluidos hasta 2012.

En este punto es esencial conocer si este aumento del riesgo de diabetes se puede revertir suplementando con vitamina D. Es importante conocer el beneficio en la población general así como en subgrupos de edades, género, etnias... y evaluar el efecto de diferentes dosis de suplementación. Hasta la fecha no disponemos de ningún ensayo de intervención de gran tamaño y a largo plazo que cumpla con estos criterios y que facilite por lo tanto resultados definitivos.

El estudio RECORD es un ensayo clínico aleatorizado donde los pacientes recibían 800 UI/día de vitamina D, 1.000 mg de calcio, ambos fármacos o placebo. En este estudio se evaluó la incidencia de diabetes entre los distintos grupos, pero este fue un objetivo secundario del estudio (el objetivo primario fue la tasa de fracturas). Se encontró una reducción del riesgo relativo de DM del 33% en los pacientes suplementados pero no fue estadísticamente significativo<sup>11</sup>. En el estudio WHI (*Women's Health Initiative Calcium/Vitamin D Trial*) 33.951 mujeres fueron aleatorizadas a 400 UI de vitamina D o placebo durante 7 años, monitorizando el inicio de diabetes. No se observaron beneficios estadísticamente significativos<sup>12</sup>. La posible explicación, para que en este gran ensayo no se encontraran efectos beneficiosos, es la baja dosis de vitamina D administrada (lo que también se sugiere por la falta de efecto en fracturas y las dificultades en adherencia).

Otros estudios incluyen un número de pacientes menor y tampoco han demostrado reducir la incidencia de DM2. Mitri *et al.* realizan un metaanálisis con 11 ensayos clínicos aleatorizados y otro

con 8 estudios observacionales. El realizado con estudios observacionales concluye que los individuos con una ingestión de vitamina D mayor de 500 UI/día presentaban un descenso del riesgo de DM2 de un 13% frente a la ingesta de menos de 200 UI/día. En el meta-análisis de ensayos clínicos aleatorizados encuentran que la suplementación con vitamina D no muestra ningún efecto beneficioso en las medidas de glucemia entre personas con tolerancia normal a la glucosa pero sí presenta un beneficio en personas con intolerancia a glucosa o insulinoresistencia basal<sup>13</sup>.

En conclusión, existe suficiente evidencia científica que asocia un mayor riesgo de diabetes en personas con déficit de vitamina D existiendo además suficiente plausibilidad biológica; sin embargo, el efecto de la suplementación con vitamina D en la prevención de diabetes no se ha conseguido demostrar a día de hoy.

### Diabetes mellitus tipo 1

Existen evidencias sobre la relación entre la vitamina D y las patologías autoinmunes. Sabemos que hay receptores de vitamina D tanto en la célula beta como en el sistema inmune. Estudios llevados a cabo en modelos animales demuestran que el déficit severo de vitamina D aumenta el riesgo de desarrollar DM1<sup>14</sup>.

En vivo, un estudio en 8 adultos sanos llevado a cabo por el grupo de Holick, demostró que la suplementación con vitamina D regula la expresión de 291 genes en leucocitos que interfieren en más de 160 vías ligadas a cáncer, enfermedades cardiovasculares y enfermedades autoinmunes. Este estudio demuestra que la vitamina D es un importante inmunomodulador tanto de la respuesta innata como adaptativa<sup>15</sup>. Múltiples estudios observacionales han relacionado los niveles de vitamina D y enfermedades autoinmunes como la diabetes *mellitus* tipo 1<sup>16-22</sup> pero hasta ahora los estudios clínicos de intervención para prevención de DM1 usando vitamina D o 1,25DHCC son contradictorios.

Un metaanálisis publicado en 2008 de 5 estudios observacionales encontró un riesgo de DM1 significativamente menor en niños que habían sido suplementados con vitamina D frente a los que no tomaron suplementos (odds ratio conjunta 0,71, IC95% 0,60-0,84)<sup>23</sup>. Sin embargo los estudios disponibles en pacientes con DM1 o LADA (diabetes autoinmune latente del adulto) de reciente comienzo no han demostrado mejoría en niveles de péptido C o en la preservación de la célula beta<sup>24,25</sup>.

Al igual que ocurre con la diabetes *mellitus* tipo 2, no disponemos de ensayos clínicos controlados y aleatorizados con diseño adecuado que respondan a la cuestión de si la suplementación con vitamina D tiene un papel terapéutico en prevención o tratamiento de la diabetes *mellitus* tipo 1.

### Enfermedad tiroidea autoinmune

Con menos evidencia científica algunos estudios observacionales han relacionado el déficit de vitamina D con la enfermedad tiroidea autoinmune,

tanto la enfermedad de Graves-Basedow como la tiroiditis de Hashimoto. Un meta-análisis realizado en base a estos estudios ha demostrado que los niveles de vitamina D eran más bajos en personas con enfermedad tiroidea autoinmune que en controles sanos<sup>26</sup>. En cuanto a estudios de intervención, los resultados nuevamente no muestran un efecto claro, en algún caso se ha visto reducción de los niveles de anticuerpos en pacientes suplementados con 1000 UI/día de vitamina D3, pero sin cambios en la función tiroidea con respecto a controles<sup>27</sup>. Aún estamos lejos de obtener estudios definitivos que evalúen el papel de la suplementación con vitamina D en personas con enfermedad tiroidea autoinmune.

### Hiperparatiroidismo primario

Es frecuente el déficit de vitamina D en pacientes con hiperparatiroidismo primario (HPTP) y existen datos que nos indican que la presentación clínica del HPTP es más severa en pacientes con niveles bajos de vitamina D<sup>28</sup>. Este déficit de vitamina D se ha asociado con mayores niveles de PTH que descienden tras suplementación sin riesgo de empeorar la hipercalcemia ni la hipercalciuria<sup>29,30</sup>. Así mismo se ha relacionado con cifras más altas de calcio y fosfatasa alcalina, menores niveles de fosfato en plasma, menor densidad ósea en cadera y tercio distal de radio, enfermedad ósea más severa y por tanto mayor riesgo de síndrome de hueso hambriente tras paratiroidectomía<sup>31</sup>. Por tanto es importante en estos pacientes realizar una corrección de este déficit para mantener la suficiencia.

### Obesidad

Existe una asociación inversa de los niveles séricos de 25OHD y el índice de masa corporal (IMC), lo que asocia la obesidad con el déficit de vitamina D<sup>32</sup>. En España se ha demostrado esta correlación negativa también en niños menores de 15 años, donde la prevalencia de hipovitaminosis D era significativamente mayor en los grupos de obesidad severa (81,1%) y obesidad (68,2%) que en los niños con sobrepeso (55%) o normopeso (58,1%)<sup>33</sup>.

Se plantea la duda de en qué sentido se establece esta asociación, si es la obesidad la que produce un déficit de vitamina D, si es el déficit el que influye en el desarrollo de obesidad o ambas cosas. Teniendo en cuenta que la vitamina D es liposoluble, es posible que el tejido adiposo secuestre la vitamina D y descienda su biodisponibilidad<sup>32,34</sup>. El déficit de vitamina D por otro lado puede producir una disfunción del tejido adiposo, habiéndose reportado una correlación negativa entre los niveles de 25HCC y los de leptina así como los de insulina<sup>35</sup>. El sustrato biológico es la existencia de receptores de vitamina D y de la 1 $\alpha$  hidrolasa en el tejido adiposo humano; además los preadipocitos y los adipocitos diferenciados responden a calcitriol u hormona D activa y se ha probado que esta vitamina D aumenta la adipogénesis y regula el crecimiento y remodelación del tejido adiposo<sup>36</sup>.

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

### Bibliografía

- Norman AW, Frankel JB, Heldt AM, Grodsky GM. Vitamin D deficiency inhibits pancreatic secretion of insulin. *Science*. 1980;(209):823-5.
- Chiu KC, Chu A, Go VL, Saad F. Hypovitaminosis D is associated with insulin resistance and  $\beta$  cell dysfunction. *Am J Clin Nutr*. 2004;79(5):820-5.
- Lind L, Heanni A, Lithell H, Hvarfner A, Seorensen OH, Ljunghall S. Vitamin D is related to blood pressure and other cardiovascular risk factors in middle-aged men. *Am J Hypertens*. 1995;8:894-901.
- Boucher BJ, Mannan N, Noonan K, Hales CN, Evans SJ. Glucose intolerance and impairment of insulin secretion in relation to vitamin D efficiency in east London Asians. *Diabetologia*. 1995;38:1239-45.
- Boucher BJ, John WG, Noonan K. Hypovitaminosis D is associated with insulin resistance and beta cell dysfunction. *Am J Clin Nutr*. 2004;(80):1666.
- Wimalawansa SJ. Associations of vitamin D with insulin resistance, obesity, type 2 diabetes, and metabolic syndrome. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2016 Sep 20. pii: S0960-0760(16)30253-9. doi: 10.1016/j.jsbmb.2016.09.017.
- Song Y, Wang L, Pittas AG. Blood 25-hydroxy vitamin D levels and incident type 2 diabetes: A meta-analysis of prospective studies. *Diabetes Care*. 2013;36:1422-28.
- Ekmekcioglu C, Haluza D, Kundi M. 25-Hydroxyvitamin D Status and Risk for Colorectal Cancer and Type 2 Diabetes Mellitus: A Systematic Review and Meta-Analysis of Epidemiological Studies. *Int. J. Environ. Res. Public Health*. 2017 Jan 28;14(2). pii: E127. doi: 10.3390/ijerph14020127.
- Parker J, Hashmia O, Dutton , Mavrodaris , Stranges , Kandala NB, et al. Levels of vitamin D and cardiometabolic disorders: Systematic review and meta-analysis. *Maturitas*. 2010;65(3):225-36.
- Forouhi NG, Ye Z, Rickard AP, Khaw KT, Luben R, Langenberg C, et al. Circulating 25-hydroxyvitamin D concentration and the risk of type 2 diabetes: results from the European Prospective Investigation into Cancer (EPIC)-Norfolk cohort and updated meta-analysis of prospective studies. *Diabetologia*. 2012;55:2173-82.
- Avenell A, Cook JA, MacLennan GS, McPherson GC. Vitamin D supplementation and type 2 diabetes: a substudy of a randomised placebo-controlled trial in older people (RECORD trial, ISRCTN51647438). *Age Ageing*. 2009;38:606-9.
- de Boer IH, Tinker LF, Connelly S, Curb JD, Howard BV, Kestenbaum B, et al. Calcium plus vitamin D supplementation and the risk of incident diabetes in the Women's Health Initiative. *Diabetes Care*. 2008;31:701-7.
- Mitri J, Muraru MD, Pittas AG. Vitamin D and type 2 diabetes: a systematic review. *Eur J Clin Nutr*. 2011; 65(9):1005-15.
- Giulietti A, Gysemans C, Stoffels D, Van Etten E, Decallone B, Overbergh L, et al. Vitamin D deficiency in early life accelerates type 1 diabetes in non-obese diabetic mice. *Diabetologia*. 2004;47:451-62.
- Hosseini-nezhad A, Spira A, Holick MF. Influence of Vitamin D Status and Vitamin D3 Supplementation on Genome Wide Expression of White Blood Cells: A Randomized Double-Blind Clinical Trial. *PLoS ONE*. 2013;8(3):e58725.
- EURODIAB Study Group. Vitamin D supplement in early childhood and risk for type I (insulin-dependent) diabetes mellitus. *Diabetologia*. 1999;42:51-4.
- Borkar VV, Devidayal V, Verma S, Bhalla AK. Low level of vitamin D in North Indian children with newly diagnosed type 1 diabetes. *Pediatric Diabetes*. 2010; 11:345-50.
- Pozzilli P, Manfrini S, Crinò A, Picardi A, Leomanni C, Cherubini V, et al. Low levels of 25-hydroxyvitamin D3 and 1,25-dihydroxyvitamin D3 in patients with newly diagnosed type 1 diabetes. *Hormone and Metabolic Research*. 2005;37:680-3.
- Littorin B, Blom P, Schölin A, Arnqvist HJ, Blohmè G, Bolinder J, et al. Lower levels of plasma 25-Hydroxyvitamin D among young adults at diagnosis of autoimmune type 1 diabetes compared with control subjects: results from the nationwide Diabetes Incidence Study in Sweden (DISS). *Diabetologia*. 2006; 49:2847-52.
- Cooper JD, Smyth DJ, Walker NM, Stevens H, Burren OS, Wallace C, et al. Inherited variation in vitamin D genes is associated with predisposition to autoimmune disease type 1 diabetes. *Diabetes*. 2011;60:1624-31.
- Svoren BM, Volkening LK, Wood JR, Laffel LM. Significant vitamin D deficiency in youth with type 1 diabetes mellitus. *J Pediatrics*. 2009;154:132-4.
- Frederiksen BN, Kroehl M, Fingerlin TE, Wong R, Steck AK, Rewers M, et al. Association between vitamin D metabolism gene polymorphisms and risks of islet autoimmunity and progression to type 1 diabetes: the diabetes autoimmunity study in the young (DAISY). *J Clin Endocrinol Metab*. 2013;98:1845-51.
- Zipitis CS, Akobeng AK. Vitamin D supplementation in early childhood and risk of type 1 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Arch Dis Child*. 2008; 93(6):512-7.
- Pitocco D, Crino A, di Stasio E, Manfrini S, Guglielmi C, Spera S. The effects of calcitriol and nicotinamide on residual pancreatic beta-cell function in patients with recent-onset Type 1 diabetes. *Diabetes Med*. 2006; 23(8):920-3.
- Walter M, Kupper T, Adler K, Foersch J, Bonifacio E, Ziegler AG. No effect of the 1 alpha-hydroxyvitamin D3 on beta-cell residual function and insulin requirement in adults with new onset type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 2010;33(7):1443-8.
- Wang J, Lv S, Chen G, Gao C, He J, Zhong H. Meta-analysis of the association between vitamin D and autoimmune thyroid disease. *Nutrients*. 2015; 7(4):2485-98.
- Simsek Y, Cakir I, Yetmis M, Dizdar OS, Baspinar O, Gokay F. Effects of Vitamin D treatment on thyroid autoimmunity. *J Res Med Sci*. 2016;18(21):85.
- Silverberg SJ. Vitamin D deficiency and primary hyperparathyroidism. *J Bone Miner Res*. 2007 Dec;22 Suppl 2:V100-4. doi: 10.1359/jbmr.07s202.
- Grey A, Lucas J, Horne A, Gamble G, Davidson JS. Vitamin D repletion in patients with primary hyperparathyroidism and coexistent vitamin D insufficiency. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005;90:2122-6.
- Holick MF, Binkley NC, ischoff-Ferrari HA, Gordon CM, Hanley DA, Heaney RP, et al. Evaluation, Treatment, and Prevention of Vitamin D Deficiency: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;93(7):1911-30.
- Khan AA, Hanley DA, Rizzoli R, Bollerslev J, Young J, Rejnmark L, et al. Primary hyperparathyroidism: review and recommendations on evaluation, diagnosis, and management. A Canadian and international consensus. *Osteoporos Int*. 2011;28:1-19.
- Wortsman J, Matsuoka LY, Chen TC, Lu Z, Holick MF. Decreased bioavailability of vitamin D in obesity. *Am J Clin Nutr*. 2000;72:690-3.
- Durá-Travé T T, Gallinas-Victoriano F, Chueca-Guindulain MJ, Berrade-Zubiri S. Prevalence of hypovitaminosis D and associated factors in obese Spanish children. *Nutr Diabetes*. 2017 Mar 13;7(3):e248. doi: 10.1038/ntud.2016.50.
- Parikh SJ, Edelman M, Uwaifo GI. The relationship between obesity and serum 1,25-dihydroxy vitamin D concentrations in healthy adults. *J Clin Endocrinol Metabol*. 2004;89:1196-9.
- Stokic E, Kupusinac A, Tomic-Naglic D. Vitamin D and dysfunctional adipose tissue in obesity. *Angiology*. 2014; 66:613-8.
- Nimitphong H, Holick MF, Fried SK, Lee MJ. 25-hydroxyvitamin D3 and 1,25-dihydroxyvitamin D3 promote the differentiation of human subcutaneous preadipocytes. *Plos One*. 2012;7(12).

Castro Domínguez F, Salman Monte TC, Blanch Rubió J

Servicio de Reumatología - Hospital Universitario del Mar - Parc de Salut-Mar - Barcelona (España)

# La vitamina D en las enfermedades reumáticas

DOI: <http://dx.doi.org/10.4321/S1889-836X2017000200007>

Correspondencia: Josep Blanch Rubió - Hospital Universitario del Mar - Parc de Salut-Mar - Passeig Marítim, 25-29 - 08003 Barcelona (España)

Correo electrónico: JBlanch@parcdesalutmar.cat

## Introducción

En el campo de las enfermedades reumáticas existe una creciente evidencia de que la vitamina D juega un papel relevante en los mecanismos fisiopatológicos de la autoinmunidad. A esto se debe añadir que la hipovitaminosis D en los pacientes con enfermedades reumáticas es elevada. Por el contrario, son escasos los ensayos clínicos que demuestren que la suplementación con vitamina D pueda contribuir a disminuir la severidad de la actividad o el riesgo de padecer enfermedades autoinmunes sistémicas.

Parece ser que con los esquemas actuales de suplementación con vitamina D<sub>3</sub> la autoinmunidad no se afecta de la manera que se esperaba<sup>1,2</sup>, postulándose que para la regulación de la homeostasis inmunológica es necesaria la administración de dosis de vitamina D mucho más elevadas que las que se utilizan en la práctica clínica habitual<sup>3,4</sup>. No existe un consenso generalizado sobre qué dosis de vitamina D<sub>3</sub> se debe utilizar, ni sobre qué niveles de 25(OH) vitamina D (25HCC) –el metabolito que mejor refleja el estatus de vitamina D del organismo– serían los óptimos para modular favorablemente la inmunidad o las vías del dolor.

Como se ha mencionado, la mayor parte de los estudios de calidad demuestran una mayor prevalencia de insuficiencia de 25HCC en las enfermedades reumáticas autoinmunes<sup>5</sup>. Las causas de esta insuficiencia podrían ser –además de los factores clásicos para la insuficiencia de 25HCC en la población general– otros propios de los procesos autoinmunes reumatológicos como el uso de corticosteroides, la fotosensibilidad, la fibrosis cutánea y la malabsorción intestinal, entre otros que aún no se han elucidado de forma completa<sup>6,7</sup>.

La vitamina D<sub>3</sub> podría ser uno de los factores clave que actuaría como inmunomodulador en el control de la autotolerancia<sup>8</sup>.

En regiones nórdicas, poco expuestas a la radiación ultravioleta y consecuentemente con menores niveles de 25HCC, se ha descrito una mayor prevalencia de enfermedades autoinmunes como la esclerosis múltiple y la enfermedad inflamatoria intestinal<sup>9,10</sup>. Sin embargo, en los países meridionales, en los que existe una alta exposición a la luz solar y se podría esperar niveles de suficiencia de 25HCC, la alta prevalencia de la deficiencia de vitamina D persiste<sup>11,12</sup>, pese a las pautas de suplementación que actualmente se aplican a muchos pacientes. Por consiguiente, se podría postular la existencia de una posible malabsorción asociada al trastorno autoinmune<sup>13,14</sup>. Finalmente, y en relación a una mayor o menor exposición solar, el factor estacional en el desarrollo de algunas enfermedades autoinmunes es un hecho bien conocido<sup>15</sup>.

Nuestro objetivo es revisar las principales evidencias que existen sobre el papel de la vitamina D en las enfermedades reumáticas autoinmunes, la artrosis, y la fibromialgia.

## Lupus eritematoso sistémico

El lupus eritematoso sistémico (LES) es una de las enfermedades autoinmunes sistémicas más prevalentes. Es un proceso crónico y cursa clínicamente con afectación multiorgánica y períodos de exacerbación y remisión.

Al realizarse estudios apareados por edad y sexo se objetivó una mayor prevalencia de insuficiencia de 25HCC en los pacientes con LES en relación a los controles. Kamen y cols.<sup>16</sup>, en la cohorte *Carolina Lupus Inception*, compararon 240 controles sanos frente a 124 pacientes con LES, determinando una mayor prevalencia de insuficiencia de 25HCC en éstos. Alcanzaba hasta el 67%, dato acorde con lo publicado en otras cohortes de pacientes con esta misma enfermedad<sup>17</sup> incluso en estudios efectuados en latitudes meridionales<sup>17,18</sup>.

Hasta la fecha, los factores que se han asociado con niveles bajos de 25HCC en pacientes con LES son: uso diario de protección solar, índice de masa corporal elevado<sup>17</sup>, uso de glucocorticoides, cambio estacional, creatinina sérica<sup>19</sup>, nefritis<sup>20</sup>, alteración del índice proteína/creatinina<sup>21</sup>, baja densidad mineral ósea, fracturas por fragilidad<sup>22</sup>, menor longitud de telómeros en pacientes afroamericanos<sup>23</sup>, falta de exposición al sol y ausencia de tratamiento con hidroxiclороquina<sup>24</sup>, un fármaco del que se sabe que eleva los niveles de 25HCC a expensas de niveles reducidos del metabolito activo 1,25DHCC.

Recientemente, la presencia de niveles bajos de 25HCC se ha asociado con una mayor prevalencia de factores de riesgo cardiovascular clásicos como son la hipertensión e hiperlipidemia<sup>25</sup>, así como con trastornos del sueño<sup>26</sup> y fatiga<sup>27</sup>.

Muchos estudios<sup>27-34</sup>, pero no todos<sup>16,17,27,35-39</sup>, han mostrado una asociación entre la deficiencia de 25HCC y una mayor actividad del LES. Es importante destacar que 4 de los 7 estudios que no encontraron asociación entre insuficiencia de 25HCC y una mayor actividad del LES, se realizaron en poblaciones españolas<sup>17,36,37,39</sup>, por lo que determinados factores sociodemográficos, geográficos y étnicos podrían influir en este tipo de asociación.

Por otra parte, se han asociado bajos niveles de 25HCC con la fatiga y trastornos del sueño<sup>26,27</sup>. La fatiga es un síntoma y por lo tanto, una variable subjetiva, difícil de cuantificar, pero presente en hasta un 90% de los pacientes con LES, con el consiguiente impacto en su calidad de vida<sup>40</sup>. La fatiga, también se ha relacionado con niveles bajos de 25HCC en enfermeras iraníes<sup>41</sup>, y estos mismos hallazgos se han observado también en otras series españolas de pacientes con LES<sup>27,39</sup>. Se desconoce si la insuficiencia de 25HCC influye en el nivel de fatiga en los pacientes con LES o viceversa. En 2016, Lima y cols. realizaron un ensayo clínico controlado con placebo en población lúpica juvenil en donde los pacientes que recibieron suplementos de vitamina D3 mejoraron las puntuaciones de la KSFS (*Kids severity fatigue scale*) al compararlos con el grupo placebo<sup>42</sup>.

Se conoce que los glucocorticoides activan la destrucción de 25HCC y 1,25DHCC en ácido de calcitriol inactivo. En 2010, Toloza y cols. identificaron el cambio estacional, la dosis acumulada de glucocorticoides y la creatinina sérica, como factores asociados a niveles reducidos de 25HCC<sup>19</sup>. Recientemente, se ha descrito en nuestro país una correlación significativa entre insuficiencia de 25HCC y uso de corticosteroides orales en pacientes mujeres con LES<sup>39</sup>. De hecho, hubo una correlación positiva entre el uso de corticosteroides orales y la insuficiencia de 25HCC en las pacientes que no recibieron suplementos farmacológicos de vitamina D3, hecho que no se observó en el grupo con suplementación<sup>39</sup>. En el Congreso Europeo de Reumatología (EULAR 2016), Lomar W y cols.<sup>43</sup> presentaron un ensayo clínico aleatorizado y comparado con placebo en donde se observó que la suplementación con altas dosis de

ergocalciferol podrían servir como una terapia adyuvante segura generando un efecto de ahorro de corticosteroides en los pacientes con LES (los pacientes suplementados habían utilizado menos dosis de prednisona oral).

Por tanto, los pacientes con LES son un grupo de alto riesgo para padecer insuficiencia de vitamina D3. Por eso es imprescindible estudiar, monitorizar, prevenir y tratar las alteraciones del metabolismo óseo en ellos. Además, pendientes de conocer los resultados completos del estudio de Lomar W y cols.<sup>29</sup> parece que la suplementación con vitamina D3 puede reducir el uso de corticoides por lo que dado el perfil beneficio/riesgo, la posibilidad de plantear la suplementación con vitamina D3 como un tratamiento adyuvante en LES debe ser contemplada.

### Esclerosis sistémica

La esclerosis sistémica (ES) es una enfermedad del tejido conectivo caracterizada por la obliteración vascular, la disfunción inmune, la excesiva deposición de la matriz extracelular y la fibrosis del tejido conectivo de la piel, los pulmones, tracto gastrointestinal, corazón y riñones.

La prevalencia de insuficiencia de 25HCC en la ES es elevada. Vacca A y cols. la cifraron alrededor del 84% y la deficiencia en el 32%. El 28% de los pacientes presentaba niveles inferiores de 10 ng/mL<sup>44</sup>. Estos niveles de insuficiencia se asociaron a mayores niveles de actividad de la enfermedad y con una mayor correlación negativa con los valores de VSG, fibrosis pulmonar y el valor de la presión sistólica de la arteria pulmonar estimada medida por ecocardiografía<sup>44</sup>, factor de mal pronóstico. Arson y cols. hallaron en su estudio niveles de 25HCC inferiores en los pacientes que en los controles. No encontraron diferencias estadísticamente significativas al comparar el subgrupo de ES limitadas con ES difusas y entre géneros.

Adicionalmente, Vacca A y cols. observaron que la suplementación con dosis habituales de vitamina D3 no protegía completamente contra la deficiencia. Tampoco hubo diferencias en los niveles según los tipos de ES; limitada o difusa<sup>44</sup>.

Arnson y cols. en un trabajo multicéntrico con 327 pacientes y 141 controles sanos, hallaron una correlación negativa entre insuficiencia de 25HCC y la gravedad de la enfermedad, el grosor de la piel y la edad<sup>45</sup>.

Caramaschi P y cols. comunicaron que los pacientes con deficiencia de 25HCC tenían significativamente una mayor duración de enfermedad desde el primer síntoma no-Raynaud y que se asociaba a una menor DLCO, una mayor presión sistólica estimada en la arteria pulmonar en comparación con el grupo en rango de insuficiencia<sup>46</sup>. No encontraron correlación con sexo, edad, perfil de anticuerpos, afectación cutánea valorada por el índice de Rodnan o presencia o ausencia de úlceras isquémicas digitales<sup>46</sup>.

Humbert P y cols. encontraron que el incremento de fibrosis del tejido cutáneo estaba correlacionado con bajos niveles de 25HCC<sup>47</sup>.



La suplementación con calcitriol oral en la ES mostró resultados positivos a nivel cutáneo en pequeños estudios abiertos realizados hace dos décadas<sup>48,49</sup>. Por lo contrario, en un estudio prospectivo aleatorizado y doble ciego, el efecto de la suplementación oral con calcitriol no fue más efectiva que con placebo<sup>50</sup>.

Recientemente se analizó la expresión del receptor de vitamina D (VDR) en fibroblastos de pacientes con ES y en modelos murinos de ES, apareciendo ésta disminuida. Se observó que el VDR es un regulador negativo de la vía TGF- $\beta$ /Smad de tal manera que la deficiente señalización a través de una expresión celular deficiente y bajos niveles de su ligando específico, podrían contribuir a la hiperactivación de TGF- $\beta$  conduciendo a la activación aberrante de los fibroblastos<sup>51</sup>.

La fibrosis cutánea juega un papel clave en los bajos niveles de 25HCC tanto por inhibición de la síntesis cutánea como por la malabsorción a nivel intestinal. Sin embargo, está por dilucidar si en humanos la insuficiencia de vitamina D3 podría perpetuar los mecanismos de fibrosis a través de la vía de TGF- $\beta$ /Smad, por imposibilidad en la insuficiencia de vitamina D3 para la regulación negativa de esta vía y si, en este caso, la suplementación con altas dosis podría tener los efectos esperados.

Por lo tanto parece que los pacientes con ES son un grupo de alto riesgo de padecer insuficiencia de vitamina D3. En una enfermedad huérfana de una terapéutica que modifique su curso clínico, por el perfil beneficio/riesgo y coste/eficacia sería prudente recomendar mantener niveles de suficiencia de 25HCC. No están claras cuáles son las dosis de suplementación adecuadas para llevar a cabo este objetivo, así como la delimitación de los niveles óptimos a alcanzar en sangre para obtener el mayor beneficio clínico. Se deberían realizar ensayos clínicos de mayor calidad para poder decidir que dosis son las adecuadas.

### Síndrome de Sjögren

El síndrome de Sjögren (SS) es una enfermedad autoinmune sistémica caracterizada por una inflamación crónica de las glándulas exocrinas principalmente las glándulas salivares y lacrimales. La xerostomía y la queratoconjuntivitis *sicca* son los elementos clínicos clave.

Un estudio reciente reportó que los niveles de 25HCC eran significativamente más bajos en pacientes con síndrome de Sjögren primario que en la población general. Esta diferencia era significativa en las mujeres pero no en los hombres<sup>52</sup>.

Baldini y cols. evaluaron la prevalencia de la deficiencia de 25HCC concluyendo que ésta se asocia a una etapa temprana de la enfermedad, no observándose relación con la actividad del proceso ni con las manifestaciones clínicas glandulares o extra-glandulares<sup>53</sup>.

Agmon-Levin y cols. replicaron el estudio con un mayor número de casos y controles, y demostraron que los niveles de 25HCC eran comparables entre los pacientes con SS primario y los controles sanos<sup>54</sup>. Es importante destacar que su investiga-

ción reveló también que los niveles bajos de 25HCC se correlacionaron con la presencia de neuropatía periférica y linfoma<sup>54</sup>, asociación que ha sido estudiada por otros autores. Así, por ejemplo, se ha informado que la 125DHCC tiene un efecto antiproliferativo produciendo la regresión tumoral en linfomas foliculares no-Hodgkin de bajo grado de malignidad<sup>55</sup>.

Recientemente Lee SJ y cols. investigaron la asociación entre la actividad de la enfermedad y los niveles séricos de 25HCC. Incluyeron en este estudio a 69 pacientes con SS primario y 22 controles. Estos investigadores concluyeron que los niveles séricos de 25HCC fueron significativamente más bajos en pacientes con síndrome de SS al compararlos con los controles apareados por edad y sexo. Al evaluar la actividad con el EULAR *Sjögren's syndrome disease activity index* (ESSDAI) encontraron una asociación negativa con los niveles de 25HCC<sup>56</sup>.

Con los datos disponibles hasta el momento, los pacientes con SS primario son pacientes con riesgo incrementado de sufrir insuficiencia de vitamina D3 por lo que se deben estudiar, monitorizar, prevenir y tratar las alteraciones del metabolismo óseo en estos pacientes, sin ser posible aventurar con la evidencia disponible que papel podría tener la suplementación sobre la actividad de la enfermedad.

### Enfermedad mixta del tejido conectivo

La enfermedad mixta del tejido conectivo (EMTC) es una enfermedad infrecuente del tejido conectivo en el que se combinan los signos clínicos de lupus eritematoso sistémico, esclerodermia, polimiositis y/o artritis reumatoide.

Como en el resto de entidades autoinmunes, la prevalencia de la insuficiencia de vitamina D es mayor que en la población general. Zold E y cols. comunicaron que los niveles de 25HCC eran significativamente más bajos en pacientes con EMTC que en controles sanos. Las manifestaciones dermatológicas (fotosensibilidad, eritema y rash discoide) y la pleuritis se asociaron a niveles de insuficiencia de 25HCC<sup>57</sup>.

El mismo grupo postuló que aquellos pacientes que se acabaron diferenciando a una conectivopatía concreta tenían menores niveles de 25HCC (en rango de deficiencia) que aquellos que permanecieron como EMTC, por lo que la insuficiencia de 25HCC podría ser un factor modificable para prevenir la progresión de una EMTC a una enfermedad del tejido conectivo definida<sup>57</sup>.

Hajas y cols. determinaron que los pacientes con EMTC tenían niveles más bajos de 25HCC que el grupo control. Estos niveles bajos de 25HCC se correlacionaron inversa y significativamente con el espesor de la íntima-media de la arteria carótida, altos niveles de fibrinógeno, colesterol total, endotelina y ApoA1. También publicaron que los niveles de 25HCC estaban inversamente correlacionados con las citoquinas séricas IL-6, IL-23 e IL-10 y que estos pacientes presentaban un mayor riesgo de enfermedad cardiovascular<sup>58</sup>.

Con los datos disponibles en la actualidad, podemos afirmar que en la EMTC existe una insuficiencia de vitamina D<sub>3</sub>. No se disponen de ensayos clínicos que hayan investigado el papel de la suplementación sobre el curso clínico y la actividad de la enfermedad, por lo que sería conveniente realizar ensayos clínicos de calidad para discernir su papel en esta patología. Como consejo clínico práctico creemos prudente mantener a los pacientes en niveles de suficiencia de 25HCC.

### Espondiloartropatías

Las espondiloartropatías son enfermedades del tipo artritis inflamatorias crónicas, autoinmunes del raquis, la columna vertebral y sobre todo de las articulaciones sacroilíacas, que se caracterizan por compartir los mismos síntomas y respuestas terapéuticas. En algunos casos, están asociadas al HLA B27. Entre ellas se cuentan: la espondilitis anquilosante, la artropatía psoriásica, las artritis asociadas a enfermedades inflamatorias intestinales, la artritis reactiva y las espondiloartropatías indiferenciadas.

Estudios transversales muestran que la insuficiencia de 25HCC es más frecuente en pacientes con espondiloartropatías en comparación con la población general<sup>59-61</sup>. Datos recientemente publicados de la cohorte DESIR la cifró en un 11,7% frente a un 5% en la población control<sup>62</sup>. Además, sugieren una correlación inversa entre los niveles de 25HCC, la actividad, la progresión radiológica y el incremento de reactantes de fase aguda. Describen un mayor porcentaje de pacientes con deficiencia severa de 25HCC en la espondiloartritis axial temprana, asociando la deficiencia de 25HCC con una mayor actividad y severidad de la enfermedad así como presencia de síndrome metabólico<sup>61,62</sup>.

Erten y cols. describen una mayor deficiencia de 25HCC en los pacientes varones con espondilitis anquilosante así como una correlación inversa con los reactantes de fase aguda<sup>61</sup>.

En las espondiloartropatías se han descrito dos efectos opuestos sobre el metabolismo óseo: por un lado, un aumento de osteoporosis y la prevalencia de fractura vertebral relacionada con la resorción ósea trabecular inducida mediante la vía de regulación positiva de RANK-ligando<sup>63,64</sup>; y por otro lado un aumento de la formación ósea en las entesis a través de proteínas morfogénicas óseas<sup>65</sup>, TFG- $\beta$ <sup>66</sup> y regulación positiva de la vía Wnt<sup>67-71</sup>.

Estudios *in vitro* demuestran que la vitamina D<sub>3</sub> interfiere con las vías moleculares de la inflamación y osificación a nivel de las entesis, principalmente a nivel de la IL-23 y aumentando la esclerostina (inhibidor de Wnt). Saad y cols. reportaron que los niveles séricos de esclerostina (inhibidor de Wnt) aumentaron significativamente tras un año de tratamiento con anti-TNF, mejorando también la densidad mineral ósea de la columna lumbar<sup>70</sup>.

En su estudio, Appel H y cols. determinaron que los niveles séricos de esclerostina fueron significativamente menores en pacientes con espondilitis anquilosante (EA) que en los controles

sanos. De tal manera que niveles bajos de esclerostina se asociaron con la formación de sindesmoftos, haciendo hincapié en el papel de la esclerostina en la supresión de la formación ósea a este nivel en las espondiloartropatías<sup>67</sup>.

Además, la insuficiencia de vitamina D<sub>3</sub> también podría estar relacionada con la inflamación intestinal y la malabsorción en las espondiloartropatías<sup>61</sup>.

Por lo tanto, en las espondiloartropatías se han descrito niveles 25HCC insuficientes que parece que se correlacionan con una mayor actividad de la enfermedad. La suplementación con vitamina D<sub>3</sub> podría representar una vía terapéutica coadyuvante en esta patología. Pero se requieren ensayos clínicos de calidad con suplementación con vitamina D<sub>3</sub> que tengan en cuenta todas las variables que puedan influir, para de ese modo poder discernir las complejas relaciones entre la insuficiencia de 25HCC y las espondiloartropatías.

### Artritis reumatoide

La artritis reumatoide (AR) es una enfermedad inflamatoria sistémica autoinmune, caracterizada por una inflamación persistente de las articulaciones, que típicamente afecta a las pequeñas articulaciones de manos y pies, produciendo su destrucción progresiva y generando distintos grados de deformidad e incapacidad funcional. La autoinmunidad juega un papel primordial en su origen, en su cronicidad y en la progresión de la enfermedad. La enfermedad se asocia con la presencia de autoanticuerpos (factor reumatoide y los anticuerpos cíclicos citrulinados). En ocasiones, se manifiesta también con manifestaciones extraarticulares.

Como en el resto de las enfermedades autoinmunes sistémicas, la insuficiencia de 25HCC en los pacientes con artritis reumatoide es mayor que en la población general. Kerr GS y cols. cifraron la prevalencia de insuficiencia de 25HCC en un 84% en su serie, mientras que la prevalencia de la deficiencia de 25HCC la cifraron en un 45% de sus pacientes<sup>72</sup>. Por su parte Gopinath K y cols. cifraron en un 68,1% la prevalencia de la deficiencia de 25HCC<sup>73</sup>.

Se ha descrito que el inicio, la gravedad y los brotes de la artritis reumatoide son dependientes de la estacionalidad<sup>74</sup>. Por ejemplo, Mouterde y cols. sugirieron que los pacientes que experimentaron los primeros síntomas de artritis reumatoide en invierno o primavera, tuvieron una progresión del daño articular más severa a los 6 meses que los pacientes que experimentaron los primeros síntomas en verano<sup>74</sup>.

Merlino LA y cols. asociaron la insuficiencia de 25HCC en pacientes caucásicos, con un mayor riesgo de desarrollo de la enfermedad y una mayor actividad de la enfermedad<sup>75</sup>. En su serie con 76% de pacientes caucásicos, Kerr GS y cols. encontraron una asociación significativa entre la deficiencia y la insuficiencia de 25HCC para la positividad de anti-CCP en pacientes no caucásicos<sup>72</sup>. La deficiencia, pero no la insuficiencia de 25HCC, se asoció con mayor número de articula-

ciones dolorosas y valores de proteína C reactiva ultrasensible más elevados<sup>72</sup>. En contraste con las cohortes europeas, Craig SM y cols. no encontraron asociaciones con la actividad de la enfermedad en pacientes afroamericanos<sup>76</sup>. Una mejora clínica significativa fue correlacionada con el potencial inmunomodulador de 1,25DHCC<sup>77</sup>.

Hasta la fecha solamente conocemos tres ensayos clínicos que valoren la eficacia de la suplementación con vitamina D3 y la actividad de la enfermedad.

En el ensayo abierto hecho por Salesi y Farajzadegan, en el que se compararon pacientes en tratamiento con triple terapia inmunosupresora y suplementación con 1,25DHCC *versus* triple terapia sola, los pacientes mostraron mayor alivio del dolor sin observarse ningún efecto sobre la actividad de la enfermedad<sup>78</sup>. En otro ensayo aleatorizado doble ciego con metotrexato a dosis estable y suplementación con 25HCC 50.000 IU a la semana *versus* metotrexato a dosis estable y placebo, tampoco hubo mejorías en cuanto a resultados de eficacia<sup>79</sup>. La suplementación tampoco tuvo el efecto esperado en un ensayo doble ciego controlado en el que se administraba suplementación con 25HCC 50.000 IU 3 veces por semana durante 4 semanas y después 50.000 IU dos veces al mes durante 11 meses, no reportándose mejorías en la actividad de la enfermedad ni en las mediciones de densidad mineral ósea e incrementándose los niveles de TNF-alfa en el grupo suplementado<sup>79</sup>. Por su parte, en la misma línea, Dehghan y cols. concluyeron que la insuficiencia de 25HCC no es un factor de riesgo para mayor actividad de la enfermedad, ni tiene repercusión en el número de brotes<sup>80</sup>.

Con estos resultados, podemos considerar a los pacientes con artritis reumatoide como un grupo de alto riesgo de padecer insuficiencia de vitamina D3, por lo que es preciso, estudiar, monitorizar, prevenir y tratar las alteraciones del metabolismo óseo en pacientes que ya de por sí presentan un factor de riesgo independiente para osteoporosis. No existen evidencias suficientes para recomendar tratamiento a dosis elevadas de vitamina D3 en busca de un posible efecto inmunosupresor.

### Artrosis

La artrosis es una enfermedad crónica no inflamatoria producida por el progresivo desgaste del cartílago y las articulaciones. Las articulaciones afectadas causan dolor, pierden movilidad y se deforman. Es la enfermedad reumática más frecuente, especialmente entre personas de edad avanzada. Datos observacionales han sugerido una asociación entre bajos niveles de 25HCC, el dolor y los cambios radiográficos en la artrosis<sup>81,82</sup>. Un análisis transversal de los datos de la cohorte de Hertfordshire sugirió que la 25HCC puede estar asociada en mayor medida con el dolor que con el cambio radiográfico<sup>83</sup>. El estudio prospectivo de la cohorte de Framingham, concluyó que bajos niveles séricos de 25HCC pueden estar asociados con un mayor riesgo de progresión de la artrosis

de la rodilla<sup>84</sup>. Un reciente estudio observacional prospectivo demostró que la deficiencia de vitamina D3 predice independientemente la aparición o el empeoramiento del dolor de rodilla en los siguientes 5 años, y de cadera en los siguientes 2,4 años. En base a esta asociación, se ha sugerido que la corrección de la deficiencia de 25HCC podría atenuar el empeoramiento del dolor de rodilla o cadera en personas mayores, pero suplementar a aquellos sin deficiencia sería probablemente ineficaz<sup>85</sup>.

Con todo, dos ensayos clínicos aleatorizados de suplementación con vitamina D3 no han encontrado beneficio en este enfoque<sup>86,87</sup>, aunque otro ensayo informó de un pequeño grado de mejora sintomática<sup>88</sup>.

En el mayor y más reciente de estos ensayos clínicos aleatorizados controlados<sup>86</sup> participaron 413 pacientes con artrosis de rodilla sintomática y bajos niveles de 25HCC. La suplementación con colestiferol (50.000 UI administradas mensualmente por vía oral) no mostró diferencias significativas en comparación con el placebo tanto en dolor de rodilla como en volumen del cartílago tibial medido por resonancia magnética a los dos años<sup>86</sup>. Por su parte, McAlindon y cols. habían obtenido resultados similares en un trabajo previo en el que reclutaron 146 pacientes que aleatorizaron la suplementación con colestiferol 2.000 UI/día (con escalada de dosis si los niveles de 25HCC permanecían inferiores de 36 ng/ml), o placebo. Tras 2 años de suplementación, al comparar los dos grupos, no hubo diferencias ni en el dolor ni en cuanto al volumen de cartílago perdido<sup>87</sup>.

Sanghi D y cols. reclutaron en su trabajo 106 pacientes que aleatorizaron para recibir 60.000 UI mensuales de 25HCC o placebo, y encontraron una pequeña pero estadísticamente significativa mejoría de dolor y función. No obstante, las diferencias en este estudio fueron de 1 mm en la escala analógica visual y de 2 puntos en el cuestionario WOMAC<sup>88</sup>.

Por tanto, aunque parece que en la población artrósica los niveles de vitamina D son más bajos que en la población general, no está completamente aclarado cual es el posible papel de la vitamina D3 en el tratamiento de la artrosis, por lo que deben efectuarse en un futuro estudios con mayores tamaños muestrales, mayor tiempo de seguimiento y probablemente dosis más elevadas de suplementación. Con la evidencia actual no se puede concluir que exista beneficio para la población artrósica al ser tratados con dosis altas de vitamina D3.

### Fibromialgia

La fibromialgia forma parte de los síndromes de sensibilización central. Su síntoma principal es el dolor crónico, musculoesquelético generalizado, con una amplia variedad de síntomas acompañantes, principalmente cognitivos (dificultad para la concentración, trastornos de conciliación del sueño, ansiedad, depresión), fatiga, colon irritable, alteraciones del sueño y bruxismo.

Los enfoques terapéuticos actuales de los pacientes con fibromialgia tienen un carácter multidimensional, que incluye, la educación del paciente, la terapia conductual, el ejercicio, el manejo del dolor y el alivio de los síntomas crónicos, en lugar de terapias farmacológicas basadas en los mecanismos fisiopatológicos de la enfermedad<sup>89</sup>.

A la vitamina D se le supone un papel en la regulación del procesamiento del dolor crónico generalizado en la fibromialgia a través de complejas interacciones centrales y periféricas, por lo que su deficiencia podría resultar en una amplificación de las señales del dolor. Se sugiere como mecanismo la presencia del receptor de vitamina D (VDR) y la 1-alfa hidroxilasa y la proteína de unión de vitamina D (VDBP) en el hipotálamo.

Algunos estudios observacionales, pero no todos, reportan que la insuficiencia de 25HCC es más frecuente en pacientes con fibromialgia que en la población general. No obstante, esta asociación podría deberse a la existencia de factores de confusión concomitantes como, por ejemplo, la inactividad física, la obesidad o la depresión<sup>89,91</sup>.

Hasta la fecha existe solamente un ensayo clínico aleatorizado controlado con placebo<sup>92</sup> en pacientes con fibromialgia. Wepner F y cols. incluyeron 37 mujeres y 3 hombres cuyos niveles séricos de 25HCC fueron inferiores a 32 ng/ml. Los pacientes fueron elegidos aleatoriamente para recibir 25HCC o placebo durante 20 semanas. El grupo suplementado recibió 2.400 UI/día si se encontraban en niveles de deficiencia y 1.200 UI/día si se encontraban en niveles de insuficiencia, con el objetivo de —en los pacientes suplementados— alcanzar niveles séricos de 25HCC entre 32 y 48 ng/ml<sup>92</sup>. En el subanálisis *post hoc*, se hallaron resultados significativos en cuanto a mejoría del dolor y la funcionalidad en los pacientes que normalizaron los niveles de 25HCC<sup>92</sup>.

No obstante, contamos con dos ensayos clínicos aleatorizados controlados con placebo en pacientes con dolor crónico generalizado inespecífico<sup>93,94</sup>, y varios ensayos no controlados que adolecen de múltiples sesgos<sup>95-99</sup>, tanto en pacientes con dolor crónico generalizado inespecífico<sup>95,96,99</sup> como con el diagnóstico de fibromialgia<sup>97-99</sup>. De su análisis parece concluirse en la mayoría de ellos beneficios potenciales del tratamiento con vitamina D3, sobre el dolor y la gravedad de la enfermedad.

Warner AE y cols. contradicen esta posibilidad en su trabajo<sup>94</sup>. Aunque metodológicamente contaban con un grupo placebo control, como en el resto de los trabajos, existen sesgos a tener en cuenta. Los pacientes incluidos tenían una media de edad de 60 años. Se excluyeron a los pacientes con niveles menores de 9 ng/ml y la suplementación se realizó con ergocalciferol. Además, el estudio se realizó en verano, lo que justificaría una mejoría en el grupo placebo<sup>94</sup>. Por otra parte, en el más reciente de los ensayos no controlados<sup>99</sup>, en el que se incluyeron pacientes con dolor crónico generalizado inespecífico (el 50% cumplía criterios de fibromialgia), se suplementó a los pacientes con 50.000 UI/semana de 25HCC oral durante 3 meses,

como decíamos no hubo grupo control<sup>99</sup>. Los autores comunicaron mejoras en los síntomas musculoesqueléticos, nivel de depresión y calidad de vida<sup>99</sup>.

En los resultados de la cohorte *European Male Ageing Study*, los pacientes varones incluidos con dolor crónico generalizado inespecífico tuvieron menores niveles de 25HCC que aquellos sin dolor. Se concluyó que la deficiencia de 25HCC incrementaba un 50% el riesgo de sufrir dolor crónico generalizado inespecífico<sup>100</sup>. Tras un periodo de seguimiento, aquellos pacientes que tenían niveles menores de 15,6 ng/dl tuvieron un riesgo significativamente incrementado de desarrollar dolor crónico generalizado inespecífico<sup>91</sup>. Por otra parte, un estudio transversal con 75 pacientes demostró relación entre deficiencia de 25HCC y ansiedad o depresión<sup>101</sup>. Por lo tanto, los pacientes con fibromialgia son un grupo de alto riesgo para padecer insuficiencia de vitamina D3, particularmente aquellos con hábito tabáquico y/o enólico y obesidad y/o depresión<sup>91</sup>, por lo que sería prudente mantener a estos pacientes en niveles de suficiencia de 25HCC para reducir al mínimo el riesgo de osteoporosis y maximizar la fuerza muscular. No es posible con la evidencia actual decir si la suplementación con vitamina D3 puede mejorar el dolor y la funcionalidad en estos pacientes por lo que son necesarios más ensayos clínicos aleatorizados, doble ciego y con los mínimos sesgos que aporten evidencia de alta calidad sobre esta hipótesis.

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

## Bibliografía

1. Marques CD, Dantas AT, Fragoso TS, Rocha Junior LF, Melo JH, Costa AJ, et al. The importance of vitamin D levels in autoimmune diseases. *Rev Bras Rheumatol.* 2010;50:60-5.
2. Hewison M. An update on vitamin D and human immunity. *Clin Endocrinol. (Oxf)* 2012;76:315-25.
3. Sainaghi PP, Bellan M, Nerviani A, et al. Superiority of a high loading dose of cholecalciferol to correct hypovitaminosis D in patients with inflammatory/autoimmune rheumatic diseases. *J Rheumatol.* 2013;40:166-72.
4. van Groningen L, Opdenoordt S, van Sorge A, Telting D, Giesen A, de Boer H. Cholecalciferol loading dose guideline for vitamin D-deficient adults. *Eur J Endocrinol.* 2010;162:805-11.
5. Orbach H, Zandman-Goddard G, Amital H, Barak V, Szekanez Z, Szucs G, et al. Novel biomarkers in autoimmune diseases: prolactin, ferritin, vitamin D, and TPA levels in autoimmune diseases. *Ann N Y Acad Sci.* 2007;1109:385-400.
6. Kamen DL, Cooper GS, Bouali H, Shaftman SR, Hollis BW, Gilkeson GS. Vitamin D deficiency in systemic lupus erythematosus. *Autoimmun Rev.* 2006;5:114-7.
7. Amital H, Szekanez Z, Szucs G, Danko K, Nagy E, Csepány T, et al. Serum concentrations of 25-OH vitamin D in patients with systemic lupus erythematosus (SLE) are inversely related to disease activity: is it time to routinely supplement patients with SLE with vitamin D? *Ann Rheum Dis.* 2010;69:1155-7.
8. Ritterhouse LL, Crowe SR, Niewold TB, Kamen DL, Macwana SR, Roberts VC, et al. Vitamin D deficiency is associated with an increased autoimmune response in healthy individuals and in patients with systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis.* 2011;70:1569-74.

9. Cantorna MT, Mahon BD. Mounting evidence for vitamin D as an environmental factor affecting autoimmune disease prevalence. *Exp Biol Med.* (Maywood) 2004;229:1136-42.
10. Ponsonby AL, McMichael A, van der Mei I. Ultraviolet radiation and autoimmune disease: insights from epidemiological research. *Toxicology.* 2002;82:718-9.
11. Eyal O, Aharon M, Safadi R, Elhalel MD. Serum vitamin D levels in kidney transplant recipients: the importance of an immunosuppression regimen and sun exposure. *Isr Med Assoc J.* 2013;15:628-33.
12. Oren Y, Shapira Y, Agmon-Levin N, Kivity S, Zafir Y, Altman A, et al. Vitamin D insufficiency in a sunny environment: a demographic and seasonal analysis. *Isr Med Assoc J.* 2010;12:751-6
13. Goff JP, Koszewski NJ, Haynes JS, Horst RL. Targeted delivery of vitamin D to the colon using  $\beta$ -glucuronides of vitamin D: therapeutic effects in a murine model of inflammatory bowel disease. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2012;302:G460-9.
14. Binkley N, Novotny R, Krueger D, Kawahara T, Daida YG, Lensmeyer G, et al. Low vitamin D status despite abundant sun exposure. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92:2130-5.
15. Disanto G, Chaplin G, Morahan JM, Giovannoni G, Hypponen E, Ebers GC, et al. Month of birth, vitamin D and risk of immune mediated disease: a case control study. *BMC Med.* 2012 Jul 6;10:69. doi: 10.1186/1741-7015-10-69.
16. Kamen DL, Cooper GS, Bouali H, Shaftman SR, Hollis BW, Gilkeson GS. Vitamin D deficiency in systemic lupus erythematosus. *Autoimmun Rev.* 2006;5:114-7.
17. Muñoz-Ortego J, Torrente-Segarra V, Prieto-Alhambra D, Salman-Monte TC, Carbonell-Abello J. Prevalence and predictors of vitamin D deficiency in nonsupplemented women with systemic lupus erythematosus in the Mediterranean region: a cohort study. *Scand J Rheumatol.* 2012;41:472-5.
18. Souto M, Coelho A, Guo C, Mendonça L, Argolo S, Papi J, et al. Vitamin D insufficiency in Brazilian patients with SLE: prevalence, associated factors, and relationship with activity. *Lupus.* 2011;20:1019-26.
19. Toloza SM, Cole DE, Gladman DD, Ibañez D, Urowitz MB. Vitamin D insufficiency in a large female SLE cohort. *Lupus.* 2010;19:13-9.
20. Sumethkul K, Boonyaratavej S, Kitumnuaypong T, Anghthararuk S, Cheewasat P, Manadee N, et al. The predictive factors of low serum 25-hydroxyvitamin D and vitamin D deficiency in patients with systemic lupus erythematosus. *Rheumatol Int.* 2013;33:1461-7.
21. Petri M, Bello KJ, Fang H, Maqder LS. Vitamin D in SLE: Modest Association with Disease Activity and Urine Protein/Creatinine Ratio. *Arthritis Rheum.* 2013;65:1865-71.
22. Kamen DL, Alele JD. Skeletal manifestations of systemic autoimmune disease. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* 2010;17:540-5.
23. Brett M, Hoeffcker, Laura M, Raffield, Diane L, Kame, Nowling TK. Systemic Lupus and Vitamin D deficiency are associated with shorter Telomere Length among African Americans: A Case-Control Study. *PLoS One.* 2013 May 20;8(5):e63725. doi: 10.1371/journal.pone.0063725.
24. Ruiz-Irastorza G, Egurbide MV, Olivares N, Martínez-Berriotxo A, Aguirre C. Vitamin D deficiency in systemic lupus erythematosus: prevalence, predictors and clinical consequences. *Rheumatology.* 2008;47:920-3.
25. Lertratankul A, Wu P, Dyer A, Urowitz M, Gladman D, Fortin P. 25-Hydroxyvitamin D and cardiovascular disease in patients with systemic lupus erythematosus: data from a large international inception cohort. *Arthritis Care Res. (Hoboken)* 2014;66:1167-76.
26. Gholamrezaei A, Bonakdar ZS, Mirbagher L, Hosseini N. Sleep disorders in systemic lupus erythematosus. Does vitamin D play a role? *Lupus.* 2014;23:1054-8.
27. Ruiz-Irastorza G, Gordo S, Olivares N, Egurbide MV, Aguirre C. (2010) Changes in vitamin D levels in patients with systemic lupus erythematosus: effects on fatigue, disease activity, and damage. *Arthritis Care Res. (Hoboken)* 62:1160-5.
28. Mok CC, Birmingham DJ, Ho LY, Hebert LA, Song H, Rovin BH. (2012) Vitamin D deficiency as marker for disease activity and damage in systemic lupus erythematosus: a comparison with anti-dsDNA and anti-C1q. *Lupus.* 21:36-42.
29. Borba VZ, Vieira JG, Kasamatsu T, Radominski SC, Sato EI, Lazaretti-Castro M. Vitamin D deficiency in patients with active systemic lupus erythematosus. *Osteoporos Int.* 2009;20:427-33.
30. Hamza RT, Awwad KS, Ali MK, Hamed AI. Reduced serum concentrations of 25-hydroxy vitamin D in Egyptian patients with systemic lupus erythematosus: relation to disease activity. *Med Sci Monit.* 2011;17:CR711-8.
31. Bonakdar ZS, Jahanshahifar L, Jahanshahifar F, Gholamrezaei A. Vitamin D deficiency and its association with disease activity in new cases of systemic lupus erythematosus. *Lupus.* 2011;20:1155-60.
32. Szodoray P, Tarr T, Bazso A, Poor G, Szegedi G, Kiss E. The immunopathological role of vitamin D in patients with SLE: data from a single centre registry in Hungary. *Scand J Rheumatol.* 2011;40:122-6.
33. Mok CC, Birmingham DJ, Leung HW, Hebert LA, Song H, Rovin BH. Vitamin D levels in Chinese patients with systemic lupus erythematosus: relationship with disease activity, vascular risk factors and atherosclerosis. *Rheumatology.* 2012;51:644-52.
34. Yeap SS, Othman AZ, Zain AA, Chan SP. Vitamin D levels: its relationship to bone mineral density response and disease activity in premenopausal Malaysian systemic lupus erythematosus patients on corticosteroids. *Int J Rheum Dis.* 2012;15:17-24.
35. Reynolds JA, Haque S, Berry JL, Pemberton P, Teh LS, Ho P, et al. 25-Hydroxyvitamin D deficiency is associated with increased aortic stiffness in patients with systemic lupus erythematosus. *Rheumatology.* 2012;51:544-51.
36. Ruiz-Irastorza G, Egurbide MV, Olivares N, Martínez-Berriotxo A, Aguirre C. Vitamin D deficiency in systemic lupus erythematosus: prevalence, predictors and clinical consequences. *Rheumatology.* 2008;47:920-3.
37. Kim HA, Sung JM, Jeon JY, Yoon JM, Suh CH. Vitamin D may not be a good marker of disease activity in Korean patients with systemic lupus erythematosus. *Rheumatol Int.* 2011;31:1189-94.
38. Fragoso TS, Dantas AT, Marques CD, Junior LFR, Melo JH, Costa AJ, et al. 25-Hydroxyvitamin D3 levels in patients with systemic lupus erythematosus and its association with clinical parameters and laboratory tests. *Rev Bras Reumatol.* 2012;52:60-5.
39. Salman-Monte TC, Torrente-Segarra V, Almirall M, Corzo P, Mojal S, Carbonell-Abelló J. Prevalence and predictors of vitamin D insufficiency in supplemented and non-supplemented women with systemic lupus erythematosus in the Mediterranean region. *Rheumatol Int.* 2016;36:975-85.
40. Ad Hoc Committee on Systemic Lupus Erythematosus Response Criteria for Fatigue. Measurement of fatigue in systemic lupus erythematosus: a systematic review. *Arthritis Rheum.* 2007;57:1348-57.
41. Masoudi Alavi N, Madani M, Sadat Z, Haddad Kashani H, Reza Sharif M. Fatigue and Vitamin D Status in Iranian Female Nurses. *Glob J Health Sci.* 2015;8:430-43.
42. Lima GL, Paupitz J, Takayama L, Bonfa, Pereira RM. A Randomized Double-Blind Placebo-Controlled Trial of Vitamin D Supplementation in Juvenile-Onset Systemic Lupus Erythematosus: Improvement in Disease Activity and Fatigue Scores. *Arthritis Care Res.* 2016;68:91-8.
43. W. Lomarar, R. Rattapol Pakchotanon, S. Chaiamnuy, P. Narongroeknawin, P. Asavatanabodee (2016). *Ann Rheum Dis.* 2016;75(Suppl2):165.
44. Vacca A, Cormier C, Piras M, Mathieu A, Kahan A, Allamore Y, et al. Vitamin D deficiency and insufficiency in 2 independent cohorts of patients with systemic sclerosis. *J Rheumatol.* 2009;36:1924-9.
45. Arnson Y, Amital H, Agmon-Levin N, Alon D, Sánchez-Castañón M, López-Hoyos M, et al. Serum 25-OH vitamin D concentrations are linked with various clinical aspects in patients with systemic sclerosis: a retrospective cohort study and review of the literature. *Autoimmun Rev.* 2011;10:490-4.

46. Caramaschi P, Dalla Gassa A, Ruzzenente O, Volpe A, Ravagnani V, Tinazzi I, et al. Very low levels of vitamin D in systemic sclerosis patients. *Clin Rheumatol.* 2010;29:1419-25.
47. Gatenby P, Lucas R, Swaminathan A. Vitamin D deficiency and risk for rheumatic diseases: an update. *Curr Opin Rheumatol.* 2013;25:184-91.
48. Humbert P, Dupond JL, Agache P, Laurent R, Rochefort A, Drobacheff C, et al. Treatment of scleroderma with oral 1,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub>: evaluation of skin involvement using noninvasive techniques. Results of an open prospective trial. *Acta Derm Venereol.* 1993;73:449-51.
49. Elst EF, Van Suijlekom-Smit LW, Oranje AP. Treatment of linear scleroderma with oral 1,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> (calcitriol) in seven children. *Pediatr Dermatol.* 1999;16:53-8.
50. Hulshof MM, Bouwes-Bavinck JN, Bergman W, Maclee AA, Heickedorff L, Breedveld FC, et al. Double-blind, placebo controlled study of oral calcitriol for the treatment of localized and systemic scleroderma. *J Am Acad Dermatol.* 2000;43:1017-23.
51. Zerr P, Vollath S, Palumbo-Zerr K, Tomcik M, Huang J, Distler A, et al. Vitamin D receptor regulates TGF- $\beta$  signalling in systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis.* 2015;74:e20.
52. Erten Ş, Şahin A, Altunoglu A, Gemcioglu E, Koca C. Comparison of plasma vitamin D levels in patients with Sjogren's syndrome and healthy subjects. *Int J Rheum Dis.* 2015;18:70-5.
53. Baldini C, Delle Sedie A, Luciano N, Pepe P, Ferro F, Talarico R, Tani C, Mosca M. Vitamin D in "early" primary Sjogren's syndrome: does it play a role in influencing disease phenotypes? *Rheumatol Int.* 2014;34:1159-64.
54. Agmon-Levin N, Kivity S, Tzioufas AG, López Hoyos M, Rozman B, Efes I, et al. Low levels of vitamin-D are associated with neuropathy and lymphoma among patients with Sjogren's syndrome. *J Autoimmun.* 2012;39:234-9.
55. Hickish T, Cunningham D, Colston K, Millar BC, Sandle J, Mackay AG, et al. The effect of 1,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> on lymphoma cell lines and expression of vitamin D receptor in lymphoma. *Br J Cancer.* 1993;68:668-72.
56. Lee SJ, Oh HJ, Choi BY, Jang YJ, Lee JY, Park JK, et al. Serum 25-Hydroxyvitamin D<sub>3</sub> and BAFF Levels Are Associated with Disease Activity in Primary Sjogren's Syndrome. *J Immunol Res.* 2016;2016:5781070. doi: 10.1155/2016/5781070.
57. Zold E, Szdoray P, Gaal J, Kappelmayer J, Csathy L, Gyimesi E, et al. Vitamin D deficiency in undifferentiated connective tissue disease. *Arthritis Research & Therapy.* 2008;10:R123.
58. Hajas A, Sandor J, Csathy L, Csipo I, Barath S, Paragh G, et al. Vitamin D insufficiency in a large MCTD population. *Autoimmun Rev.* 2011;10:317-24.
59. Memerci Baskan B, Pekin Doğan Y, Sivas F, Bodur H, Ozoran K. The relation between osteoporosis and vitamin D levels and disease activity in ankylosing spondylitis. *Rheumatol Int.* 2010;30:375-81.
60. Muntean LM, Simon SP, Font P. Vitamin D deficiency in men with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis.* 2011;70(Suppl 3):33.
61. Erten S, Kucuksahin O, Sahin A, Altunoglu A, Akyol M, Koca C. Decreased plasma vitamin D levels in patients with undifferentiated spondyloarthritis and ankylosing spondylitis. *Intern Med.* 2013;52:33-44.
62. Hmamouchi I, Paternotte S, Molto A, Etcheto A, Borderie D, Combe B, et al. Vitamin D, disease activity and comorbidities in early spondyloarthritis. *Clin Exp Rheumatol.* 2016;34:396-403.
63. Lukic IK, Grčević D, Kovačić N, Katavić V, Ivčević S, Kalajzić I, et al. Alteration of newly induced endochondral bone formation in adult mice without tumour necrosis factor receptor 1. *Clin Exp Immunol.* 2005;139:236-44.
64. Kim HR, Kim HY, Lee SH. Elevated serum levels of soluble receptor activator of nuclear factor- $\kappa$ B ligand (sRANKL) and reduced bone mineral density in patients with ankylosing spondylitis (AS). *Rheumatology.* 2006;45:1197-200.
65. Lories RJ, Luyten FP. Bone morphogenetic proteins in destructive and remodeling arthritis. *Arthritis Res Ther.* 2007;9:207.
66. Lories RJ, Derese I, De Bari C, Luyten FP. Evidence for uncoupling of inflammation and joint remodeling in a mouse model of spondylarthritis. *Arthritis Rheum.* 2007;56:489-97.
67. Appel H, Ruiz-Heiland G, Listing J, Zwerina J, Herrmann M, Mueller R, et al. Altered Skeletal Expression of Sclerostin and Its Link to Radiographic Progression in Ankylosing Spondylitis. *Arthritis Rheum.* 2009;60:3257-62.
68. Heiland GR, Appel H, Poddubnyy D, Zwerina J, Hueber A, Haibel H, et al. High level of functional dickkopf-1 predicts protection from syndesmophyte formation in patients with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis.* 2012;71:572-4.
69. Haynes KR, Pettit AR, Duan R, Tseng H-W, Glant TT, Brown MA, et al. Excessive bone formation in a mouse model of ankylosing spondylitis is associated with decreases in Wnt pathway inhibitors. *Arthritis Res Ther.* 2012;14:R253.
70. Saad CG, Ribeiro AC, Moraes JC, Takayama L, Goncalves CR, Rodrigues MB, et al. Low sclerostin levels: a predictive marker of persistent inflammation in ankylosing spondylitis during anti-tumor necrosis factor therapy? *Arthritis Res Ther.* 2012;14:R216.
71. Haynes KR, Pettit AR, Duan R, Tseng H-W, Glant TT, Brown MA, et al. Dickkopf-1 is a master regulator of joint remodeling. *Nat Med.* 2007;13:156-63.
72. Kerr GS, Sabahi I, Richards JS, Caplan L, Cannon GW, Reimold A, et al. Prevalence of vitamin D insufficiency/deficiency in rheumatoid arthritis and associations with disease severity and activity. *J Rheumatol.* 2011;38:53-9.
73. Gopinath K, Danda D. Supplementation of 1,25 dihydroxy vitamin D<sub>3</sub> in patients with treatment naive early rheumatoid arthritis: a randomised controlled trial. *Int J Rheum Dis.* 2011;14:332-9.
74. Mouterde G, Lukas C, Logeart I, Flipo RM, Rincheval N, Daures JP, et al. Predictors of radiographic progression in the ESPOIR cohort: the season of first symptoms may influence the short-term outcome in early arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2011;70:1251-6.
75. Merlino LA, Curtis J, Mikuls TR, Cerhan JR, Criswell LA, Saag KG. Vitamin D intake is inversely associated with rheumatoid arthritis: results from the Iowa Women's Health Study. *Arthritis Rheum.* 2004;50:72-7.
76. Craig SM, Yu F, Curtis JR, Alarcon GS, Conn DL, Jonas B, et al. Vitamin D status and its associations with disease activity and severity in African Americans with recent onset rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.* 2010;37:275-81.
77. Andjelkovic Z, Vojinovic J, Pejnovic N, Popovic M, Dujic A, Mitrovic D, et al. Disease modifying and immunomodulatory effects of high dose 1 alpha (OH) D<sub>3</sub> in rheumatoid arthritis patients. *Clin Exp Rheumatol.* 1999;17:453-6.
78. Salesi M, Farajzadegan Z. Efficacy of vitamin D in patients with active rheumatoid arthritis receiving methotrexate therapy. *Rheumatol Int.* 2012;32:2129-33.
79. Hansen KE, Bartels CM, Gangnon RE, Jones AN, Gogineni J. An evaluation of high-dose vitamin D for rheumatoid arthritis. *J Clin Rheumatol.* 2014;20:112-4.
80. Dehghan A, Rahimpour S, Soleymani-Salehabadi H, Owlia MB. Role of vitamin D in flare ups of rheumatoid arthritis. *Z Rheumatol.* 2014;73:461-4.
81. Ding C, Cicuttini F, Parameswaran V, Burgess J, Quinn S, Jones G. Serum levels of vitamin D, sunlight exposure, and knee cartilage loss in older adults: the Tasmanian older adult cohort study. *Arthritis Rheum.* 2009;60:1381-9.
82. Bergink AP, Uitterlinden AG, Van Leeuwen JP, Buurman CJ, Hofman A, Verhaar JA, et al. Vitamin D status, bone mineral density, and the development of radiographic osteoarthritis of the knee: The Rotterdam Study. *J Clin Rheumatol.* 2009;15:230-7.

83. M Raki S, Dennison E, Jameson K, Boucher BJ, Akune T, Yoshimura N, et al. Association of vitamin D status with knee pain and radiographic knee osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage*. 2011;19:1301-6.
84. McAlindon TE, Felson DT, Zhang Y, Hannan MT, Aliabadi P, Weissman B, et al. Relation of dietary intake and serum levels of vitamin D to progression of osteoarthritis of the knee among participants in the Framingham Study. *Ann Intern Med*. 1996;125:353.
85. Laslett LL, Quinn S, Burgess JR, Parameswaran V, Winzenberg TM, Jones G, et al. Moderate vitamin D deficiency is associated with changes in knee and hip pain in older adults: a 5-year longitudinal study. *Ann Rheum Dis*. 2014;73:697-703.
86. Jin X, Jones G, Cicuttini F, Wluka A, Zhu Z, Han W, et al. Effect of Vitamin D Supplementation on Tibial Cartilage Volume and Knee Pain Among Patients With Symptomatic Knee Osteoarthritis: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2016;315:1005.
87. McAlindon T, LaValley M, Schneider E, Nuite M, Lee JY, Price LL, et al. Effect of vitamin D supplementation on progression of knee pain and cartilage volume loss in patients with symptomatic osteoarthritis: a randomized controlled trial. *AU JAMA*. 2013;309:155-62.
88. Sanghi D, Mishra A, Sharma AC, Singh A, Natu SM, Agarwal S, et al. Does vitamin D improve osteoarthritis of the knee: a randomized controlled pilot trial. *Clin Orthop Relat Res*. 2013;471:3556-62.
89. Karras S, Rapti E, Matsoukas S, Kotsa K. Vitamin D in Fibromyalgia: A Causative or Confounding Biological Interplay? *Nutrients*. 2016;8(6). E343.
90. Maafi AA, Ghavidel-Parsa B, Haghdoost A, Aarabi Y, Hajiabbasi A, Shenavar Masooleh I, et al. Serum Vitamin D Status in Iranian Fibromyalgia Patients: according to the Symptom Severity and Illness Invalidation. *Korean J Pain*. 2016;29:172-8.
91. McCabe PS, Pye SR, Mc Beth J, Lee DM, Tajar A, Bartfai G, et al. Low vitamin D and the risk of developing chronic widespread pain: results from the European male ageing study. *BMC Musculoskelet Disord*. 2016;17:32.
92. Wepner F, Scheuer R, Schuetz-Wieser B, Machacek P, Pieler-Bruha E, Cross HS, et al. Effects of vitamin D on patients with fibromyalgia syndrome: a randomized placebo controlled trial. *MSO Pain*. 2014;155:261-8.
93. Schreuder F, Bernsen RM, van der Wouden JC. Vitamin D supplementation for nonspecific musculoskeletal pain in non-Western immigrants: a randomized controlled trial. *Ann Fam Med*. 2012;10:547-55.
94. Warner AE, Arnsperger SA. Diffuse musculoskeletal pain is not associated with low vitamin D levels or improved by treatment with vitamin D. *J Clin Rheumatol*. 2008;14:12-6.
95. Badsha H, Daher M, Ooi Kong K. Myalgias or non-specific muscle pain in Arab or Indo-Pakistani patients may indicate vitamin D deficiency. *Clin Rheumatol*. 2009;28:971-3.
96. Harari M, Dramsdahl E, Shany S, Baumfeld Y, Ingber A, Novack V, Sukenik S. Increased vitamin D serum levels correlate with clinical improvement of rheumatic diseases after Dead Sea climatotherapy. *IsrHYPERLINK "https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21598808" Med HYPERLINK "https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21598808" AssocHYPERLINK "https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21598808" J*. 2011;13:212-5.
97. Matthana MH. The relation between vitamin D deficiency and fibromyalgia syndrome in women. *Saudi Med J*. 2011;32:925-9.
98. Abokrysha NT. Vitamin D deficiency in women with fibromyalgia in Saudi Arabia. *Pain Med*. 2012;13:452-8.
99. Yilmaz R, Salli A, Cingoz HT, Kucuksen S, Ugurlu H. Efficacy of vitamin D replacement therapy on patients with chronic nonspecific widespread musculoskeletal pain with vitamin D deficiency. *Int J Rheum Dis*. 2016;19:1255-62.
100. McBeth J, Pye SR, O'Neill TW, Macfarlane GJ, Tajar A, Bartfai G, et al. Musculoskeletal pain is associated with very low levels of vitamin D in men: results from the European Male Ageing Study. *Ann Rheum Dis*. 2010;69:1448-52.
101. Armstrong DJ, Meenagh GK, Bickle I, Lee AS, Curran ES, Finch MB. Vitamin D deficiency is associated with anxiety and depression in fibromyalgia. *Clin Rheumatol*. 2007;26:551-4.

**Mesa Ramos M**

Unidad de Gestión Clínica del Aparato Locomotor del Área Sanitaria Norte de Córdoba - Pozoblanco - Córdoba (España)

# Vitamina D y fracturas por fragilidad

DOI: <http://dx.doi.org/10.4321/S1889-836X2017000200008>

Correspondencia: Manuel Mesa Ramos - Unidad de Gestión Clínica del Aparato Locomotor del Área Sanitaria Norte de Córdoba - Pozoblanco - Córdoba (España)

Correo electrónico: mmesar@hotmail.com

**Introducción**

Se denomina fractura por fragilidad o de baja energía a aquella resultante de una caída desde una altura igual o menor a la propia, o bien aquella que se presenta en ausencia de un traumatismo previo obvio. Aparece cuando la estructura ósea, bajo unas condiciones específicas de carga, sufre un fracaso biomecánico al ser incapaz de soportar la fuerza recibida por tener degradada su capacidad de resistencia<sup>1</sup>.

Entre los factores que se relacionan con la génesis de este deterioro óseo destaca de manera relevante la vitamina D. Efectivamente, los niveles bajos de vitamina D inducen un aumento persistente del nivel de PTH y con ello un estímulo de la resorción ósea, lo que determina una disminución progresiva de la cantidad de hueso formado y un adelgazamiento de todos sus elementos estructurales, con la consiguiente mengua de la resistencia ósea. Además, las cifras bajas de vitamina D se relacionan con la disminución del tono y del control neuromuscular, y por tanto con el aumento del riesgo de caídas que induce la deficiencia de esta vitamina.

En otro capítulo de esta monografía hemos podido comprobar cómo la deficiencia de vitamina D supone un verdadero problema de salud en todo el mundo<sup>2</sup> dada su alta prevalencia en todas las regiones y en todos los grupos poblacionales y no solo en los grupos considerados tradicionalmente de riesgo<sup>3,4</sup>. A pesar de ello la hipovitaminosis D está notoriamente infradiagnosticada posiblemente debido a diferentes factores<sup>5</sup>, entre los que destaca, sin duda, la falta de consideración de esta patología como agente etipatogénico<sup>6</sup>.

Su prevalencia se incrementa progresivamente en las personas mayores, en las institucionalizadas y en las que han sufrido una o más fracturas<sup>7</sup>. Las tasas de hipovitaminosis D en los pacientes con fractura de cadera varían según las series: un 36% en Finlandia<sup>8,9</sup>, un 40-68% en Reino Unido<sup>10-12</sup>, un 50-78% en EE.UU.<sup>13,14</sup>, un 62-90% en Japón<sup>15,16</sup>, un 67-91% en España<sup>17,18</sup> y un 96,7% en la India<sup>19</sup>, tasas muy superiores a las encontradas en pobla-

ciones "sanas" e inferiores a las halladas en personas institucionalizadas<sup>20</sup>. En estos estudios se constató que un gran número de pacientes con fractura de cadera y niveles inadecuados de vitamina D habían sufrido previamente fracturas vertebrales y no vertebrales excluidas las de cadera<sup>9,17-19</sup>. Estudios centrados en estas fracturas han probado la existencia de tasas altas de hipovitaminosis D en pacientes con fracturas periféricas<sup>11,21</sup> y vertebrales<sup>15,22,23</sup>. También se ha relacionado este déficit con la recurrencia de fracturas vertebrales tras instaurar tratamientos con cifoplastia<sup>24</sup>.

Pues bien, a pesar de la clara relación entre fracturas de baja energía e insuficiencia de vitamina D, existe todavía controversia en la literatura sobre el efecto preventivo de las mismas pues no todos los estudios avalan esta hipótesis.

Según el estudio realizado por Chapuy *et al.*,<sup>25</sup> la administración de 1.200 mg/día de fosfato tricálcico asociado a 800 UI/día de colecalciferol a mujeres ancianas (edad media 84 años) durante 18 meses disminuyó la tasa de fracturas de cadera en un 29% y las fracturas no vertebrales en un 24%, efecto que se mantiene a los 3 años de tratamiento<sup>26</sup>.

Posteriores metaanálisis<sup>27,28</sup> demuestran que la administración de vitamina D sola tiene poca probabilidad de prevenir fracturas por fragilidad, aunque cuando es administrada con suplementos de calcio sí reduce el riesgo de fracturas de cadera, sobre todo en pacientes institucionalizados.

Avenell<sup>29</sup> analizó 53 ensayos (n=91.791) en los que se midió la eficacia de la administración de vitamina D, acompañada o no de calcio, en la prevención de fracturas en la comunidad, hogares de ancianos u hospitales. Los resultados revelaron que era poco probable que la vitamina D fuera eficaz en la prevención de la fractura de cadera, pero sí existía una pequeña reducción en el riesgo de fractura de cadera (9 ensayos, n=49.853; p=0,01) cuando se administró con calcio. La reducción fue mayor en las poblaciones de alto riesgo, residentes en instituciones, (54 fracturas de cadera por 1.000 por año o lo que es igual, nueve fracturas de



cadera por cada 1.000 adultos mayores por año), que en las poblaciones de bajo riesgo, residentes en la comunidad, (8 fracturas de cadera por 1.000 por año, lo que equivale a una fractura de cadera por cada 1.000 adultos mayores por año). Esta asociación de vitamina D y calcio sólo mostró pruebas de calidad moderada de la ausencia de un efecto preventivo estadísticamente significativo sobre las fracturas vertebrales clínicas. Sin embargo, probó ser altamente eficaz en la reducción de riesgo de cualquier tipo de fractura (10 ensayos, n=49.976, RR 0,95, IC del 95%: 0,90 a 0,99) fundamentalmente de las no vertebrales.

Esta eficacia fue corroborada por Bischoff-Ferrari y cols.<sup>28</sup>, tras analizar 12 ensayos clínicos aleatorizados controlados con placebo para fracturas no vertebrales (n=42.279 individuos) y 8 ensayos clínicos aleatorizados para fractura de cadera (n=40.886 individuos) en los que compara vitamina D con o sin calcio y con calcio o placebo. Verificaron que la prevención de fracturas no vertebrales y de cadera con suplementos de vitamina D era dosis dependiente. En su estudio, las dosis más altas de vitamina D (>400 UI) redujeron las fracturas no vertebrales tanto en individuos que vivían en la comunidad (-29%) como en pacientes institucionalizados (-15%) y su efecto resultaba independiente de los suplementos adicionales de calcio. El efecto antifractura de la vitamina D resultaba más importante en pacientes mayores de 70 años, así como en aquellos que presentaban bajos niveles de vitamina D al inicio del estudio, siempre y cuando la adherencia al tratamiento fuese adecuada.

En este punto en el que somos conscientes que la vitamina D es un elemento fundamental en la aparición de fracturas por fragilidad, nos hemos de preguntar: ¿qué rol juega en la reparación de las mismas?

La curación de la fractura se reconoce como un proceso biológico complejo regulado por factores genéticos, celulares y moleculares en el que se reconocen cuatro etapas superpuestas: inflamación, formación del callo blando, formación del callo duro y remodelación ósea que se comportan como si de dos fases se tratasen, una catabólica y otra anabólica<sup>30</sup>. En este contexto, la vitamina D tiene un papel plural siendo numerosos los efectos celulares que provoca en cada una de las cuatro fases de la curación de las fracturas, tal y como ha esquematizado Gorter<sup>31</sup> (Figura 1).

A nivel clínico son escasos los estudios realizados. Los analizaremos siguiendo una secuencia lógica.

### 1. Biodisponibilidad de los metabolitos de vitamina D en el momento de la fractura y durante el proceso de curación de la misma

Los estudios centrados en la determinación de 25HCC, 125DHCC y 24,25[OH]2D3 están realizados en series pequeñas y heterogéneas de pacientes fracturados.

Atendiendo a la 25HCC, los resultados analizados<sup>32-37</sup> muestran que tras una fractura sus niveles se mantuvieron dentro del rango de normalidad

sin diferencias significativas con el grupo control durante todo el proceso de curación de la fractura, incluso hasta 6 meses después de la lesión<sup>36</sup>. En el estudio de Wöflfl *et al.*<sup>37</sup>, si bien no hubo diferencia significativa, los valores de 25HCC fueron ligeramente inferiores en los pacientes con densidad mineral baja a lo largo de las 8 semanas que duró el estudio. Tan solo Meller *et al.*<sup>38</sup> sí encontraron valores significativamente menores de 25HCC en 41 pacientes geriátricos con fractura de cadera en las 6 semanas siguientes de la fractura, resultados que contrastaban con los hallados por el mismo autor en un estudio anterior en el que no había diferencia significativa en pacientes jóvenes fracturados. Ello le llevó a considerar que se debería a una deficiencia del sistema hormonal regulador del metabolismo del calcio en los pacientes geriátricos.

Las concentraciones de la 125DHCC experimentan una reducción significativa inicial<sup>32,33,35,39,40</sup>, de hasta un 21% a las 6 semanas tras la fractura<sup>33</sup>, reducción que va desapareciendo gradualmente a lo largo del año posterior<sup>39</sup>. Esta reducción reflejaría el consumo de este metabolito durante la cicatrización en el sitio de la fractura, según Tauber<sup>35</sup>.

En cambio, Meller *et al.* hallaron un aumento significativo de 125DHCC tras la fractura que se mantuvo por encima de los valores del grupo control en las 6 semanas posteriores, si bien decreció paulatinamente en ese mismo periodo.

Más aleatorios son los niveles de 2425DHCC. En ocasiones no se ha encontrado diferencia significativa de sus valores respecto al grupo control<sup>32,33</sup>, mientras que otras veces estaban elevados<sup>34</sup> o descendidos<sup>35</sup> de forma significativa, lo que contrasta con el modelo animal en el que los niveles de 2425DHCC se elevan<sup>33</sup>.

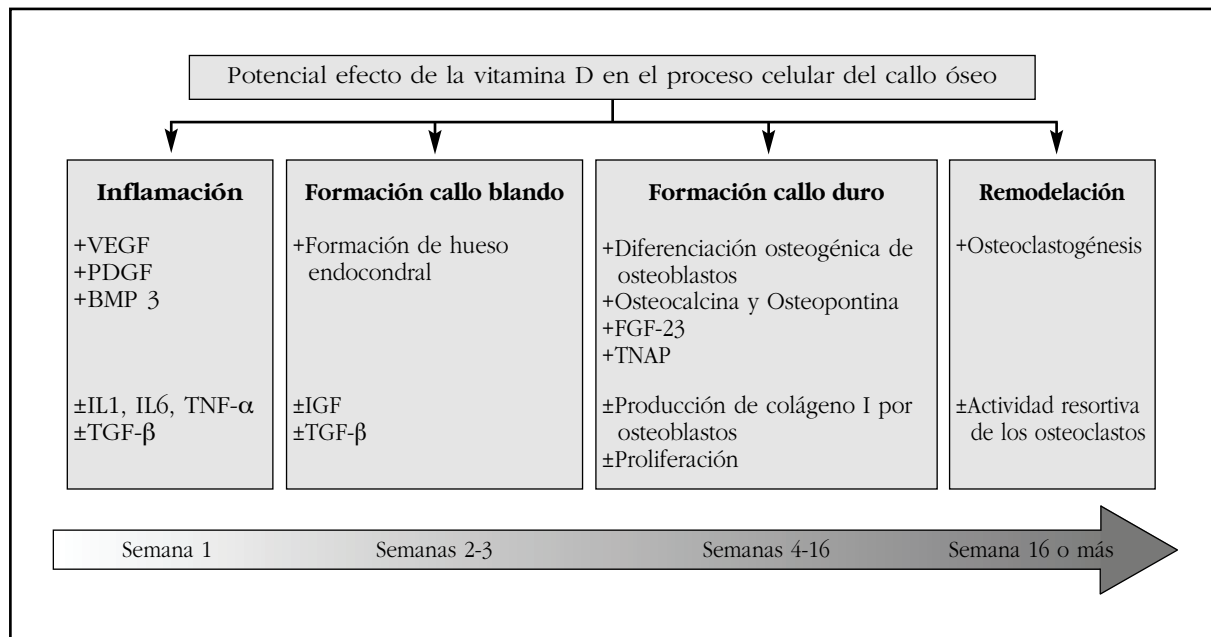
### 2. El efecto de la deficiencia de vitamina D en casos de alteración de los procesos de curación de la fractura

Los niveles bajos de vitamina D pueden influir en la aparición de refracturas<sup>41</sup> y en la tasa de pseudoartrosis y el tiempo de consolidación<sup>42</sup>. No obstante Boszczyk *et al.*<sup>43</sup>, en un estudio con muchas deficiencias, no consideran el déficit de vitamina D como factor de riesgo para la falta de unión de las fracturas, no hallaron diferencia en la prevalencia de hipovitaminosis D del grupo que consolidó la fractura y el que no lo hizo.

En pacientes con problemas de consolidación de las fracturas se han constatado cifras más bajas de vitamina D que en pacientes sanos<sup>35,42-46</sup>. Esta hipovitaminosis provocaría la elevación de las cifras de hormona paratiroidea y de fosfatasa alcalina y el descenso de las de calcio existentes, un hiperparatiroidismo secundario.

En el caso de pseudoartrosis establecidas Haining *et al.*<sup>47</sup> no encontraron diferencias significativas en los niveles séricos de 25HCC, 125DHCC y 2425DHCC, ni tampoco en los de los marcadores óseos. Su hipótesis es que en los pacientes con pseudoartrosis establecida el estado metabólico del hueso se ha normalizado tras la fractura.

Figura 1. Efectos celulares de la vitamina D durante las cuatro etapas de la curación de las fracturas. + efecto positivo, - efecto negativo, ± efecto incierto (ambos + y -, o no hay efectos descritos) en estudios *in vitro* o *in vivo*. (Adaptado de: Gorter EA, Hamdy NA, Appelman-Dijkstra NM, Schipper IB. The role of vitamin D in human fracture healing: a systematic review of the literatura. Bone. 2014 Jul;64:288-97)<sup>31</sup>



### 3. El efecto de los suplementos de vitamina D en la curación de fracturas

Si bien existe abundante bibliografía que avala la importancia de obtener y mantener en suero unas cifras normales de vitamina D para prevenir las caídas y las fracturas, hay una evidencia precaria de la efectividad de suplementar con vitamina D para mejorar la formación del callo óseo<sup>31,48,49</sup>.

Tan solo hemos hallado dos estudios diseñados para cuantificar el proceso de curación de las fracturas administrando vitamina D<sub>3</sub>, en términos de formación del callo. Doetsch *et al.*<sup>50</sup> realizaron un estudio aleatorizado a doble ciego realizado a 30 mujeres con fractura humeral que recibieron vitamina D y calcio o placebo durante 12 semanas. A todas se les realizó un estudio radiográfico y densitométrico centrado en el foco de fractura en el momento de la fractura, a las 2, 6 y 12 semanas. A las 6 semanas ya era significativa la mejora, expresada en g/cm<sup>2</sup>, del grupo tratado.

Kolb *et al.*<sup>51</sup> realizaron un estudio observacional prospectivo en 94 mujeres con fractura de radio distal a las que se administró vitamina D y calcio. El principal objetivo del estudio fue detectar la correlación entre el metabolismo del calcio y la formación del callo de fractura medido con pQCT. Apreciaron que aquellos pacientes que inicialmente tenían niveles normales de calcio y vitamina D tenían un área de callo de fractura mayor. Este hallazgo lo justificaron por un efecto estimulador del calcio sobre los osteoblastos y una mayor mineralización ósea al normalizarse las cifras de 125DHCC por encima de 30 ng/ml<sup>52</sup>.

Otros estudios avalan de forma indirecta el beneficio que supone para la formación del callo de fractura administrar vitamina D. Hoikka *et al.*<sup>53</sup>

postularon que la vitamina D podría tener un efecto en la curación de las fracturas al encontrar una elevación de las cifras de fosfatasa alcalina tras el tratamiento durante 4 meses con 1α-OHD<sub>3</sub> y carbonato de calcio. Incluso se ha llegado a proponer la aplicación local de 2425DHCC en las fracturas por fragilidad para acelerar su curación y prevenir las pseudoartrosis<sup>54</sup>.

En esta misma línea se han propuesto diferentes tipos de intervenciones terapéuticas con vitamina D y sus metabolitos para mejorar la formación del callo de fractura<sup>55,56</sup>.

Para concluir:

- Es necesario tener presente que una deficiencia en los niveles de vitamina D condicionan la aparición y reparación de las fracturas de baja energía.

- Hay autores, como van den Bergh y cols.<sup>57</sup>, que proponen que a todos los pacientes con fracturas por fragilidad de tipo osteoporótico se les determine los niveles de vitamina D y se inicie un tratamiento con vitamina D.

- El coste-beneficio que implica la reducción de este tipo de fracturas hace que autores como Sandmann<sup>58</sup> propongan que la administración pública priorice la suplementación de los alimentos con vitamina D y calcio, por ofrecer un importante potencial de ahorro de costes para los sistemas sanitarios y sociales.

La realidad es que ha mejorado la sensibilidad de los facultativos respecto a este problema sanitario. Sprague<sup>59</sup> tras consultar a 397 cirujanos ortopédicos concluyó que el 65,8% de los mismos prescribían rutinariamente vitamina D a los pacientes con fracturas por fragilidad y el 25,7% lo hacían a pacientes con otro tipo de fracturas.

**Conflicto de intereses:** El autor declara no tener ningún tipo de conflicto de intereses.

### Bibliografía

- Beck T. Measuring the structural strength of bones with dual-energy X-ray absorptiometry: principles, technical limitations, and future possibilities. *Osteoporos Int.* 2003;14 Suppl 5:S81-88.
- Hilger J, Friedel A, Herr R, Rausch T, Roos F, Wahl DA, et al. A systematic review of vitamin D status in populations worldwide. *Br J Nutr.* 2014;111(1):23-45.
- van Schoor NM, Lips P. Worldwide vitamin D status. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2011;25(4):671-80.
- Navarro C, Quesada J. Deficiencia de vitamina D en España. ¿Realidad o mito? *Rev Osteoporos Metab Miner.* 2014;6(Supl 1):S5-10.
- Paterson C. Vitamin D deficiency: a diagnosis often missed. *Br J Hosp Med. (Lond)* 2011;72(8):456-8.
- Caamaño Freire M, Graña Gil J, Hernández Rodríguez I, Mosquera Martínez J, Romero Yuste S. Documento Consenso del Grupo de Osteoporosis de la Sociedad Gallega de Reumatología. *Galicia Clin.* 2014;75(Supl. 1):S5-23.
- Holick MF. High prevalence of vitamin D inadequacy and implications for health. *Mayo Clin Proc.* 2006;81(3):353-73.
- Lips P, Hackeng WH, Jongen MJ, van Ginkel FC, Netelenbos JC. Seasonal variation in serum concentrations of parathyroid hormone in elderly people. *J Clin Endocrinol Metab.* 1983;57(1):204-6.
- von Knorring J, Slätis P, Weber TH, Helenius T. Serum levels of 25-hydroxyvitamin D, 24,25-dihydroxyvitamin D and parathyroid hormone in patients with femoral neck fracture in southern Finland. *Clin Endocrinol. (Oxf)* 1982;17(2):189-94.
- Baker MR, McDonnell H, Peacock M, Nordin BE. Plasma 25-hydroxyvitamin D concentrations in patients with fractures of the femoral neck. *Br Med J.* 1979;1(6163):589.
- Dixon T, Mitchell P, Beringer T, Gallacher S, Moniz C, Patel S, et al. An overview of the prevalence of 25-hydroxy-vitamin D inadequacy amongst elderly patients with or without fragility fracture in the United Kingdom. *Curr Med Res Opin.* 2006;22(2):405-15.
- Sahota O, Gaynor K, Harwood RH, Hosking DJ. Hypovitaminosis D and -functional hypoparathyroidism--the NoNoF (Nottingham Neck of Femur Study). *Age Ageing.* 2003;32(4):465-6.
- LeBoff MS, Kohlmeier L, Hurwitz S, Franklin J, Wright J, Glowacki J. Occult vitamin D deficiency in postmenopausal US women with acute hip fracture. *JAMA.* 1999;281(16):1505-11.
- Glowacki J, Hurwitz S, Thornhill TS, Kelly M, LeBoff MS. Osteoporosis and vitamin-D deficiency among postmenopausal women with osteoarthritis undergoing total hip arthroplasty. *J Bone Joint Surg Am.* 2003;85-A(12):2371-7.
- Sakuma M, Endo N, Oinuma T, Hayami T, Endo E, Yazawa T, et al. Vitamin D and intact PTH status in patients with hip fracture. *Osteoporos Int.* 2006;17(11):1608-14.
- Nakano T, Tsugawa N, Kuwabara A, Kamao M, Tanaka K, Okano T. High prevalence of hypovitaminosis D and K in patients with hip fracture. *Asia Pac J Clin Nutr.* 2011;20(1):56-61.
- Larrosa M, Gomez A, Casado E, Moreno M, Vázquez I, Orellana C, et al. Hypovitaminosis D as a risk factor of hip fracture severity. *Osteoporos Int.* 2012;23(2):607-14.
- Martínez ME, del Campo MT, García JA, Sánchez-Cabezudo MJ, Medina S, García Cimbreló E, et al. Niveles de vitamina D en pacientes con fractura de cadera en Madrid. *Med Clin. (Barc)* 1996;106(2):41-4.
- Khadgawat R, Brar KS, Brar KS, Gahlo M, Yadav CS, Malhotra R, et al. High prevalence of vitamin D deficiency in Asian-Indian patients with fragility hip fracture: a pilot study. *J Assoc Physicians India.* 2010;58:539-42.
- Lips P. Vitamin D status and nutrition in Europe and Asia. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2007;103(3-5):620-5.
- Smith JT, Halim K, Palms DA, Okike K, Bluman EM, Chiodo CP. Prevalence of vitamin D deficiency in patients with foot and ankle injuries. *Foot Ankle Int.* enero de 2014;35(1):8-13.
- El Maghraoui A, Ouzzif Z, Mounach A, Rezqi A, Achemlal L, Bezza A, et al. Hypovitaminosis D and prevalent asymptomatic vertebral fractures in Moroccan postmenopausal women. *BMC Womens Health.* 2012;12:11.
- Maier GS, Seeger JB, Horas K, Roth KE, Kurth AA, Maus U. The prevalence of vitamin D deficiency in patients with vertebral fragility fractures. *Bone Joint J.* 2015;97-B(1):89-93.
- Zafeiris CP, Lyritis GP, Papaioannou NA, Gratsias PE, Galanos A, Chatziioannou SN, et al. Hypovitaminosis D as a risk factor of subsequent vertebral fractures after kyphoplasty. *Spine J.* 2012;12(4):304-12.
- Chapuy MC, Arlot ME, Duboeuf F, Brun J, Crouzet B, Arnard S, et al. Vitamin D3 and calcium to prevent hip fractures in elderly women. *N Engl J Med.* 1992;327(23):1637-42.
- Chapuy MC, Arlot ME, Delmas PD, Meunier PJ. Effect of calcium and cholecalciferol treatment for three years on hip fractures in elderly women. *BMJ.* 1994;308(6936):1081-2.
- Trivedi DP, Doll R, Khaw KT. 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.* 2003;326(7387):469.
- Bischoff-Ferrari HA, Willett WC, Wong JB, Stuck AE, Staehelin HB, Orav EJ, et al. Prevention of nonvertebral fractures with oral vitamin D and dose dependency: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med.* 2009;169(6):551-61.
- Avenell A, Mak JCS, O'Connell D. Vitamin D and vitamin D analogues for preventing fractures in postmenopausal women and older men. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;(4):CD000227.
- Schindeler A, McDonald MM, Bokko P, Little DG. Bone remodeling during fracture repair: The cellular picture. *Semin Cell Dev Biol.* 2008;19(5):459-66.
- Gorter EA, Hamdy NAT, Appelman-Dijkstra NM, Schipper IB. The role of vitamin D in human fracture healing: a systematic review of the literature. *Bone.* 2014;64:288-97.
- Alkalay D, Shany S, Dekel S. Serum and bone vitamin D metabolites in elective patients and patients after fracture. *J Bone Joint Surg Br.* 1989;71(1):85-7.
- Briggs ADM, Kuan V, Greiller CL, Maclaughlin BD, Ramachandran M, Harris T, et al. Longitudinal study of vitamin D metabolites after long bone fracture. *J Bone Miner Res.* 2013;28(6):1301-7.
- Meller Y, Shaikin-Kestenbaum R, Shany S, Zuilli I, Yankovitch N, Giat J, et al. Parathyroid hormone, calcitonin, and vitamin D metabolites during normal fracture healing in humans. A preliminary report. *Clin Orthop Relat Res.* 1984;(183):238-45.
- Tauber C, Noff D, Noff M, Malkin C. Blood levels of active metabolites of vitamin D3 in fracture repair in humans. A preliminary report. *Arch Orthop Trauma Surg.* 1990;109(5):265-7.
- Sakuma, Mayumi, Endo N, Minato I, Toyama H, Endo E. Changes in Serum 25-hydroxycholecalciferol and Intact Parathyroid Hormone Status after Hip Fracture. *Acta Medica et Biol.* 2006;54(3):93-8.
- Wöfl C, Englert S, Moghaddam AA, Zimmermann G, Schmidt-Gayk H, et al. Time course of 25(OH)D3 vitamin D3 as well as PTH (parathyroid hormone) during fracture healing of patients with normal and low bone mineral density (BMD). *BMC Musculoskelet Disord.* 2013;14:6.
- Meller Y, Kestenbaum RS, Shany S, Galinsky D, Zuilli I, Yankovitch N, et al. Parathormone, calcitonin, and vitamin D metabolites during normal fracture healing in geriatric patients. *Clin Orthop Relat Res.* 1985;(199):272-9.
- Yu-Yahiro JA, Michael RH, Dubin NH, Fox KM, Sachs M, Hawkes WG, et al. Serum and urine markers of bone

- metabolism during the year after hip fracture. *J Am Geriatr Soc.* 2001;49(7):877-83.
40. Etehad H, Mirbolook A, Mohammadi F, Mousavi M, Ebrahimi H, Shirangi A. Changes in the serum level of vitamin d during healing of tibial and femoral shaft fractures. *Trauma Mon.* 2014;19(1):e10946.
  41. Parchi P, Andreani L, Piolanti N, Niccolai F, Cervi V, Lisanti M. Effect of vitamin D in fracture healing in a child: case report. *Arch Osteoporos.* 2014;9:170.
  42. Ravindra VM, Godzik J, Dailey AT, Schmidt MH, Bisson EF, Hood RS, et al. Vitamin D Levels and One-Year Fusion Outcomes in Elective Spine Surgery: A Prospective Observational Study. *Spine.* 2015;40(19):1536-41;
  43. Boszczyk AM, Zakrzewski P, Pomianowski S. Vitamin D concentration in patients with normal and impaired bone union. *Pol Orthop Traumatol.* 2013;78:1-3.
  44. Brinker MR, O'Connor DP, Monla YT, Earthman TP. Metabolic and endocrine abnormalities in patients with nonunions. *J Orthop Trauma.* 2007;21(8):557-70.
  45. Pourfeizi HH, Tabriz A, Elmi A, Aslani H. Prevalence of vitamin D deficiency and secondary hyperparathyroidism in nonunion of traumatic fractures. *Acta Med Iran.* 2013;51(10):705-10.
  46. Van Demark RE, Allard B, Van Demark RE. Nonunion of a distal tibial stress fracture associated with vitamin D deficiency: a case report. *S D Med.* 2010;63(3):87-91
  47. Haining SA, Atkins RM, Guillard-Cumming DF, Sharrard WJ, Russell RG, Kanis JA. Vitamin D metabolites in patients with established non-union of fracture. *Bone Miner.* 1986;1(3):205-9.
  48. Eschle D, Aeschlimann AG. Is supplementation of vitamin d beneficial for fracture healing? A short review of the literature. *Geriatr Orthop Surg Rehabil.* 2011;2(3):90-3.
  49. Ray M. Vitamin D and bone fracture healing. *World J Pharmacol.* 2014;3(4):199-208.
  50. Doetsch AM, Faber J, Lynnerup N, Wätjen I, Bliddal H, Danneskiold-Samsøe B. The effect of calcium and vitamin D3 supplementation on the healing of the proximal humerus fracture: a randomized placebo-controlled study. *Calcif Tissue Int.* 2004;75(3):183-8.
  51. Kolb JP, Schilling AF, Bischoff J, Novo de Oliveira A, Spiro A, Hoffmann M, et al. Calcium homeostasis influences radiological fracture healing in postmenopausal women. *Arch Orthop Trauma Surg.* 2013;133(2):187-92.
  52. Priemel M, von Domarus C, Klante TO, Kessler S, Schlie J, Meier S, et al. Bone mineralization defects and vitamin D deficiency: histomorphometric analysis of iliac crest bone biopsies and circulating 25-hydroxyvitamin D in 675 patients. *J Bone Miner Res.* 2010;25(2):305-12.
  53. Hoikka V, Alhava EM, Aro A, Karjalainen P, Rehnberg V. Treatment of osteoporosis with 1-alpha-hydroxycholecalciferol and calcium. *Acta Med Scand.* 1980;207(3):221-4.
  54. Lidor C, Dekel S, Meyer MS, Blaugrund E, Hallel T, Edelstein S. Biochemical and biomechanical properties of avian callus after local administration of dihydroxylated vitamin D metabolites. *J Bone Joint Surg Br.* 1990;72(1):137-40.
  55. Fu L, Tang T, Miao Y, Hao Y, Dai K. Effect of 1,25-dihydroxy vitamin D3 on fracture healing and bone remodeling in ovariectomized rat femora. *Bone.* 2009;44(5):893-8.
  56. Gigante A, Torcianti M, Boldrini E, Manzotti S, Falcone G, Greco F, et al. Vitamin K and D association stimulates in vitro osteoblast differentiation of fracture site derived human mesenchymal stem cells. *J Biol Regul Homeost Agents.* 2008;22(1):35-44.
  57. van den Bergh J, van Geel T, Geusens P. Bij alle fractuurpatiënten vitamine D bepalen? *Ned Tijdschr Geneesk.* 2010;154:A1758.
  58. Sandmann A, Amling M, Barvencik F, König H-H, Bleibler F. Economic evaluation of vitamin D and calcium food fortification for fracture prevention in Germany. *Public Health Nutr.* 2015;1-10.
  59. Sprague S, Petrisor B, Scott T, Devji T, Phillips M, Spurr H, et al. What Is the Role of Vitamin D Supplementation in Acute Fracture Patients? A Systematic Review and Meta-Analysis of the Prevalence of Hypovitaminosis D and Supplementation Efficacy. *J Orthop Trauma.* 2016;30(2):53-63.

