

Volumen 6 · Suplemento 1 · Marzo 2014

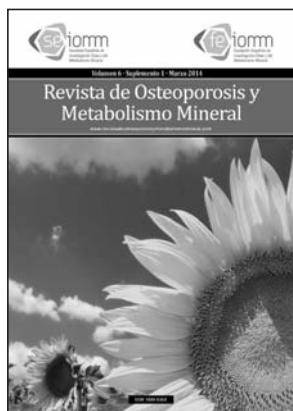
Revista de Osteoporosis y Metabolismo Mineral

www.revistadeosteoporosisymetabolismomineral.com



Vitamina D: Puesta al día

ISSN 1889-836X



Director
Manuel Sosa Henríquez

Redactora Jefe
M^a Jesús Gómez de Tejada Romero

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

Presidente
Francesc Xavier Nogués Solán

Vicepresidente
José Manuel Olmos Martínez

Secretaria
Carmen Gómez Vaquero

Tesorero
Arancha Rodríguez de Cortazar

Vocal 1
Cristina Carbonell Abella

Vocal 2
Antonio Cano Sánchez

Paseo de la Castellana, 135 (7^a planta)
28046 Madrid

Tel: +34-917906834

Fax: +34-917906869

e-mail: seiommm@seiommm.org

<http://www.seiommm.org>

Edición



Avda. Reina Victoria, 47 (6^o D)
28003 Madrid

Tel: +34-915 538 297

e-mail: correo@ibanezyplaza.com

<http://www.ibanezyplaza.com>

Maquetación

Concha García García

Traducción inglés

Andrew Stephens

Impresión

Gráficas 82, S.L.

SopORTE Válido

32/09-R-CM

Depósito Legal

M-3643-2013

ISSN 1889-836X

SUMARIO

Vol. 6 (Supl 1) Marzo 2014

- 1** ¿Cómo utilizar la vitamina D y qué dosis de suplementación sería más idónea para tener el mejor balance eficacia/seguridad?
Torres del Pliego E, Nogués Solán X
- 5** Deficiencia de vitamina D en España: ¿Realidad o mito?
Navarro Valverde C, Quesada Gómez JM
- 11** Acciones extraóseas de la vitamina D
Gómez de Tejada Romero MJ
- 19** Recomendaciones sobre cómo administrar la vitamina D. Guías internacionales y nacionales
Jódar Gimeno E
- 23** ¿Cuál es la percepción que tienen sobre la vitamina D los médicos españoles?
Sosa Henríquez M, Saavedra Santana P, Díaz Curiel M

SUMMARY

Vol. 6 (Supl 1) March 2014

- 1** How to use vitamin D, and what would be the optimum dose of supplements to achieve the best balance between efficacy and safety?
Torres del Pliego E, Nogués Solán X
- 5** Vitamin D deficiency in Spain: reality or myth?
Navarro Valverde C, Quesada Gómez JM
- 11** Extraskelatal effects of vitamin D
Gómez de Tejada Romero MJ
- 19** Recommendations on how to administer vitamin D. National and international guides
Jódar Gimeno E
- 23** What perception do Spanish doctors have of vitamin D?
Sosa Henríquez M, Saavedra Santana P, Díaz Curiel 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.

Envío de originales:

revistadeosteoporosisymetabolismomineral@ibanezyplaza.com

Version on-line:

<http://www.revistadeosteoporosisymetabolismomineral.com>

Torres del Pliego E, Nogués Solán X

Servicio Medicina Interna - Unidad de Investigación en Fisiopatología Ósea y Articular (URFOA) - Instituto Hospital del Mar de Investigaciones Médicas (IMIM) - Red de Envejecimiento y Fragilidad (RETICEF) - Universidad Autónoma de Barcelona (UAB)

¿Cómo utilizar la vitamina D y qué dosis de suplementación sería la más idónea para tener el mejor balance eficacia/seguridad?

Correspondencia: Xavier Nogués - Passeig Marítim, 25-29 - 08003 Barcelona (España)
Correo electrónico: xnogues@hospitaldelmar.cat

La vitamina D es un esteroide que se sintetiza en la piel gracias a la luz solar y/o mediante la ingestión de alimentos que la contienen, y desempeña un papel fundamental en la mineralización del sistema óseo en todas las edades. La vitamina D no es tan sólo un nutriente, sino que se considera como un verdadera hormona con diversas funciones y una principal, que es mantener el calcio sérico en un nivel fisiológicamente aceptable para que desempeñe sus funciones metabólicas, la transducción de señales y la actividad neuromuscular¹.

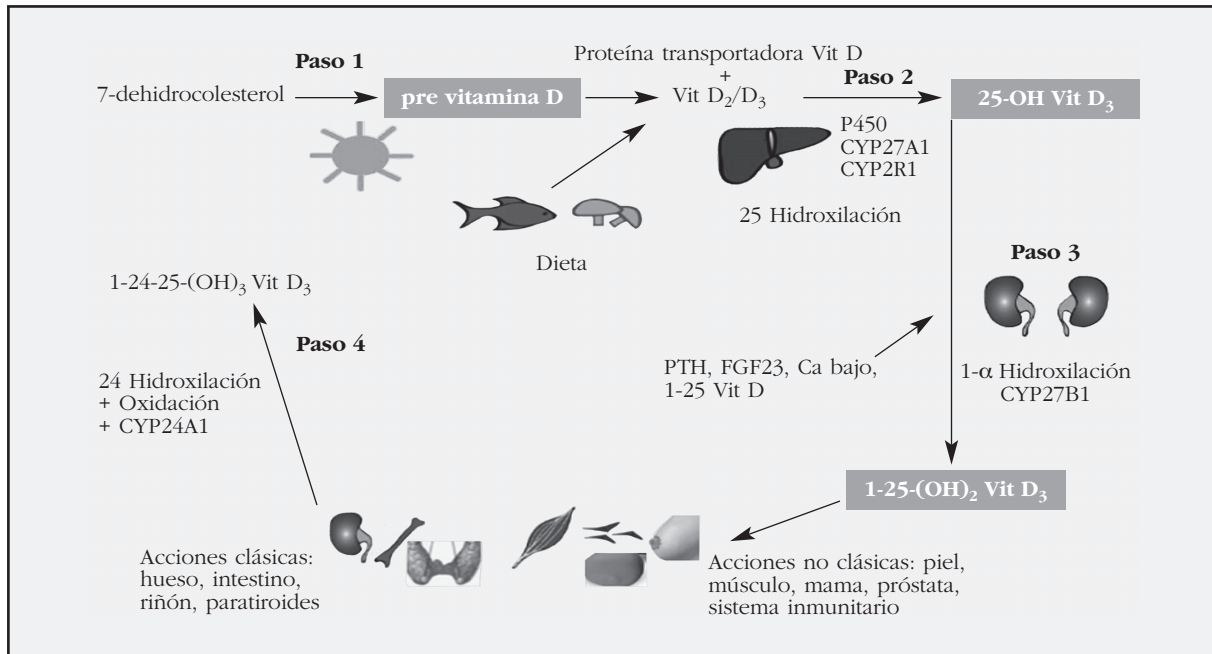
El proceso de síntesis y metabolización de la vitamina D es bien conocido desde los años veinte del siglo XX. En forma resumida, el proceso se inicia en la transformación del 7-dihidrocolesterol a provitamina D y posteriormente a vitamina D, inicialmente inerte, que requiere dos hidroxilaciones para ser biológicamente activa (figura 1). La primera hidroxilación, sea sobre la vitamina D₂ (ergocalciferol) o sobre la vitamina D₃ (colecalfiferol), es llevada a cabo en el hígado, donde llega unida a la proteína fijadora de la vitamina D, que da lugar a la 25(OH) vitamina D, principal forma circulante y cuyos niveles sanguíneos son los utilizados para valorar el estado de déficit, normalidad o intoxicación; la segunda hidroxilación se produce principal y fundamentalmente en el riñón –aunque existen otros tejidos donde también se puede producir, como la mama, el colon, la próstata, etc.–, donde se convierte en la forma biológicamente activa, la 1,25(OH)₂ vitamina D o calcitriol, cuyas funciones fundamentales son aumentar la absorción de calcio y fósforo en el intestino, inhibir la formación de osteoclastos para la

reabsorción ósea y reducir la producción de hormona paratiroidea (PTH)²; pero además, la 1,25(OH)₂ vitamina D, producida localmente en tejidos no relacionados con el metabolismo del calcio, puede tener la finalidad de regular una amplia variedad de funciones biológicas, incluidas el crecimiento celular, la apoptosis, la angiogénesis, la diferenciación y la regulación del sistema inmunológico, que serían las denominadas como acciones no clásicas de la vitamina D. Así, visto que esta vitamina participa en un sinnúmero de funciones fisiológicas, se ha comprobado la asociación entre el déficit de vitamina D y muchas enfermedades agudas y crónicas, incluyendo alteraciones en el metabolismo del calcio, algunos cánceres, la diabetes tipo 2, la enfermedad cardiovascular y enfermedades infecciosas³.

Niveles óptimos de vitamina D

Considerando las muchas e importantes funciones de la vitamina D tanto en el esqueleto como fuera de él, parece lógico asumir que los niveles de dicha vitamina deben ser óptimos para que se puedan cumplir sus funciones⁴. Sin embargo, todavía hay mucha controversia sobre cuáles son los niveles óptimos de 25(OH) vitamina D para mantener la salud ósea y disminuir el riesgo de déficit de la misma. Conocer cuáles son los niveles de 25(OH) vitamina D óptimos supone el punto de partida para saber cuál será el aporte suplementario necesario de vitamina D para llegar a esos niveles, pues está ampliamente reconocido que existe una deficiencia en general de vitamina D en la población^{5,6}.

Figura 1. Esquema de los diferentes pasos en la síntesis y metabolización de la vitamina D. Paso 1: Conversión gracias a los rayos ultravioletas del sol del 7-dehidrocolesterol a colecalciferol. Paso 2: Primera hidroxilación en el átomo de C situado en la posición 25 en el hígado. CYP2R1 es probablemente el enzima más importante en esta primera hidroxilación. Paso 3: Segunda hidroxilación en el riñón gracias al enzima 1α hidroxilasa controlado por el CYP27B1. Este paso está regulado por diversos factores como FGF23, PTH y la propia $1,25(\text{OH})_2$ vitamina D. Paso 4: Inactivación de la vitamina D mediante la 24 hidroxilasa (CYP24A1) que la convierte en metabólicamente inactiva $[1,24,25(\text{OH})_3$ vitamina D o ácido calcitrico]



En general, el acuerdo de los expertos y de la mayoría de las sociedades científicas relacionadas con el tema es considerar deficiencia de vitamina D a valores inferiores a 20 ng/ml, insuficiencia entre 21-29 ng/ml y suficiencia a valores >30 ng/ml, siendo el rango entre 40-60 ng/ml el preferido, y se asume intoxicación por vitamina D, en general, a valores superiores a 150 ng/ml (tabla 1)⁷⁻⁹. El acuerdo general es que valores por debajo de 20 ng/ml son insuficientes; sin embargo la polémica se centra en si es necesario llegar a los 30 ng/ml para conseguir los efectos óseos y extraóseos de la vitamina D⁹. Existen datos histomorfométricos que indican que con niveles por debajo de los 30 ng/ml el volumen de osteoide sería mayor, y datos de biopsias en los que el diagnóstico de osteomalacia sería del 25% en los individuos con estos niveles de vitamina D¹⁰.

A nivel óseo, los niveles entre 24 ng/ml y 32 ng/ml parecen ser los adecuados para reducir el riesgo de fracturas e incluso de caídas¹¹.

¿Cómo conseguir dichos niveles óptimos de vitamina D?

La primera fuente y la más importante es la exposición solar, de la que se obtiene hasta el 90% de la vitamina D, cuya producción depende del ángulo solar incidente; así, por ejemplo, se ha visto que la exposición solar de todo el cuerpo con un mínimo eritema (coloración rosada de la piel a las 24 h de la exposición solar) supone el alcance de unos niveles de vitamina D comparables a la toma de

10.000 a 25.000 UI de vitamina D orales¹². Sin embargo, la exposición solar en invierno en algunas determinadas latitudes no produce ninguna cantidad de vitamina D¹³. De esta forma, en algunos lugares, como en Boston, se recomienda que los hombres y mujeres de raza blanca expongan la cara y los brazos, o los brazos y las piernas, a la luz del sol tres veces por semana aproximadamente durante el 25% del tiempo que produciría una quemadura leve en primavera, verano y otoño^{12,13}. Otros factores que influyen en la disminución de la producción de vitamina D por la exposición solar son las cremas de protección solar, la mayor pigmentación cutánea y mayor edad (fundamentalmente mayores de 65 años)^{14,15}.

El aporte dietético contribuye a conseguir los niveles óptimos de vitamina D. El número de alimentos que contienen de manera natural una cantidad importante de vitamina D es limitado, lo que determinó que algunos de ellos, por ejemplo, la leche, las sodas, el pan e incluso la cerveza, se enriquecieran con vitamina D en Inglaterra en los años 30. Sin embargo se produjeron presuntos casos de intoxicación por dicha vitamina en niños en la década de los 50, lo que produjo una regulación europea mucho más rígida, permitiendo sólo el enriquecimiento de la margarina, algo que se mantiene en la actualidad. Por otro lado, en Estados Unidos, a partir del año 2003 se enriquecieron los zumos, lo que parece haber dado una similar efectividad que los suplementos orales³. El aporte diario recomendado de vitamina D es

actualmente objeto de polémica. El Instituto de Medicina de los EE.UU. (IOM) y las sociedades de Endocrinología y la *Task Force* no están de acuerdo en la cantidad necesaria diaria, aunque coinciden en que existe deficiencia entre la población. La explicación coherente del tema estaría en que la IOM y la *Task Force* harían recomendaciones para la población sana en general, mientras que las sociedades médicas intentarían dar recomendaciones para pacientes y casos especiales^{16,17}. Esta situación ha creado confusión entre los facultativos no expertos en el tema y polémica editorial entre los propios expertos¹⁸.

El IOM recomienda 600 para la población de entre 1 y 70 años y 800 UI/día para la población de 71 o más años, y con un nivel máximo de ingesta diaria de 4.000 UI para mantener niveles de 25(OH) vitamina D superiores a 20 ng/ml, que sería lo necesario para la salud en general de la población¹⁹. Por otra parte, la Sociedad de Endocrinología de los EE.UU. recomendaría niveles superiores a 30 ng/ml, y, para ello, una ingesta de 1.500-2.000 UI diarias²⁰.

En esta misma línea, la IOF (*International Osteoporosis Foundation*) también recomienda niveles superiores a 30 ng/ml (75 nmol/L) de 25(OH) vitamina D, requiriéndose para alcanzar dicho umbral suplementaciones de entre 800 y 1.000 UI/día (20-25 µg/día). Además se establece que hay una correlación entre la cantidad de vitamina D suplementada y el nivel sérico de 25(OH) vitamina D que se alcanza, que sería de aproximadamente de 2,5 nmol/L (rango 1,75-2,75 nmol/L) por cada 100 UI (2,5 µg) de vitamina D adicionales²¹. Por lo anterior, se podría pensar que una suplementación en el rango superior de las recomendaciones de IOF (1.000 UI/día) aumentaría la probabilidad de los pacientes de alcanzar niveles de 30 ng/ml, en comparación con una suplementación con menor dosis. Al igual que la *Endocrine Society*, la IOF también considera que la suplementación con vitamina D podría alcanzar las 2.000 UI/día en determinados pacientes; entre otros, obesos, osteoporóticos, con exposición solar limitada (por ejemplo, institucionalizados), con problemas de absorción, etc.²¹.

En relación con lo anterior, a nivel óseo en general, dosis superiores a 800 UI serían las adecuadas para disminuir fracturas de cadera y no vertebrales en pacientes mayores de 65 años²².

Exceso o intoxicación por vitamina D

Administrar una dosis excesiva de vitamina D no aporta más beneficios, y sí tiene mayor riesgo de intoxicación. El riesgo de intoxicación viene deter-

Tabla 1. Niveles de 25(OH) vitamina D y significación clínica

25(OH) vitamina D (ng/ml)	25(OH) vitamina D (nmol/l)	Diagnóstico
<20	<50	Deficiencia de vitamina D
20-30	50-75	Insuficiencia de vitamina D
>30	>75	Niveles suficientes de vitamina D

minado por los niveles de 25(OH) vitamina D y la presencia de hipercalcemia. Es cierto que probablemente sean necesarias dosis mucho más altas de 4.000 UI/día para producir intoxicación; así, el aporte excesivo de vitamina D (habitualmente >10.000 UI/día) durante muchos meses puede provocar intoxicación por vitamina D, que se detecta por niveles notablemente elevados de 25(OH) vitamina D, hipercalcemia e hiperfosfate-mia. Sin embargo, se han descrito regímenes de dosis elevadas (de 5.500 a 11.000 UI diarias durante más de 20 semanas) en pacientes con niveles basales deficitarios sin producirse hipercalcemia²³.

En pacientes obesos se ha visto que las necesidades de suplementación de vitamina D son más altas, y por ello algunos autores han considerado la siguiente fórmula:

$$\text{Dosis necesaria de vitamina D en UI} = [\text{Peso} \times \text{cambio deseado en 25(OH)} \times 2,5] - 10^{24}$$

Sin embargo, existen diversos estudios donde se sugiere una relación no lineal en la relación existente entre la 25(OH) vitamina D y la mortalidad²⁵, con incremento de la misma tanto en niveles sanguíneos bajos de 25(OH) vitamina D como con niveles altos. Así, Melamed y cols.²⁶ objetivaron un incremento en el riesgo de todas las causas de mortalidad en mujeres con dosis de 25(OH) vitamina D <20 ng/ml, pero también si éstas eran >50 ng/ml. Un fenómeno de curva en U parece evidenciarse con los niveles de mortalidad y vitamina D. Michaëlsson y cols.²⁷ observaron un 50% de mayor mortalidad total en 1.194 varones de una edad media de 71 años con niveles bajos de 25(OH) vitamina D (en torno a 18,5 ng/ml), pero también en niveles más altos (alrededor de 39 ng/ml). Un reciente meta-análisis ha demostrado datos similares con beneficio en cuanto a mortalidad en valores óptimos entre los 31 y 35 ng/ml²⁸.

Contrariamente a lo que se podría suponer, no existe una posición unánime sobre el nivel máximo de vitamina D para evitar un supuesto riesgo. Por ello, se necesitan estudios controlados y aleatorizados con administración de diferentes dosis de vitamina D para establecer con seguridad cuáles son las dosis óptimas y cuáles las que podrían llegar a ser perjudiciales^{18,28}.

Conclusión

En la práctica clínica tomar decisiones sobre tratamiento es siempre difícil, y aún más cuando existe polémica sobre cuándo y cómo. En estos momentos las evidencias y los consensos, las guías de Sociedades Científicas y la opinión de los expertos demuestran la importancia de la vitamina D como hormona que influye en numerosos procesos metabólicos, entre ellos el metabolismo óseo como más importante. Todos están de acuerdo en que existe déficit entre la población general y, sobre todo, en las poblaciones afectadas de osteoporosis. Sin embargo, sobre los niveles óptimos de vitamina D se estaría dudando entre los 20 y los 39 ng/ml, aunque parece que hay bastante consenso en establecer un nivel mínimo en 30 ng/ml. Tampoco existe unanimidad sobre el nivel máximo que se debe alcanzar y si puede ser razonablemente peligroso, no por producir alteraciones metabólicas graves como la hipercalcemia, sino por posibles aumentos sobre la mortalidad cardiovascular.

En cuanto a la suplementación, se está de acuerdo en la necesidad de realizarla pero las dosis también son objeto de discusión. Parece claro que para la mayoría de los individuos se necesitarían entre 800 y 1.000 UI al día y que una suplementación en el rango superior de ese intervalo (1.000 UI/día) aumentaría la probabilidad de que los pacientes consiguieran niveles séricos de 25(OH) vitamina D superiores a 30 ng/ml, aunque también es posible que algunos colectivos especiales precisen de dosis incluso más altas (hasta 2.000 UI/día) para alcanzar dichos niveles.

Bibliografía

- Holick MF. Vitamin D: A millenium perspective. *J Cell Biochem* 2003;88:296-307.
- Girgis CM, Clifton-Bligh RJ, Hamrick MW, Holick MF, Gunton JE. The roles of vitamin D in skeletal muscle: form, function, and metabolism. *Endoc Rev* 2013;34:33-83.
- Wacker M, Holick MF. Vitamin D - effects on skeletal and extraskeletal health and the need for supplementation. *Nutrients* 2013;5:111-48.
- Mithal A, Wahl DA, Bonjour JP, Burckhardt P, Dawson-Hughes B, Eisman JA, et al. Global vitamin D status and determinants of hypovitaminosis D. *Osteoporos Int* 2009;20:1807-20.
- Heaney RP. Vitamin D, nutritional deficiency, and the medical paradigm. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:5107-8.
- Holick MF. High prevalence of vitamin D inadequacy and implications for health. *Mayo Clin Proc* 2006;81:353-73.
- 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.
- Alshahrani F, Aljohani N. Vitamin D: deficiency, sufficiency and toxicity. *Nutrients* 2013;5:3605-36.
- Heaney RP. Health is better at serum 25(OH)D above 30 ng/mL. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2013;136:224-8.
- Priemel M, von Domarus C, Klatt 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;25:305-12.
- Bischoff-Ferrari HA, Shao A, Dawson-Hughes B, Hathcock J, Giovannucci E, Willett WC. Benefit-risk assessment of vitamin D supplementation. *Osteoporos Int* 2010;21:1121-32.
- Holick MF, Chen TC, Lu Z, Sauter E. Vitamin D and skin physiology: a D-lightful story. *J Bone Miner Res* 2007;22:V28-33.
- Webb AR, Kline L, Holick MF. Influence of season and latitude on the cutaneous synthesis of vitamin D₃: exposure to winter sunlight in Boston and Edmonton will not promote vitamin D₃ synthesis in human skin. *J Clin Endocrinol Metab* 1988;67:373-8.
- Tangpricha V, Turner A, Spina C, Decastro S, Chen TC, Holick MF. Tanning is associated with optimal vitamin D status (serum 25-hydroxyvitamin D concentration) and higher bone mineral density. *Am J Clin Nutr* 2004;80:1645-9.
- Matsuoka LY, Ide L, Wortsman J, MacLaughlin JA, Holick MF. Sunscreens suppress cutaneous vitamin D₃ synthesis. *J Clin Endocrinol Metab* 1987;64:1165-8.
- 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;96:1911-30.
- Rosen CJ, Abrams SA, Aloia JF, Brannon PM, Clinton SK, Durazo-Arvizu RA, et al. IOM committee members respond to Endocrine Society vitamin D guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97:1146-52.
- Bouillon R, Van Schoor NM, Gielen E, Boonen S, Mathieu C, Vanderschueren D, et al. Optimal vitamin D status: a critical analysis on the basis of evidence-based medicine. *J Clin Endocrinol Metab* 2013;98:E1283-304.
- Ross AC, Manson JE, Abrams SA, Aloia JF, Brannon PM, Clinton SK, et al. The 2011 report on dietary reference intakes for calcium and vitamin D from the Institute of Medicine: what clinicians need to know. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96:53-8.
- Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, Gordon CM, Hanley DA, Heaney RP, et al. Guidelines for preventing and treating vitamin D deficiency and insufficiency revisited. *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97:1153-8.
- Dawson-Hughes B, Mithal A, Bonjour JP, Boonen S, Burckhardt P, Fuleihan EH, Josse RG, Lips P, Morales-Torres J, Yoshimura N. IOF position statement: vitamin D recommendations for older adults. IOF position statement: vitamin D recommendations for older adults. *Osteoporos Int* 2010 Jul;21:1151-4.
- Bischoff-Ferrari HA, Willett WC, Orav EJ, Lips P, Meunier PJ, Lyons RA, et al. A pooled analysis of vitamin D dose requirements for fracture prevention. *N Engl J Med* 2012;367:40-9.
- Heaney RP, Davies KM, Chen TC, Holick MF, Barger-Lux MJ. Human serum 25-hydroxycholecalciferol response to extended oral dosing with cholecalciferol. *Am J Clin Nutr* 2003;77:204-10.
- Drincic A, Fuller E, Heaney RP, Armas LA. 25-hydroxyvitamin D Response to Graded Vitamin D₃ Supplementation Among Obese Adults. *J Clin Endocrinol Metab* 2013 Sep 13 [Epub ahead of print].
- Amer M, Qayyum R. Relationship between 25-hydroxyvitamin D and all-cause and cardiovascular disease mortality. *Am J Med* 2013;126:509-14.
- Melamed ML, Michos ED, Post W, Astor B. 25-hydroxyvitamin D levels and the risk of mortality in the general population. *Arch Intern Med* 2008;168:1629-37.
- Michaelsson K, Baron JA, Snellman G, Gedeborg R, Byberg L, Sundstrom J, et al. Plasma vitamin D and mortality in older men: a community-based prospective cohort study. *Am J Clin Nutr* 2010;92:841-8.
- Zittermann A, Iodice S, Pilz S, Grant WB, Bagnardi V, Gandini S. Vitamin D deficiency and mortality risk in the general population: a meta-analysis of prospective cohort studies. *Am J Clin Nutr* 2012;95:91-100.

Navarro Valverde C¹, Quesada Gómez JM²

¹ Servicio de Cardiología - Hospital Universitario Virgen de Valme - Sevilla

² Unidad de Gestión Clínica de Endocrinología y Nutrición - Instituto Maimónides de Investigación Biomédica de Córdoba (IMIBIC) - Hospital Universitario Reina Sofía - RETICEF

Deficiencia de vitamina D en España. ¿Realidad o mito?

Correspondencia: José Manuel Quesada Gómez - Unidad de Gestión Clínica de Endocrinología y Nutrición - Instituto Maimónides de Investigación Biomédica de Córdoba (IMIBIC) - Hospital Universitario Reina Sofía - RETICEF - Avda. Menéndez Pidal, s/n - 14004 Córdoba (España)
Correo electrónico: jmquesada@uco.es

La vitamina D₃ (colecalfiferol) se forma a partir de su precursor 7-dehidrocolesterol en la piel por irradiación ultravioleta. En el hígado la vitamina D₃ se hidroxila para formar 25-hidroxitamina D₃, que se metaboliza a su metabolito activo 1,25-dihidroxitamina D₃ preferentemente en el riñón. La vitamina D₃ también puede ser aportada por la dieta, la cual supone una importante fuente de aporte sólo en el caso de una insuficiente exposición al sol. El pescado azul contiene de forma natural grandes cantidades de vitamina D₃, mientras que otros alimentos contienen cantidades importantes de vitamina D sólo después de la fortificación. Para la fortificación, en muchos países se emplea vitamina D₂ (ergocalciferol) obtenida de fuentes vegetales¹.

La presencia de la enzima CYP27B1, que conduce la síntesis de 1,25-dihidroxitamina D a partir de su principal sustrato la 25-hidroxitamina D, y del receptor de la vitamina D (VDR), distribuidos de modo casi universal en las células y tejidos del organismo, le confiere a la vitamina D (aunque tal vez sería más correcto decir al sistema endocrino de la vitamina D) un amplio papel en la salud. No sólo en la regulación del calcio y el metabolismo óseo, sino también en lo referente al sistema cardiovascular, la inmunomodulación innata o adquirida, la regulación del crecimiento celular, etc., de tal manera que alrededor del 3% del genoma humano está regulado por la hormona 1,25(OH)₂ vitamina D₃¹⁻³.

Por lo tanto, no es de extrañar que el interés por la vitamina D de científicos básicos y clínicos⁴, así como de la prensa no especializada y la población en general⁵, se haya incrementado casi exponencialmente en la última década.

La 25-hidroxitamina D el marcador del estatus corporal de vitamina D

Desde hace años existe un consenso universal en que la medición en sangre de los niveles del metabolito 25-hidroxitamina D es el marcador del estatus corporal de vitamina D, incluyendo síntesis endógena por exposición a la luz solar, ingesta dietética en comidas suplementadas o no y tratamientos farmacológicos^{1,2}. Sin embargo, la medición de las concentraciones en sangre de 25-hidroxitamina D ha sido, y continúa siendo, muy problemática, pese a las mejoras actuales en cuanto a precisión y exactitud⁶.

Paradójicamente, dos cuestiones esenciales, ¿cuáles son los niveles de vitamina D necesarios para la salud óptima del hueso y del organismo en general?, y en consecuencia, ¿cuál es la dosis a emplear para conseguir esos niveles?, permanecen aún sin resolver a día de hoy. La diversidad de opiniones sobre este tema ha generado duras controversias entre investigadores^{7,8} y sociedades científicas. De hecho se han propuesto por las diferentes sociedades científicas, como puntos de corte de normalidad para la vitamina D, dos niveles séricos de 25-hidroxitamina D: por encima de 20 ng/ml para el Instituto de Medicina⁹, y por encima de 30 ng/ml para la Fundación Internacional de Osteoporosis (IOF)¹⁰, apoyada ésta última por la recomendación de la Sociedad de Endocrinología de EE.UU.¹¹ y, en España, por la de la Sociedad Española de Investigación Ósea y del Metabolismo Mineral (SEIOMM)¹².

Sin embargo, los estudios empleados para determinar esos puntos de corte medían los niveles de 25-hidroxitamina D por competición pro-

teica (CBP) y/o radioinmunoensayo (RIA), y tenían en aquella época una gran variabilidad de precisión y exactitud que llegaba hasta el 50%, lo que constituyen una limitación importante, y nos sugiere que la prevalencia del déficit o la insuficiencia en vitamina D es ensayo-dependiente.

Los ensayos comerciales disponibles y muy simplificados aún tienen problemas con exactitud cuando se les compara con el "patrón oro", la cromatografía líquida, acoplada a espectrometría de masas en tándem^{6,13-15}, hasta el punto que las plataformas para análisis de rutina de 25OHD pueden diferir hasta un 20% por encima o por debajo de los valores obtenidos con los ensayos patrón-oro⁶. Sin embargo, aunque deben mejorar sustancialmente, los métodos disponibles en nuestra práctica habitual asistencial o de investigación son suficientemente apropiados, y deberían ser más empleados en nuestra práctica clínica para el diagnóstico (y el seguimiento posterior de los tratamientos con vitamina D). No obstante, deberíamos ser cuidadosos con la interpretación de nuestros propios resultados o de los estudios epidemiológicos o ensayos clínicos aleatorizados cuando en los ensayos utilizados para cuantificar niveles de 25OHD no se calibra conforme a estándares internacionales, tales como DEQAS (www.deqas.org) o estandarización de NIST¹⁶.

Convendremos en que un objetivo mínimo irrenunciable, debe ser conseguir niveles séricos de 25-hidroxivitamina D superiores a 20 ng/ml (para pasar a nmol/l multiplicar por 2,5) lo cual implica estar consiguiendo una media, en toda la población cercana a los 30 ng/ml¹⁷, y preferiblemente mayores de 30 ng/ml, para asegurar un estatus óptimo para la salud ósea¹⁸ que probablemente deberá ser más alto si nos proponemos alcanzar otros objetivos de salud^{2,3,8,19}. De tal modo, que si nuestros pacientes consiguen niveles de 25-hidroxivitamina D por encima de 30 ng/ml, estaremos armonizando las recomendaciones existentes, con las limitaciones metodológicas de los estudios que las generaron y matizaremos las limitaciones de nuestro propio método de medida.

Estatus insuficiente de vitamina D en el mundo

En la actualidad, niveles insuficientes o incluso franca deficiencia de vitamina D determinada como 25-hidroxivitamina D constituye una "epidemia" en todo el mundo que afecta a más de la mitad de la población^{3,20}, descrita en niños, jóvenes, adultos, mujeres postmenopáusicas y ancianos; sobre todo si tienen fracturas osteoporóticas, donde la prevalencia de niveles bajos de 25-hidroxivitamina D llega al 100%²⁰.

En una excelente reciente revisión de los trabajos disponibles en todo el mundo se encontró que el 88% de las muestras evaluadas tenía niveles séricos de 25-hidroxivitamina D por debajo de 30 ng/ml; el 37% tienen valores medios por debajo de 20 ng/ml y hasta un 7% tienen valores medios inferiores a 10 ng/ml²¹.

Estatus insuficiente de vitamina D en España

En España se reproduce esta situación de estatus inadecuado de calcifediol con resultados que exponemos en la tabla 1²²⁻³⁸.

La variación interlaboratorio de los diferentes métodos empleados hace difícil una comparación rigurosa, pero la tabla ilustra claramente que, pese a una teórica facilidad climatológica para la síntesis de vitamina D en España, los niveles son semejantes, o incluso inferiores, a los descritos para Europa central o Escandinavia, como ya se había descrito en trabajos previos³⁹. Esta aparente "paradoja" que España comparte con otros países de la cuenca del Mediterráneo^{39,40} se ha tratado de explicar, de modo especulativo, por el escaso aporte dietético de vitamina D que no puede ser compensado por la síntesis cutánea. La mayor parte de España está por encima del paralelo 35°N, donde la posibilidad de sintetizar vitamina D es escasa en invierno y primavera, y porque la mayoría de los españoles tienen una piel más oscura que dificulta la síntesis de vitamina D³⁹.

Observamos que en España como en el resto del mundo la insuficiencia de vitamina D o incluso franca deficiencia se encuentra ya en niños o en jóvenes, y persiste en adultos, en mujeres postmenopáusicas (osteoporóticas o no) y en ancianos que viven en sus casas, y que en éstos es mayor si viven en residencias, con una variación estacional que apenas llega a normalizarse después del verano-otoño²²⁻³⁹.

Aunque esta elevada prevalencia de niveles bajos de vitamina D ocurre por una inadecuada exposición al sol, en ancianos españoles se han descrito niveles más bajos en los meses de verano, debido a las elevadas temperaturas que ocurren en ciudades del sur de España como Murcia o Córdoba durante esta época, donde frecuentemente se sitúan entre los 30 y 40°C; las personas ancianas evitan estar al sol y prefieren estar en el interior de las casas donde la temperatura es más confortable. Además, los ancianos están muy advertidos del riesgo de cáncer de piel por la exposición directa al sol, pero en otoño o durante los meses de invierno se benefician de una temperatura más favorable (20-25°C) que les permite tomar el sol con ropas ligeras y, por tanto, sintetizar vitamina D^{22,23,32}.

La elevada prevalencia de insuficiencia en vitamina D se da independientemente de la zona geográfica y del punto de corte establecido por los distintos autores, en mujeres postmenopáusicas españolas y en ancianos españoles (tabla 1).

Estos resultados han sido confirmados en su conjunto por un estudio transversal llevado a cabo en unidades de estudio y tratamiento de osteoporosis de toda España al final de la primavera. La 25-hidroxivitamina D se cuantificó tras separación por HPLC³⁸, y en el cual se evidencia que más de las tres cuartas partes (76%) de mujeres osteoporóticas postmenopáusicas que aún no han comenzado el tratamiento presentan niveles de 25-hidroxivitamina D por debajo de 30 ng/ml, y un 44% por debajo de 40 ng/ml.

Tabla 1. Prevalencia elevada en España de insuficiencia/deficiencia en vitamina D, en mujeres postmenopáusicas y ancianos. Evidenciado por distintos autores y con distintos métodos

Autor año (Ref.)	Población estudiada (domicilio)	Ciudad	Estación	Edad (años)	n	25OHD media±DE (ng/ml)	Prevalencia niveles séricos bajos 25OHD	Definición niveles séricos bajos 25OHD ng/ml	Comentarios
Quesada 1989 (22)	Ambos sexos (Casa)	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
Quesada 1992 (23)	Ambos sexos (Casa)	Córdoba 37°6'	Primavera	20-59 60-79 >80	81 31 17	38,0±13 18±14 9±4,6			CBP
Mata-Granados 2008 (24)	Donantes de sangre Hombres Mujeres	Córdoba 37°6'	Primavera	18-65 18-64	116 9	18±10-5 15±9,2	14% 51% 65%	10 20 30	HPLC
Mezquita-Raya (25)	Mujeres PM	Granada 37°10'	Enero-primavera	61±7	161	19±8	39%	15	RIA
Aguado 2000 (26)	Mujeres postmenopáusicas	Madrid 40°26'	Invierno-primavera	47-66	171	13±7	87% 64% 35%	20 15 10	RIA
Lips (27)	Mujeres osteoporóticas PM	Toda España 43-37°	Invierno-verano	64±7	132	24±14	41,7% 10,6%	20 10	RIA [Estudio MORE]
Larrosa 2001 (28)	Ambos sexos Ancianos (Residencia)	Sabadell 41° 35'		61-96	100	10,2±5,3	87%	25	RIA
Vaqueiro 2006 (29)	Ambos sexos Ancianos (Casa)	Sabadell 41° 35'	Invierno-primavera	72±5	239	17±7,5	80% 17%	25 10	RIA
González 1999 (30)	Ambos sexos Ancianos Consultas externas	Barcelona 41°23'	Invierno-primavera	75±6	127		34,6%	10	RIA
Gómez-Alonso (31)	Ambos sexos Ancianos (Casa) Hombres Mujeres	Oviedo 43°22'	Todo el año Invierno	68±9 68±9 <65 65-74 >65	134 134	17±8 17±9	 72% 80% 72%	18	RIA
Pérez-Llamas (32)	Ambos sexos Ancianos (Residencia)	Murcia 37°59'	Todo el año Otoño-invierno Primavera-verano	77±8	86	20±13 25±15 16±9	58,2%	20	RIA
Docio (33)	Niños (Casa)	Cantabria 43°27'	Invierno-verano	8±2	43	15±5 29±10	31% 80%	12 20	RIA

Tabla 1. (cont.)

Autor año (Ref.)	Población estudiada (domicilio)	Ciudad	Estación	Edad (años)	n	25OHD media±DE (ng/ml)	Prevalencia niveles séricos bajos 25OHD	Definición niveles séricos bajos 25OHD ng/ml	Comentarios
Almirall (34)	Ambos sexos 53% mujeres mayores de 64 años	Sabadell 41° 35'	Invierno	72±5	237	17±7,6	80%	20	RIA
Gómez (35)	Hombres y mujeres	Hospitalet de Llobregat	Todo el año		253	23±21			
Muray (36)	Hombres 58 y mujeres	Lérida	Otoño		391				
Pérez Castrillón (37)	Ancianos ambos sexos (Casa) (Residencia)	Valladolid 41°38'	Todo el año	75±85	197	15±8	31% 79%	10 20	RIA
				83±7	146	17±7	32% 91%	10 20	
Quesada (38)	Mujeres osteoporóticas PM No Tratadas Tratadas	Toda España 43-28°	Final de primavera	71±5	190	22±10	11% 44% 76%	10 20 30	HPLC
				71±5	146	27±11	5% 29% 63%	10 20 30	

25OHD: 25-hidroxivitamina D; PM: postmenopáusicas; DE: desviación estándar.

Los datos disponibles confirman que existe una insuficiencia y aún franca deficiencia en la población española en todas las edades estudiadas y en ambos sexos, similar a la existente en todo el mundo incluyendo regiones muy soleadas^{39,41} y a la existente en otros países de la cuenca del Mediterráneo⁴⁰ con similares posibilidades de exposición al sol. La prevalencia de deficiencia es aún mayor en pacientes con factores de riesgo para presentar niveles séricos bajos de vitamina D, obesos y en ámbitos de pobreza⁴².

Por tanto, la deficiencia de vitamina D en España no es un mito (persona o cosa a las que se atribuyen cualidades o excelencias que no tienen, o bien una realidad de la que carecen), sino una realidad, de importante repercusión sobre la salud ósea y probablemente sobre la salud del organismo en su conjunto.

Impacto sobre el hueso

La deficiencia de vitamina D estimula la secreción de PTH, aumenta el remodelado óseo, produce

pérdida de la densidad mineral y la calidad ósea, aumenta el riesgo de caídas factores que interactuando aumentan el riesgo de osteoporosis y fractura osteoporótica⁴³⁻⁴⁵.

Sorprendentemente, el tratamiento convencional no normaliza de modo absoluto los niveles séricos de vitamina D, encontrando en mujeres postmenopáusicas españolas en tratamiento por osteoporosis niveles de 25-hidroxivitamina D menores de 30 ng/ml y 20 ng/ml en el 63 y 30%³⁸, datos consistentes con otros resultados previos descritos para España⁴⁶, otros países de Europa⁴⁶ o Estados Unidos de Norteamérica^{46,47}, lo que a primera vista puede resultar chocante, porque en todas las guías y recomendaciones terapéuticas de organizaciones profesionales para el tratamiento de la osteoporosis está ampliamente reconocido y recomendado que el aporte adecuado de calcio y vitamina D constituye la base, y debe siempre asociarse al tratamiento con los fármacos osteoactivos para la osteoporosis⁴⁸.

La elevada prevalencia de mujeres con niveles insuficientes de vitamina D pese a estar sometidas a tratamiento podría estar indicando una potencial ausencia de cumplimiento⁴⁹. Otra posibilidad sería que la dotación genética de nuestros pacientes condicione niveles más bajos de vitamina D⁵⁰. Ambas posibilidades deberían ser valoradas al instaurar un tratamiento osteoactivo con terapias antirresortivas o anabólicas.

La evidencia disponible indica que, además de un aporte insuficiente de calcio, niveles séricos inadecuados de vitamina D potencialmente disminuyen la respuesta a los tratamientos para la osteoporosis. De hecho, dos grupos españoles han publicado que la insuficiencia o deficiencia de vitamina D (niveles séricos por debajo de 20 ó 30 ng/ml) constituyen un importante factor contribuyente a la respuesta inadecuada al tratamiento antirresortivo^{51,52}.

En conclusión, incluso en regiones soleadas como España, es importante destacar la necesidad de mejorar el conocimiento médico y del paciente con respecto a la optimización del consumo de calcio y vitamina D en pacientes con osteoporosis. Esto aumentaría la observancia del tratamiento y, por lo tanto, la optimización de la salud ósea por la mejora de la respuesta del hueso a medicamentos para la osteoporosis.

Bibliografía

- Bouillon R. Vitamin D: from photosynthesis, metabolism and action to clinical applications. In: Jameson JL, De Groot LJ, eds. *Endocrinology*. 6th ed. Philadelphia: PA: Saunders Elsevier; 2010.p.1089-1110.
- Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med* 2007;357:266-81.
- Rosen CJ, Adams JS, Bikle DD, Black DM, Demay MB, Manson JE, et al. The nonskeletal effects of vitamin D: an Endocrine Society scientific statement. *Endocr Rev* 2012;33:456-92.
- Bouillon R. Report on recent vitamin D research: ECTS 2012 and the 15th VitaminD workshop 2012. *IBMS BoneKEy* 2012;9:203.
- Butler C. Vitamin D: something you're likely to lack. *Washington Post*. August 27, 2012.
- Binkley N, Krueger DC, Morgan S, Wiebe D. Current status of clinical 25-hydroxyvitamin D measurement: an assessment of between-laboratory agreement. *Clin Chim Acta* 2010;411:1976-82.
- Bouillon R. How to define optimal vitamin D status. In: Feldman D, Pike JW, Adams J, eds. *Vitamin D*. 3rd ed. London: Elsevier; 2011.p.1067-1088.
- Vieth R. Why the minimum desirable serum 25-hydroxyvitamin D level should be 75 nmol/L (30 ng/ml). *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2011;25:681-91.
- Ross AC, Manson JE, Abrams SA, Aloia JF, Brannon PM, Clinton SK, et al. The 2011 report on dietary reference intakes for calcium and vitamin D from the Institute of Medicine: what clinicians need to know. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96:53-8.
- Dawson-Hughes B, Mithal A, Bonjour JP, Boonen S, Burckhardt P, Fuleihan GE, et al. IOF position statement: vitamin D recommendations for older adults. *Osteoporos Int* 2010;21:1151-4.
- Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, Gordon CM, Hanley DA, Heaney RP, et al; Endocrine Society. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96:1911-30.
- Gómez de Tejada Romero MJ, Sosa Henríquez M, Del Pino Montes J, Jódar Gimeno E, Quesada Gómez JM, Cancelo Hidalgo MJ, et al. Documento de posición sobre las necesidades y niveles óptimos de vitamina D. *Rev Osteoporos Metab Miner* 2011;3:53-64.
- Thienpont LM, Stepman HC, Vesper HW. Standardization of measurements of 25-hydroxyvitamin D3 and D2. *Scand J Clin Lab Invest Suppl* 2012;243:41-9.
- Ong L, Saw S, Sahabdeen NB, Tey KT, Ho CS, Sethi SK. Current 25-hydroxyvitamin D assays: do they pass the test? *Clin Chim Acta* 2012;413:1127-34.
- Farrell CJ, Martin S, McWhinney B, Straub I, Williams P, Herrmann M. State-of-the-art vitamin D assays: a comparison of automated immunoassays with liquid chromatography-tandem mass spectrometry methods. *Clin Chem* 2012;58:531-42.
- Tai SS, Bedner M, Phinney KW. Development of a candidate reference measurement procedure for the determination of 25-hydroxyvitamin D3 and 25-hydroxyvitamin D2 in human serum using isotope-dilution liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *Anal Chem* 2010;82:1942-8.
- 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.
- 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.
- Bischoff-Ferrari HA, Giovannucci E, Willett WC, Dietrich T, Dawson-Hughes B. Estimation of optimal serum concentrations of 25-hydroxyvitamin D for multiple health outcomes. *Am J Clin Nutr* 2006;84:18-28.
- Holick MF. High prevalence of vitamin D inadequacy and implications for health. *Mayo Clin Proc* 2006;81:353-73.
- 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* 2013 Aug 9:1-23. [Epub ahead of print].
- Quesada JM, Jans I, Benito P, Jiménez JA, Bouillon P. Vitamin D status of elderly people in Spain. *Age Ageing* 1989;18:392-7.
- Quesada JM, Coopmans W, Ruiz P, Aljama P, Jans I, Bouillon R. Influence of vitamin D on parathyroid function in the elderly. *J Clin Endocrinol Metab* 1992;75:494-501.
- Mata-Granados JM, Luque de Castro MD, Quesada Gómez JM. Inappropriate serum levels of retinol, alpha-tocopherol, 25 hydroxyvitamin D3 and 24,25 dihydroxyvitamin D3 levels in healthy Spanish adults: Simultaneous assessment by HPLC. *Clin Biochem* 2008;4:676-80.
- 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.
- 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.
- Lips P, Duong T, Oleksik AM, Black D, Cummings S, Cox D, et al; for the MORE Study Group. 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;86:1212-21.
- Larrosa M, Gratacòs J, Vaqueiro M, Prat M, Campos F, Roqué M. Prevalencia de hipovitaminosis D en una población anciana institucionalizada. Valoración del tratamiento sustitutivo. *Med Clin (Barc)* 2001;117:611-4.

29. Vaqueiro M, Baré ML, Anton E, Andreu E, Gimeno C. Valoración del umbral óptimo de vitamina D en la población mayor de 64 años. *Med Clin (Barc)* 2006;127:648-50.
30. González-Clemente JM, Martínez-Osaba MJ, Miñarro A, Delgado MP, Mauricio D, Ribera F. Hipovitaminosis D: Alta prevalencia en ancianos de Barcelona atendidos ambulatoriamente. Factores asociados. *Med Clin (Barc)* 1999;113:641-5.
31. Gómez-Alonso C, Naves-Díaz ML, Fernández-Martín JL, Díaz-López JB, Fernández-Coto MT, Cannata-Andía JB. Vitamin D status and secondary hyperparathyroidism: The importance of 25-hydroxyvitamin D cut-off levels. *Kidney Int* 2003;63:S44-S8.
32. Pérez-Llomas F, López-Contreras MJ, Blanco MJ, López-Azorín F, Zamora S, Moreiras O. Seemingly paradoxical seasonal influences on vitamin D status in nursing-home elderly people from a Mediterranean area. *Nutrition* 2008;24:414-20.
33. Docio S, Riancho JA, Pérez A, Olmos JM, Amado JA, González-Macías J. Seasonal deficiency of vitamin D in children: A potential target for osteoporosis-preventing strategies? *J Bone Miner Res* 1998;13:544-8.
34. Almirall J, Vaqueiro M, Baré ML, Anton E. Association of low serum 25-hydroxyvitamin D levels and high arterial blood pressure in the elderly. *Nephrol Dial Transplant* 2010;25:503-9.
35. Gómez JM, Maravall FJ, Gómez N, Navarro MA, Casamitjana R, Soler J. Relationship between 25-(OH) D3, the IGF-I system, leptin, anthropometric and body composition variables in a healthy, randomly selected population. *Horm Metab Res* 2004;36:48-53.
36. Muray S, Marco MP, Craver L, Rue M, Valdivielso JM, Fernandez E. Influence of mineral metabolism parameters on pulse pressure in healthy subjects. *Clin Nephrol* 2006;66:411-7.
37. Pérez Castrillón JL, Niño Martín V. Niveles de vitamina D en población mayor de 65 años. *Rev Esp Enf Metab Óseas* 2008;17:1-4.
38. Quesada-Gómez JM, Díaz-Curiel M, Sosa-Henríquez M, Malouf-Sierra J, Nogués-Solán X, Gómez-Alonso C, et al. Low calcium intake and inadequate vitamin D status in postmenopausal osteoporotic women. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2013;136:175-7.
39. Van Schoor NM, Lips P. Worldwide vitamin D status. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2011;25:671-80.
40. Quesada Gómez JM, Díaz Curiel M. Vitamin D deficiency and consequences for the health of people in Mediterranean countries. En: Holick, Michael F ed. *Vitamin D. Physiology, Molecular Biology, and Clinical Applications*. 2nd ed. Nutrition and Health; 2010.p.453-68.
41. 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.
42. Navarro M del C, Saavedra P, Jódar E, Gómez de Tejada MJ, Mirallave A, Sosa M. Osteoporosis and metabolic syndrome according to socio-economic status, contribution of PTH, vitamin D and body weight: The Canarian Osteoporosis Poverty Study (COPS). *Clin Endocrinol (Oxf)* 2013;78:681-6.
43. Van Schoor NM, Visser M, Pluijm SM, Kuchuk N, Smit JH, Lips P. Vitamin D deficiency as a risk factor for osteoporotic fractures. *Bone* 2008;42:260-6.
44. Cerdá D, Peris P, Monegal A, Albaladejo C, Martínez MA, Muxí A, et al. Search for hidden secondary causes in postmenopausal women with osteoporosis. *Menopause* 2010;17:135-9.
45. Hernández JL, Olmos JM, Pariente E, Nan D, Martínez J, Llorca J, et al. Influence of vitamin D status on vertebral fractures, bone mineral density, and bone turnover markers in normocalcemic postmenopausal women with high parathyroid hormone levels. *J Clin Endocrinol Metab* 2013;98:1711-7.
46. Lips P, Hosking D, Lippuner K, Norquist JM, Wehren L, Maalouf G, et al. The prevalence of vitamin D inadequacy amongst women with osteoporosis: An international epidemiological investigation. *J Intern Med* 2006;260:245-54.
47. 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.
48. González Macías J, Guañabens Gay N, Gómez Alonso C, del Río Barquero L, Muñoz Torres M, Delgado M, et al. Guías de práctica clínica en la osteoporosis posmenopáusica, glucocorticoidea y del varón. *Rev Clin Esp* 2008;208:1-24.
49. Rossini M, Bianchi G, Di Munno O, Giannini S, Minisola S, Sinigaglia L, et al. Determinants of adherence to osteoporosis treatment in clinical practice. *Osteoporos Int* 2006;17:914-21.
50. Quesada Gómez JM. El dilema de la deficiencia en vitamina D en regiones soleadas, en jóvenes, o en pacientes osteoporóticas tratadas con vitamina D, podría explicarse por variantes genéticas comunes. *Rev Osteoporos Metab Miner* 2010;2:7-9.
51. Díez-Pérez A, Olmos JM, Nogués X, Sosa M, Díaz-Curiel M, Pérez-Castrillón JL, et al. Risk factors for prediction of inadequate response to antiresorptives. *J Bone Miner Res* 2012;27:817-24.
52. Peris P, Martínez-Ferrer A, Monegal A, Martínez de Osaba MJ, Muxí A, Guañabens N. 25 hydroxyvitamin D serum levels influence adequate response to bisphosphonate treatment in postmenopausal osteoporosis. *Bone* 2012;51:54-8.

Gómez de Tejada Romero MJ

Departamento de Medicina - Universidad de Sevilla

Acciones extraóseas de la vitamina D

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

Introducción

Desde que la vitamina D fue descubierta en 1922 como partícipe de la mineralización ósea y responsable del raquitismo por McCollum¹, muchos nuevos conocimientos sobre ella han tenido lugar. De ser vitamina pasó a ser considerada como hormona², y junto con la parathormona y la calcitonina constituyen el grupo de hormonas calciotropas: su importante papel en la homeostasis del calcio y su acción directa sobre el tejido óseo han hecho que sea objeto de investigación constante en el estudio del metabolismo mineral.

Sin embargo, se han detectado receptores para la vitamina D (VDR) en casi todos los tejidos humanos, y descubierto su capacidad de regulación de la expresión de numerosos genes³. Un ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, recientemente publicado y realizado en 6 sujetos durante el invierno para ver el efecto de los suplementos de vitamina D durante 2 meses en la expresión genómica, obtuvo que, en el momento inicial del estudio hubo una diferencia significativa en la expresión de 66 genes entre los sujetos con deficiencia de vitamina D (<20 ng/ml) y aquéllos con niveles iniciales >20 ng/ml. Tras 2 meses con suplemento de vitamina D la expresión genética de esos 66 genes fue similar en ambos grupos. Además, se identificaron 17 genes regulados por la vitamina D como nuevos candidatos a la respuesta a la vitamina D, los cuales han mostrado ser importantes para la regulación de la transcripción genética, la función inmune, la respuesta al estrés y la reparación del DNA⁴.

Esto hizo pensar que la vitamina D tiene su efecto hormonal más allá del hueso, y poco a poco se ha ido concediendo a la vitamina D un papel relevante en la fisiología humana en general^{5,6}.

Numerosos estudios se han realizado a lo largo de los años para poner en evidencia esas acciones extraóseas, siendo las más relevantes las que tienen lugar en el músculo, el cáncer, el metabolismo de la glucosa y el sistema inmune, que son las que analizaremos en esta revisión.

Vitamina D y actividad muscular

La intervención de la vitamina D en la función muscular es conocida desde hace muchos años y ha sido ampliamente estudiada. Desde hace tiempo se ha observado que la deficiencia de vitamina D lleva a una miopatía caracterizada por debilidad muscular proximal y atrofia⁷, y la presencia de VDR en el tejido muscular esquelético ha sido evidenciada en diversos estudios⁸⁻¹⁰, observándose un descenso de los receptores con la edad¹¹.

La vitamina D regula el desarrollo muscular y la contractilidad, y ello lo realiza a través de acciones genómicas, estimulando la proliferación de células musculares y su diferenciación a través de la transcripción, mediada por receptores específicos nucleares, de genes que expresan un aumento de la síntesis de ADN celular, seguido de la inducción de proteínas musculares específicas (proteínas de unión al calcio y a la miosina). Pero también ejerce acciones no genómicas, interactuando con el receptor específico de membrana de la célula muscular, lo cual lleva a la estimulación de la adenil-ciclasa y las fosfolipasas C, D y A2, y a la activación de vías de señalización intracelulares, como la cascada MAPK (*Mitogen-activated protein kinase*), que termina actuando sobre el ADN e induciendo la división celular^{12,13}. En un estudio recientemente publicado, los autores observaron que ratones recién nacidos de madres con deficiencia de vitamina D tenían sus células musculares más pequeñas que las de los ratones cuyas madres tenían niveles adecuados¹⁴.

Sin embargo, hay que decir que la existencia de VDR en las células musculares es cuestionada por algunos autores; en un estudio realizado por Wang y cols. no se pudieron detectar VDR en células musculares de ratón y, se observó que los anticuerpos utilizados en estudios anteriores para detectar los VDR no son específicos para estos receptores, lo que podría explicar los resultados potencialmente falsos positivos en estudios anteriores. Los autores concluyen que el efecto que realiza la vitamina

D sobre el músculo debe ser indirecto¹⁵. Sin embargo, algunos autores consideran que estos hallazgos pueden ser debidos a diferencias en las condiciones experimentales y a la posible existencia de una estrecha unión del VDR al elemento de respuesta hormonal específico del ADN una vez acoplado a la vitamina D¹⁶. De todas formas, una pequeña presencia de VDR en el músculo puede ser suficiente para permitir la acción de la vitamina D en estas células. Otra posibilidad es que pueden haber diferencias en la expresión de VDR en el músculo en diferentes especies y a lo largo de las diversas etapas de la diferenciación muscular¹⁷. Por último, algunos investigadores han sugerido que, aparte del VDR específico, es posible que otros receptores citoplasmáticos (tales como los esteroideos, dada su similitud molecular) puedan ser responsables de las acciones rápidas de los metabolitos de la vitamina D en el músculo¹⁸.

En base a esto, es fácil entender que la vitamina D tenga un importante papel en la actividad muscular¹⁹. Como indicamos al principio, diversos estudios vienen demostrando ya desde hace tiempo que el déficit de vitamina D se asocia a mialgia difusa, debilidad muscular^{20,21} y sarcopenia, todo causado por la atrofia muscular principalmente de fibras musculares de tipo II, y afectando sobre todo a la musculatura proximal^{22,23}. Para conocer la relación entre los niveles de vitamina D con el riesgo de caída y la debilidad muscular, Stewart y cols. realizaron un estudio en 242 mujeres postmenopáusicas sanas. Para ello, se buscó correlación con algunos indicadores de buena salud física, como la masa grasa androide, la masa magra corporal, el equilibrio y la fuerza de cierre manual, la fuerza del torso y la fuerza del miembro inferior. Obtuvieron que los niveles de vitamina D estaban correlacionados con todos, excepto con la fuerza del torso y del miembro inferior, concluyendo que los niveles de vitamina D pueden ser un contribuyente a los índices de salud física en las mujeres postmenopáusicas sanas²⁴.

Por otro lado y en consonancia con lo anteriormente dicho, diversos estudios han demostrado que los suplementos de vitamina D mejoran considerablemente la fuerza muscular, especialmente en la población anciana con hipovitaminosis. Bunout y cols. valoraron los efectos del entrenamiento de resistencia y el aporte de suplementos de vitamina D en la forma física de 96 ancianos sanos con bajos niveles de vitamina D, concluyendo que la adición de ésta mejoró la velocidad de marcha y la estabilidad, mientras que el entrenamiento mejoró la fuerza muscular²⁵. En un estudio aleatorizado y controlado con placebo, realizado en sujetos ambulatorios mayores de 65 años con historia de caídas e hipovitaminosis, y cuyo objetivo fue ver el efecto sobre la función física y muscular de un suplemento de vitamina D (ergocalciferol) administrado en una única dosis intramuscular de 600.000 UI, los autores obtuvieron como resultado que, a los 6 meses, los sujetos que recibieron el suplemento de vitamina D tuvieron beneficios significativos en el funcionamiento físico, el tiempo de reacción y el

equilibrio, aunque no en la fuerza muscular²⁶. En un estudio de Bischoff-Ferrari y cols., los autores demuestran que la vitamina D con calcio mejora el equilibrio postural y el dinámico de las ancianas institucionalizadas²⁷. Moreira-Pfrimer y cols. estudiaron la fuerza muscular en 46 sujetos institucionalizados de ≥ 65 años de edad, a los que se les administró durante 6 meses de forma aleatoria, o calcio diario más placebo, o calcio diario más vitamina D. Al final del estudio, y en ausencia de práctica de ejercicio físico, la fuerza de los flexores de cadera aumentó en el grupo que recibió vitamina D un 16,4% ($p=0,0001$), y la fuerza de los extensores de la rodilla lo hizo un 24,6% ($p=0,0007$)²⁸.

No obstante, hay estudios que concluyen que en los ancianos sanos los suplementos de vitamina D no previene el descenso de la fuerza muscular debido a la involución por la edad^{29,30}. En una revisión realizada por Annweiler y cols., los resultados acerca de la asociación de la vitamina D y el funcionamiento físico fueron controvertidos³¹, aunque un metaanálisis más reciente concluye que los suplementos de vitamina D a dosis diarias de 800 a 1.000 UI han demostrado tener efectos beneficiosos sobre la fuerza muscular y el equilibrio de los ancianos³².

La debilidad muscular asociada a la hipovitaminosis D, si sobrepasa un determinado límite, puede afectar a la capacidad funcional y a la movilidad, lo cual sitúa especialmente a las personas ancianas en mayor riesgo de caída y, por tanto, de fractura^{26,30}. Un estudio realizado en mujeres ancianas institucionalizadas mostró que las mujeres que tomaron calcio y vitamina D durante 3 meses tuvieron una reducción del riesgo de caída del 49% respecto a aquéllas que sólo tomaron calcio, y su función musculoesquelética mejoró significativamente ($p=0,0094$)³³. Semejantes resultados fueron obtenidos por Pfeifer y cols. en un estudio realizado en ancianos de ambos sexos³⁴. Respecto al efecto sobre las caídas de los suplementos de vitamina D, en un estudio de dosis múltiples aleatorizado y controlado con placebo, se demostró que la administración de 800 UI/día de vitamina D durante más de 5 meses redujo la proporción de la tasa ajustada-incidencia de caídas un 72%³⁵. Varios meta-análisis publicados en los últimos años indican que los suplementos de vitamina D reducen el riesgo de caída en los ancianos³⁶; uno de ellos, realizado por Bischoff-Ferrari y cols. con 8 ensayos aleatorizados y controlados con placebo ($n=2.426$), mostró que los suplementos de vitamina D a dosis de 700 a 1.000 UI/día, o unos valores séricos de vitamina D ≥ 24 ng/ml, reducen el riesgo de caídas en un 19% y 23%, respectivamente. No se observó ningún beneficio con dosis de suplemento inferiores o concentraciones en suero de vitamina D inferiores a las indicadas³⁷. Esto mismo es corroborado en una revisión de la Cochrane realizada en 2009 por Gillespie y cols., quienes observan que los suplementos de vitamina D no reducen el riesgo de caída (RR=0,96; IC 95%: 0,92-1,01), pero indican que pueden hacerlo en personas con bajos niveles séricos de vitamina D³⁸. En otra revisión se concluyó que dichos suplementos reducen la tasa de

caída (*rate ratio* RaR=0,72; IC 95%: 0,55-0,95) pero no el riesgo de caída (*risk ratio* RR=0,98; IC 95%: 0,89-1,09)³⁹. En una revisión sistemática acompañada de un metaanálisis realizado por Kalyani y cols., los autores obtuvieron como resultado que los suplementos de vitamina D reducen con efectividad el riesgo de caída en la población anciana⁴⁰.

En conclusión, hay evidencias de que el músculo responde a la vitamina D¹⁶, lo cual debe ser aliado para que se realicen estudios sobre su potencial terapéutico en patologías musculares. Además, son suficientes para recomendar que los clínicos tengan en cuenta la observación de los niveles de vitamina D en pacientes con trastornos musculares.

Vitamina D y cáncer

La primera publicación sobre la asociación entre la exposición solar y la reducción de la mortalidad por cáncer en EE.UU. fue realizada en 1941 por Apperly⁴¹. Más tarde, en 1980, los hermanos Garland propusieron la hipótesis de que la vitamina D es un protector del cáncer de colon⁴². Desde entonces, muchos han sido los estudios epidemiológicos encaminados a evidenciar esta relación, así como con otros tipos de cáncer, mostrando la mayoría hallazgos positivos. Una revisión sistemática reciente realizada por Grant encontró una fuerte correlación inversa entre la exposición solar-vitamina D y la aparición de 15 distintos tipos de cánceres: vesical, de mama, uterino, de colon, endometrial, esofágico, gástrico, pulmonar, ovárico, pancreático, rectal, renal, vulvar, y linfomas de Hodgkin y no-Hodgkin⁴³. Lappe y cols., en un ensayo clínico aleatorizado, a doble ciego y controlado con placebo, realizado en 1.179 mujeres postmenopáusicas a las que asignaron un tratamiento con calcio solo, o calcio y vitamina D o placebo, obtuvieron que mejoras en el estado nutricional del calcio y la vitamina D reducen el riesgo de sufrir cualquier tipo de cáncer⁴⁴.

En otra revisión sistemática más reciente, van der Rhee y cols.⁴⁵ obtuvieron que casi todos los estudios epidemiológicos revisados sugieren que la exposición crónica al sol (no intermitente) se asocia con un riesgo reducido de cáncer colorrectal, de mama, de próstata y linfoma no Hodgkin. En el cáncer colorrectal –y en menor grado en el de mama– los niveles de vitamina D se asociaron inversamente con el riesgo de cáncer, no así en el de próstata y el linfoma no Hodgkin. Otros estudios casos-contróles, retrospectivos y prospectivos, no obstante, han demostrado esta asociación inversa en los cuatro tipos de cánceres, de colon, próstata, mama y linfoma no Hodgkin⁴⁶⁻⁵² aunque un estudio recientemente publicado no obtuvo asociación en el caso del cáncer de próstata⁵³.

La vitamina D y sus análogos inhiben la proliferación, la angiogénesis, la migración y la invasión de las líneas celulares malignas de los cánceres de colon, próstata y mama, e inducen su diferenciación y apoptosis^{54,55}. Además, la síntesis de prostaglandinas y la vía de señalización Wnt/beta catenina están también influenciadas por la vitamina D, que suprime la expresión COX-2 y aumenta

la de 15-PGDH, reduciendo de ese modo los niveles de prostaglandinas inflamatorias. Se regula así el metabolismo y la señalización de las prostaglandinas, disminuyendo de este modo la promoción de la carcinogénesis mediada por ellas. Este efecto sobre la síntesis de las prostaglandinas también da lugar a una supresión de la angiogénesis tumoral, mediante la regulación de la expresión de factores cruciales que la controlan^{56,57}. La vitamina D también regula la señalización de los receptores androgénicos y estrogénicos, y de este modo inhibe el crecimiento tumoral de algunos tumores dependientes de estas hormonas, como son el de próstata y el de mama, reduciendo también en éste último la expresión de aromatasas, lo que contribuye a la inhibición de su crecimiento^{58,59}.

Los estudios de asociación tienen ciertas limitaciones en cuanto al establecimiento de una relación de causalidad entre el estado de vitamina D y un riesgo reducido de cáncer; por ejemplo, los niveles bajos de vitamina D también están vinculados con factores de confusión relacionados con mayor riesgo de cáncer, como la obesidad (como veremos después, la vitamina D es "retenida" en el tejido adiposo) y la falta de actividad física (correlacionada con menos tiempo al aire libre y menor exposición solar)⁵⁰. Sin embargo, un estudio a doble ciego, aleatorizado y controlado con placebo, de 4 años de duración, realizado con más de mil mujeres postmenopáusicas, cuyo principal objetivo secundario fue la incidencia de cáncer, mostró que la administración de suplementos de calcio (1.400-1.500 mg/día) y vitamina D (1.100 UI/día) redujo el riesgo relativo de cáncer aproximadamente un 60% ($p < 0,01$). La repetición de un análisis de la supervivencia libre de cáncer después de los primeros 12 meses reveló que el riesgo relativo para el grupo de calcio y vitamina D se redujo aproximadamente un 77% (IC 95%: 0,09-0,60; $p < 0,005$). Modelos de regresión múltiple también mostraron que el tratamiento y la concentración sérica de vitamina D fueron importantes predictores independientes del riesgo de cáncer⁴⁴.

Evidentemente, los estudios que relacionan la deficiencia de vitamina D con el riesgo de cáncer no demuestran que se trate de una relación de casualidad. Son necesarios más ensayos clínicos dirigidos específicamente a ver los efectos de los suplementos de vitamina D en el desarrollo neoplásico, y si el mantenimiento de unos niveles adecuados de vitamina D puede ser una medida preventiva eficaz.

Vitamina D y enfermedades metabólicas: diabetes y obesidad

La hipótesis de que la vitamina D puede ser relevante en el riesgo de diabetes es consistente, dados los numerosos estudios que han demostrado una asociación inversa entre la deficiencia de vitamina D y la enfermedad, especialmente la tipo 2. Un metaanálisis realizado para observar la asociación entre el estado de la vitamina D o su suplemento y la incidencia de diabetes tipo 2 mostró que los sujetos con niveles de la hormona > 25 ng/ml, comparados con

los que tenían niveles <14 ng/ml, tenían un riesgo de desarrollar diabetes tipo 2 un 43% más bajo, y que un suplemento de vitamina D diario superior a 500 UI, comparado con uno de <200 UI/día redujo el riesgo un 13%⁶⁰. Otro realizado por George y cols. concluyó, sin embargo, que no hay evidencias suficientes sobre el efecto beneficioso para recomendar suplementos de vitamina D como medida de mejora de la glucemia o la resistencia a la insulina en pacientes con diabetes⁶¹. Song y cols. han publicado otro más recientemente en el que concluyen que hay una reducción del 38% del riesgo de sufrir diabetes tipo 2 entre las personas con niveles más altos de vitamina D respecto a las de niveles más bajos (RR=0,62; 95% CI, 0,54-0,70)⁶². En el *Nurses' Health Study* se realizó un seguimiento a más de 83.000 mujeres y se observó que una ingesta diaria >1.200 mg de calcio más suplemento de vitamina D >800 UI se asoció a un menor riesgo (33%) de padecer diabetes tipo 2 (RR=0,67; IC 95%: 0,49-0,90), comparado con una ingesta de calcio <600 mg más 400 UI de vitamina D⁶³. Un estudio prospectivo de seguimiento a más de 2.000 participantes mostró que el riesgo de progresión de prediabetes a diabetes fue un 62% menor cuando se comparó a aquellos con niveles de vitamina D en el cuartil más alto frente a los que tenían niveles en el cuartil más bajo⁶⁴.

Esto podría ser explicado por los hallazgos que indican que la vitamina D ejerce varios efectos antidiabéticos⁶⁵. El VDR está expresado en las células beta pancreáticas, y la vitamina D estimula la secreción de insulina^{66,67}. Diversos estudios han demostrado que los suplementos de vitamina D llevan a una mejora de la sensibilidad a la insulina⁶⁸⁻⁷⁰, mediado, por ejemplo, por un incremento en la producción de los receptores insulínicos⁶⁶, y modula la inflamación, la cual se piensa que juega también un papel en la diabetes tipo 2^{67,71}.

Por otro lado, también se ha demostrado que los sujetos obesos tienen niveles más bajos de vitamina D que los no obesos⁷²⁻⁷⁷. Estos niveles menores han sido explicados por, entre otros factores, el almacenamiento en la grasa corporal de la vitamina D^{78,79}. Además los sujetos obesos responden peor a los suplementos de vitamina D, siendo sus aumentos de vitamina D menores a los producidos en sujetos no obesos con las mismas dosis de suplemento, siendo, por tanto, mayores sus necesidades^{72,76,77}. En conexión con lo hablado anteriormente, algunos estudios han demostrado que la corrección del déficit de vitamina D en sujetos obesos mejora la sensibilidad a la insulina⁶⁹, aunque algunos autores no han encontrado disminución de la resistencia a la insulina con los suplementos de vitamina D en estos sujetos^{74,80}. Incluso, en un reciente estudio aleatorizado, a doble ciego y controlado con placebo realizado por Salehpour y cols. en 77 mujeres con sobrepeso y obesidad, los autores hallaron que el grupo de mujeres que tomaron vitamina D durante 12 semanas mostraron un descenso en la masa grasa corporal significativamente mayor que las del grupo placebo (-2,7±2,1 kg vs. -0,47±2,1 kg; p<0,001), con una correlación inversa significativa entre ambos parámetros (r=-0,319, p=0,005), aunque el peso y la circun-

ferencia de la muñeca no mostraron cambios significativos en ninguno de los dos grupos⁸¹. Estos datos de correlación entre la vitamina D y la masa grasa corporal ya ha sido reportado por otros autores^{82,83}.

Estos hallazgos comunes tienen justificación en el marco del síndrome metabólico. En un estudio realizado en 4.727 jóvenes sanos a los que se les realizó un seguimiento de 20 años, se observó que la prevalencia de la mayoría de los componentes del síndrome metabólico (obesidad abdominal, hiperglucemia y concentraciones séricas bajas de HDL-colesterol) fue descendiendo significativamente a lo largo de los quintiles de ingesta de vitamina D (p=0,05). Hubo una asociación inversa significativa entre la ingesta dietética o por suplemento de vitamina D y el riesgo de desarrollar un síndrome metabólico a los 20 años⁸⁴. Otro estudio de seguimiento a 5 años a 11.547 adultos realizado en Australia observó que los niveles bajos de vitamina D se correlacionaron inversamente con un mayor riesgo de síndrome metabólico, mayor circunferencia de la muñeca, mayores niveles de glucosa y triglicéridos séricos, y mayor resistencia a la insulina⁸⁵. Se ha observado en sujetos obesos que los suplementos de vitamina D descienden los niveles de GH y IGF, por lo que los efectos adversos del eje GH-IGF-insulina en el metabolismo de la glucosa y el síndrome metabólico puede en parte estar asociados al estado deficitario de la vitamina D⁷⁴.

Todos estos estudios demuestran una participación de la vitamina D en el metabolismo, aunque quedan aún muchas incógnitas sobre la implicación que pudiera tener en la diabetes *mellitus* tipo 2 y la obesidad, y, más generalmente, en el síndrome metabólico, y bien en su etiopatogenia, bien como posible efecto terapéutico.

Vitamina D y diabetes mellitus tipo 1

También se han realizado estudios para ver la influencia de la vitamina D con la diabetes tipo 1⁸⁶. De etiopatogenia distinta a la tipo 2, la diabetes tipo 1 puede tener conexiones con la vitamina D a través de la acción de ésta sobre el sistema inmune⁸⁷, y que analizaremos en el siguiente apartado. Littorin y cols. observaron que los adultos jóvenes de reciente diagnóstico de diabetes tipo 1 tenían niveles más bajos de vitamina D que los sujetos sin la enfermedad que participaron como control⁸⁸. Sorensen y cols., realizaron un seguimiento a 29.072 mujeres embarazadas y sus descendientes, y observaron que los hijos de las mujeres que tenían niveles más bajos de vitamina D durante el embarazo tenían el doble de riesgo de sufrir diabetes tipo 1 que aquéllos de madres con niveles más altos⁸⁹.

Un estudio realizado en una cohorte de recién nacidos a los que se les hizo seguimiento durante un año, obtuvo que los niños que tomaron suplementos de vitamina D, tanto regular como irregularmente, tuvieron menos riesgo relativo de padecer diabetes tipo 1 que los que no lo hicieron (RR=0,12; 95% IC, 0,03-0,51, y RR=0,16; 95% IC, 0,04-0,74, respectivamente)⁹⁰. Li y cols. estudiaron a 35 pacientes con diabetes autoinmune latente a los que asignaron aleatoriamente a un grupo de trata-

miento sólo con insulina o a otro tratado con insulina y vitamina D durante un año. Al final del estudio, los niveles de péptido C disminuyeron en el grupo tratado sólo con insulina ($p=0,006$), mientras que en el grupo tratado también con vitamina D se mantuvieron estables. El 70% de los pacientes tratados con vitamina D mantuvieron o incrementaron sus niveles de péptido C, mientras que el 22% de los tratados sólo con insulina lo hicieron, siendo significativa la diferencia ($p=0,01$)⁹¹.

Un metaanálisis realizado a partir de estudios observacionales concluyó que los suplementos de vitamina D en edades tempranas podrían ofrecer protección contra el desarrollo de diabetes tipo 1⁹². Sin embargo, otros autores no encuentran este efecto protector de la vitamina D sobre los sujetos con diabetes tipo 1 de inicio reciente^{93,94}, por lo que se precisan más estudios que ayuden a dilucidar si la vitamina D puede ejercer un beneficio añadido en el tratamiento en estos pacientes.

Vitamina D y sistema inmunitario

La participación de la vitamina D en la inmunidad ha sido estudiada desde hace ya muchos años. Los VDR están presentes en todas las células del sistema inmune⁹⁵, y un gran número de genes relacionados con la inmunidad están regulados por la vitamina D⁹⁶.

Se ha puesto en evidencia su participación tanto en la inmunidad natural o innata (es sabido desde hace mucho tiempo el efecto beneficioso del sol en los pacientes con tuberculosis) como en la adquirida. La vitamina D mejora los efectos antimicrobianos de los macrófagos y los monocitos, así como la quimiotaxis y la capacidad fagocitaria de estas células⁹⁷. La catelicidina y la $\beta 2$ defensina son péptidos antimicrobianos que actúan desestabilizando la membrana microbiana, y son producidos por polimorfonucleares y macrófagos; la vitamina D a través de sus VDR (junto con los receptores X retinoides) activa directamente la transcripción de estos péptidos y su producción⁹⁸⁻¹⁰⁰. En un estudio realizado en pacientes críticos (con y sin sepsis) se determinaron los niveles de vitamina D y catelicidina comparándolo con un grupo de sujetos sanos, observando que los pacientes críticos tenían valores más bajos de ambos que los sujetos sanos, y hallaron una asociación positiva y significativa entre los niveles de vitamina D y catelicidina¹⁰¹. También hay estudios que demuestran que la vitamina D modula la maduración de las células dendríticas^{102,103}. Se ha descrito, por otro lado, que la vitamina D inhibe citoquinas de las células T, tales como la IL-2 y la 17, y los receptores tipo Toll (*toll-like receptors*) de los monocitos, responsables del reconocimiento de un amplio número de agentes microbianos y de estimular la respuesta inflamatoria contra ellos⁹⁷. Por último, se ha comprobado que dosis altas de vitamina D en sujetos sanos llevan a una reducción de la IL-6 (citoquina proinflamatoria) producida por los monocitos¹⁰⁴.

Todo esto, unido a los diversos estudios que han hallado niveles bajos de vitamina D en pacientes con diversas enfermedades infecciosas respiratorias¹⁰⁵⁻¹⁰⁸, y aquellos otros que evidencian una más

rápida recuperación en pacientes con tuberculosis a los que se les administra suplementos de vitamina D^{109,110}, apoya la teoría de la participación de la vitamina D en la inmunidad natural.

Respecto a la inmunidad adquirida, la vitamina D regula la diferenciación y proliferación de linfocitos T y B, especialmente cuando éstos han sido activados, ya que se ha comprobado que en estado de actividad celular la expresión de genes activados por la vitamina D a través de sus receptores nucleares específicos en dichas células aumenta considerablemente, genes que están implicados en la regulación de la proliferación y la diferenciación de estos linfocitos^{111,112}.

En los linfocitos B esta acción se ha visto que se produce de forma indirecta, a través de los linfocitos T cooperadores o *helper*, que inducen la inhibición de la proliferación y diferenciación de los linfocitos B y el inicio de su apoptosis, así como una menor producción de inmunoglobulinas^{113,114}; sin embargo, estudios más recientes han demostrado un efecto directo de la vitamina D sobre los linfocitos B^{97,111,115}.

Respecto a los linfocitos T activados, la vitamina D los conduce a una situación de mayor tolerancia inmune, suprimiendo la proliferación y diferenciación de los linfocitos T cooperadores y modulando la producción de sus citoquinas¹¹³, inhibiendo las citoquinas proinflamatorias (IL-2, interferón- γ , TNF α , IL-9, IL-22)^{96,116-118}, y promoviendo la producción de citoquinas antiinflamatorias (IL-3, IL-4, IL-5, IL-10)¹¹⁹.

En consecuencia, no es de extrañar la relación descrita por diversos autores entre la deficiencia de vitamina D y las enfermedades autoinmunes, tales como la diabetes tipo 1 (que ya hemos comentado), la artritis reumatoide¹²⁰, el lupus eritematoso sistémico¹²¹, la esclerosis múltiple¹²², la psoriasis¹²³, la enfermedad inflamatoria intestinal crónica¹²⁴, etc. Aunque, al igual que comentamos respecto al cáncer, deben realizarse más estudios que descubran la verdadera participación de la vitamina D en la patogenia de estas enfermedades.

Conclusiones

Está claro que la vitamina D tiene una implicación en la salud general, y que no sólo el hueso se beneficia de ella. Aparte de las funciones aquí desarrolladas, numerosos estudios buscan su relación con otras, como la reproducción, el sistema neurológico, la enfermedad cardiovascular, etc. No podemos olvidarnos de la estrecha relación que existe entre la vitamina D y el calcio, molécula que tiene también una amplia participación en las funciones celulares. Establecer hasta qué punto la vitamina D está implicada en la fisiología extraósea aún está por definir. Sin embargo, los estudios cada vez más numerosos que se realizan en este sentido marcan el camino, e invitan a los investigadores a continuar profundizando en los conocimientos de las acciones de esta vitamina que pasó a ser hormona calciotropa, y que quizás pase a considerarse, al igual que las tiroideas, como una hormona de acción multisistémica.

Bibliografia

1. McCollum EV, Simmonds N, Becker JE, Shipley PG. Studies on experimental rickets. XXI. An experimental demonstration of the existence on a vitamin which promotes calcium depositins. *J Biol Chem* 1922;53:293-312.
2. Lawson DE, Fraser DR, Kodicek E, Morris HR, William DH. Identification of 1,22, dihydroxycholecalciferol, a new kidney hormone controlling calcium metabolism. *Nature* 1971;230:228-30.
3. Bouillon R, Carmeliet G, Verlinden L, van Etten E, Verstuyf A, Luderer HF, et al. Vitamin D and human health: lessons from vitamin D receptor null mice. *Endocr Rev* 2008;29:726-76.
4. Hossein-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:e58725.
5. Wacker M, Holick MF. Vitamin D-Effects on skeletal and extraskelatal health and the need for supplementation. *Nutrients* 2013;5:111-48.
6. Bouillon R, Van Schoor NM, Gielen E, Boonen S, Mathieu C, Vanderschueren D, et al. Optimal vitamin D status: a critical analysis on the basis of evidence-based medicine. *J Clin Endocrinol Metab* 2013;98:E1283-304.
7. Boland R. Role of vitamin D in skeletal muscle function. *Endocr Rev* 1986;7:434-48.
8. Bischoff HA, Borchers M, Gudat E, Duermueller U, Theiler R, Stähelin HB, et al. In situ detection of 1,25 dihydroxyvitamin D3 recettor in human skeletal muscle tissue. *Histochem J* 2001;33:19-24.
9. Ceglia L, da Silva Morais M, Park LK, Morris E, Harris SS, Bischoff-Ferrari HA, et al. Multi-step immunofluorescent analysis of vitamin D receptor loci and myosin heavy chain isoforms in human skeletal muscle. *J Mol Histol* 2010;41:137-42.
10. Bischoff-Ferrari H. Relevance of vitamin D in muscle health. *Rev Endocr Metab Disord* 2012;13:71-7.
11. Bischoff-Ferrari HA, Borchers M, Gudat F, Durmuller U, Stahelin HB, Dick W. Vitamin D receptor expression in human muscle tissue decreases with age. *J Bone Miner Res* 2004;19:265-9.
12. Boland R. VDR activation of intracellular signaling pathways in skeletal muscle. *Mol Cell Endocrinol* 2011;34:11-6.
13. Buitrago C, Pardo VG, Boland R. Role of VDR in $1\alpha,25$ -dihydroxyvitamin D3-dependent non-genomic activation of MAPKs, Src and Akt in skeletal muscle cells. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2013;136:125-30.
14. Max D, Brandsch C, Schumann S, Kühne H, Frommhagen M, Schutkowski A, et al. Maternal vitamin D deficiency causes smaller muscle fibers and altered transcript levels of genes involved in protein degradation, myogenesis, and cytoskeleton organization in the newborn rat. *Mol Nutr Food Res* 2013 Aug 21. [Epub ahead of print].
15. Wang Y, De Luca HF. Is the vitamin D receptor found in muscle? *Endocrinology* 2011;152:354-63.
16. Girgis CM, Clifton-Bligh RJ, Hamrick MW, Holick MF, Gunton JE. The Roles of vitamin d in skeletal muscle: form, function, and metabolism. *Endocrine Rev* 2013;34:33-83.
17. Endo I, Inoue D, Mitsui T, Umaki Y, Akaike M, Yoshizawa T, et al. Deletion of vitamin D receptor gene in mice results in abnormal skeletal muscle development with deregulated expression of myoregulatory transcription factors. *Endocrinology* 2003;144:5138-44.
18. Khanal R, Nemere I. Membrane receptors for vitamin D metabolites. *Crit Rev Eukaryot Gene Expr* 2007;17:31-47.
19. Dawson-Hughes B. Serum 25-hydroxyvitamin D and muscle atrophy in the elderly. *Proc Nutr Soc* 2012;71:46-9.
20. Schott GD, Wills MR. Muscle weakness in osteomalacia. *Lancet* 1976;307:626-9.
21. Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med* 2007;357:266-81.
22. Glerup H, Mikkelsen K, Poulsen L, Hass E, Overbeck S, Andersen H, et al. Hypovitaminosis D myopathy without biochemical signs of osteomalacic bone involvement. *Calcif Tissue Int* 2000;66:419-24.
23. Wicherts IS, van Schoor NM, Boeke AJP, Visser M, Deeg DJH, Smit J, et al. Vitamin D status predicts physical performance and its decline in older persons. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:2058-65.
24. Stewart JW, Alekel L, Tirland LM, Van Lan M, Gertz E, Genschel U. Serum 25-hydroxyvitamin D is relates to indicators of overall physical fitness in healthy postmenopausal women. *Menopause* 2009;16:1093-101.
25. Bunout D, Barrera G, Leiva L, Gattas V, de la Maza MP, Avendaño M, et al. Effects of vitamin D supplementation and exercise training on physical performance in Chilean vitamin D deficient elderly subjects. *Exp Gerontol* 2006;41:746-52.
26. Dhesi J, Jackson S, Bearne L, Moniz C, Hurley M, Swift C, et al. Vitamin D supplementation improves neuromuscular function in older people who fall. *Age and Aging* 2004;33:589-95.
27. Bischoff-Ferrari H, Conzelmann M, Stähelin H, Dick W, Carpenter M, Adkin A, et al. Is fall prevention by vitamin D mediated by a change in postural or dynamic balance? *Osteoporos Int* 2006;17:656-63.
28. Moreira-Pfrimer LD, Pedrosa MA, Teixeira L, Lazzaretti-Castro M. Treatment of vitamin D deficiency increases cogger limb muscle strenght in institutionalized older people independently of regular physical activity: a randomized double-blind controlled trial. *Ann Nutr Metab* 2009;54:291-300.
29. Ceglia L. Vitamin D and its role in skeletal muscle. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2009;12:628-33.
30. Janssen H, Samson M, Verhaar H. Vitamin D deficiency, muscle function, and falls in elderly people. *Am J Clin Nutr* 2002;75:611-5.
31. Annweiler C, Schott AM, Beirut G, Fantino B, Beauchet O. Vitamina-related changes in physical performance: a systematic review. *J Nutr Health Aging* 2009;13:893-8.
32. Muir SW, Montero-Odasso M. Effect of vitamin D supplementation on muscle strength, gait and balance in older adults: a systematic review and meta-analysis. *J Am Geriatr Soc* 2011;59:2291-300.
33. Bischoff HA, Stähelin HB, Dick W, Akos R, Knecht M, Salis C, et al. Effects of vitamin D and calcium supplementation on falls: A randomized controlled trial. *J Bone Miner Res* 2003;18:343-51.
34. Pfeifer M, Begerow B, Minne HW, Suppan K, Fahrleitner-Pammer A, Dobnig H. Effects of a long-term vitamin D and calcium supplementation on falls and parameters of muscle function in community-dwelling older individuals. *Osteoporos Int* 2009;20:315-22.
35. Broe KE, Chen TC, Weinberg J, Bischoff-Ferrari HA, Holick MF, Kiel DP. A higher dose of vitamin D reduces the risk of falls in nursing home residents: A randomized, multiple-dose study. *J Am Geriatr Soc* 2007;55:234-9.
36. Jackson C, Gaugris S, Sen SS, Hosking D. The effect of cholecalciferol (vitamin D3) on the risk of fall and fracture: a meta-analysis. *Q J Med* 2007;100:185-92.
37. Bischoff-Ferrari HA, Dawson-Hughes B, Staehelin HB, Orav JE, Stuck AE, Theiler R, et al. Fall prevention with supplemental and active forms of vitamin D: A meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ* 2009;339:b3692.
38. Gillespie LD, Robertson MC, Gillespie WJ, Lamb SE, Gates S, Cumming RG, et al. Interventions for preventing falls in older people living in the community. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;15:CD007146.
39. Cameron ID, Murray GR, Gillespie LD, Robertson MC, Hill KD, Cumming RG, et al. Interventions for preventing falls in older people in nursing care facilities and hospitals. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;20:CD005465.
40. Kalyani RR, Stein B, Valiylil R, Manno R, Maynard JW, Crews DC. Vitamin D treatment for the prevention of falls in older adults: systematic review and meta-analysis. *J Am Geriatr Soc* 2010;58:1299-310.
41. Apperly FL. The relation of solar radiation to cancer mortality in North America. *Cancer Res* 1941;1:191-5.
42. Garland CF, Garland FC. Do sunlight and vitamin D reduce the likelihood of colon cancer? *Int J Epidemiol* 1980;9:227-31.

43. Grant WB. Ecological studies of the UVB-vitamin D-cancer hypothesis. *Anticancer Res* 2012;32:223-36.
44. Lappe JM, Travers-Gustafson D, Davies KM, Recker RR, Heaney RP. Vitamin D and calcium supplementation reduces cancer risk: Results of a randomized trial. *Am J Clin Nutr* 2007;85:1586-91.
45. van der Rhee H, Coebergh JW, de Vries E. Is prevention of cancer by sun exposure more than just the effect of vitamin D? A systematic review of epidemiological studies. *Eur J Cancer* 2013;49:1422-36.
46. Krickler A, Armstrong B. Does sunlight have a beneficial influence on certain cancers? *Prog Biophys Mol Biol* 2006;92:132-9.
47. Li H, Stampfer MJ, Hollis JB, Mucci LA, Gaziano JM, Hunter D, et al. A prospective study of plasma vitamin D metabolites, vitamin D receptor polymorphisms, and prostate cancer. *LoS Med* 2007;4:e103.
48. Drake MT, Maurer MJ, Link BK, Habermann TM, Ansell SM, Micallef IN, et al. Vitamin D insufficiency and prognosis in non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 2010;28:4191-8.
49. Freedman DM, Looker AC, Chang SC, Graubard BI. Prospective study of serum vitamin D and cancer mortality in the United States. *J Natl Cancer Inst* 2007;99:1594-602.
50. Manson JE, Mayne ST, Clinton SK. Vitamin D and prevention of cancer-Ready for prime time? *N Engl J Med* 2011;364:1385-7.
51. Shin MH, Holmes MD, Hankinson SE, Wu K, Colditz GA, Willett WC. Intake of dairy products, calcium, and vitamin D and risk of breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 2002;94:1301-10.
52. Feskanich D, Ma J, Fuchs CS, Kirkner GJ, Hankinson SE, Hollis BW, et al. Plasma vitamin D metabolites and risk of colorectal cancer in women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2004;13:1502-8.
53. Holt SK, Kolb S, Fu R, Horst R, Feng Z, Stanford JL. Circulating levels of 25-hydroxyvitamin D and prostate cancer prognosis. *Cancer Epidemiol* 2013;37:666-70.
54. Krishnan AV, Trump DL, Johnson CS, Feldman D. The role of vitamin D in cancer prevention and treatment. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2010;39:401-18.
55. Deeb KK, Trump DL, Johnson CS. Vitamin D signalling pathways in cancer: potential for anticancer therapeutics. *Nat Rev Cancer* 2007;7:684-700.
56. Krishnan AV, Feldman D. Mechanisms of the anti-cancer and anti-inflammatory actions of vitamin D. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 2011;51:311-36.
57. Leyssens C, Lieve Verlinden L, Verstuyf A. Antineoplastic effects of 1,25(OH)₂D₃ and its analogs in breast, prostate and colorectal cancer. *Endocr Relat Cancer* 2013;20:R31-47.
58. Godoy AS, Chung I, Montecinos VP, Buttyan R, Johnson CS, Smith GJ. Role of androgen and vitamin D receptors in endothelial cells from benign and malignant human prostate. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2013;304:E1131-9.
59. Krishnan AV, Swami S, Feldman D. The potential therapeutic benefits of vitamin D in the treatment of estrogen receptor positive breast cancer. *Steroids* 2012;77:1107-12.
60. Mitri J, Muraru MD, Pittas AG. Vitamin D and type 2 diabetes: A systematic review. *Eur J Clin Nutr* 2011;65:1005-15.
61. Pearson ER, Witham MD. Effect of vitamin D supplementation on glycaemic control and insulin resistance: a systematic review and meta-analysis. *Diabet Med* 2012;29:e142-50.
62. Song Y, Wang L, Pittas AG, Del Gobbo LC, Zhang C, Manson JE, et al. Blood 25-hydroxy vitamin D levels and incident type 2 diabetes: a meta-analysis of prospective studies. *Diabetes Care* 2013;36:1422-8.
63. Pittas AG, Dawson-Hughes B, Li T, van Dam RM, Willett WC, Manson JE, et al. Vitamin D and calcium intake in relation to type 2 diabetes in women. *Diabetes Care* 2006;29:650-6.
64. Deleskog A, Hilding A, Brismar K, Hamsten A, Efendic S, Östenson CG. Low serum 25-hydroxyvitamin D level predicts progression to type 2 diabetes in individuals with prediabetes but not with normal glucose tolerance. *Diabetologia* 2012;55:1668-78.
65. Boucher BJ. Vitamin D insufficiency and diabetes risks. *Curr Drug Targets* 2011;12:61-87.
66. Pilz S, Tomaschitz A, März W, Drechsler C, Ritz E, Zittermann A, et al. Vitamin D, cardiovascular disease and mortality. *Clin Endocrinol* 2011;75:575-84.
67. Wolden-Kirk H, Overbergh L, Christesen HT, Brusgaard K, Mathieu C. Vitamin D and diabetes: Its importance for beta cell and immune function. *Mol Cell Endocrinol* 2011;347:106-20.
68. von Hurst PR, Stonehouse W, Coad J. Vitamin D supplementation reduces insulin resistance in South Asian women living in New Zealand who are insulin resistant and vitamin D deficient - a randomised, placebo-controlled trial. *Br J Nutr* 2010;103:549-55.
69. Belenchia AM, Tosh AK, Hillman LS, Peterson CA. Correcting vitamin D insufficiency improves insulin sensitivity in obese adolescents: a randomized controlled trial. *Am J Clin Nutr* 2013;97:774-81.
70. Harris SS, Pittas AG, Palermo NJ. A randomized, placebo-controlled trial of vitamin D supplementation to improve glycaemia in overweight and obese African Americans. *Diabetes Obes Metab* 2012;14:789-94.
71. Holick MF. Nutrition: Diabetes and Death Defying vitamin D. *Nat Rev Endocrinol* 2012;8:388-90.
71. 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.
73. Yanoff LB, Parikh SJ, Spitalnik A, Denking B, Sebring NG, Slaughter P, et al. The prevalence of hypovitaminosis D and secondary hyperparathyroidism in obese black americans. *Clin Endocrinol* 2006;64:s23-s9.
74. Kamycheva E, Berg V, Jorde R. Insulin-like growth factor I, growth hormone, and insulin sensitivity: the effects of a one-year cholecalciferol supplementation in middle-aged overweight and obese subjects. *Endocrine* 2013;43:412-8.
75. Vimalaewaran KS, Bery DJ, Lu C, Tikkanen E, Pilz S, Hiraki LT, et al. Causal Relationship between Obesity and Vitamin D Status: Bi-Directional Mendelian Randomization Analysis of Multiple Cohorts. *PLoS Med* 2013;10:e1001383.
76. Aguirre Castaneda R, Nader N, Weaver A, Singh R, Kumar S. Response to vitamin D₃ supplementation in obese and non-obese Caucasian adolescents. *Horm Res Paediatr* 2012;78:226-31.
77. Gallagher C, Yalamanchili V, Smith LM. The effect of vitamin D supplementation on serum 25(OH)D in thin and obese women. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2013;136:195-200.
78. Danescu LG, Levy S, Levy J. Vitamin D and diabetes mellitus. *Endocrine* 2009;35:11-7.
79. Bays HE, González-Campoy JM, Bray GA, Kitabchi AE, Bergman DA, Schorr AB, et al. Pathogenic potential of adipose tissue and metabolic consequences of adipocyte hypertrophy and increased visceral adiposity. *Expert Rev Cardio Ther* 2008;6:343-68.
80. Beilfuss J, Berg V, Sneve M, Jorde R, Kamycheva E. Effects of a 1-year supplementation with cholecalciferol on interleukin-6, tumor necrosis factor-alpha and insulin resistance in overweight and obese subjects. *Cytokine* 2012;60:870-4.
81. Salehpour A, Hosseinpanah F, Shidfar F, Vafa M, Razaghi M, Dehghani S, et al. A 12-week double-blind randomized clinical trial of vitamin D₃ supplementation on body fat mass in healthy overweight and obese women. *Nutr J* 2012;11:78-85.
82. Siddiqui SM, Chang E, Li J, Burlage C, Zou M, Buhman KK, et al. Dietary intervention with vitamin D, calcium, and whey protein reduced fat mass and increased lean mass in rats. *Nutr Res* 2008;28:783-90.
83. Rosenblum JL, Castro VM, Moore CE, Kaplan LM. Calcium and vitamin D supplementation is associated with decreased abdominal visceral adipose tissue in overweight and obese adults. *Am J Clin Nutr* 2012;95(Suppl 1):101-8.
84. Fung GF, Steffen LM, Zhou X, Harnack L, Tang W, Lutsey PL, et al. Vitamin D intake is inversely related to risk of developing metabolic syndrome in African American and white men and women over 20 y: the Coronary Artery Risk Development in Young Adults study. *Am J Clin Nutr* 2012;96:24-9.

85. Gagnon C, Lu ZX, Magliano DJ, Dunstan DW, Shaw JE, Zimmet PZ, et al. Low serum 25-hydroxyvitamin D is associated with increased risk of the development of the metabolic syndrome at five years: results from a national, population-based prospective study (The Australian Diabetes, Obesity and Lifestyle Study: AusDiab). *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97:1953-61.
86. Hyppönen E. Vitamin D and increasing incidence of type 1 diabetes-evidence for an association? *Diabetes Obes Metab* 2010;12:737-43.
87. Badenhop K, Kahles H, Penna-Martinez M. Vitamin D, immune tolerance, and prevention of type 1 diabetes. *Curr Diab Rep* 2012;12:635-42.
88. Littorin B, Blom P, Schölin A, Arnqvist HJ, Blohmé 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.
89. Sørensen IM, Joner G, Jenum PA, Eskild A, Torjesen PA, Stene LC. Maternal serum levels of 25-hydroxyvitamin D during pregnancy and risk of type 1 diabetes in the offspring. *Diabetes* 2012;61:175-8.
90. Hyppönen E, Läärä E, Reunanen A, Järvelin MR, Virtanen SM. Intake of vitamin D and risk of type 1 diabetes: a birth-cohort study. *Lancet* 2001;358:1500-3.
91. Li X, Liao L, Yan X, Huang G, Lin J, Lei M, et al. Protective effects of 1-alpha-hydroxyvitamin D₃ on residual beta-cell function in patients with adult-onset latent autoimmune diabetes (LADA). *Diabetes Metab Res Rev* 2009;25:411-6.
92. 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;93:512-7.
93. Bizzarri C, Pitocco D, Napoli N, Di Stasio E, Maggi D, Manfrini S, et al. No protective effect of calcitriol on β -cell function in recent-onset type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2010;33:1962-3.
94. Walter M, Kaupper T, Adler K, Foersch J, Bonifacio E, Ziegler AG. No Effect of the 1,25-Dihydroxyvitamin D₃ on β -Cell Residual Function and Insulin Requirement in Adults With New-Onset Type 1 Diabetes. *Diabetes Care* 2010;33:1443-8.
95. White JH. Vitamin D metabolism and signaling in the immune system. *Rev Endocr Metab Disord* 2012;13:21-9.
96. Baeke F, Korf H, Overbergh L, Verstuyf A, Thorrez L, Van Lommel L, et al. The vitamin D analog, TX527, promotes a human CD4⁺CD25^{high} regulatory T cell profile and induces a migratory signature specific for homing to sites of inflammation. *Immunol* 2011;186:132-42.
97. Baeke F, Takiishi T, Korf H, Gysemans C, Mathieu C. Vitamin D: Modulator of the immune system. *Curr Opin Pharmacol* 2010;10:482-96.
98. Wang T, Nestel FP, Bourdeau V, Nagai Y, Wang Q, Liao J. Cutting edge: 1,25-Dihydroxyvitamin D₃ is a direct inducer of antimicrobial peptide gene expression. *J Immunol* 2004;173:2909-12.
99. Gombart AF, Borregaard N, Koeffler HP. Human cathelicidin antimicrobial peptide (CAMP) gene is a direct target of the vitamin D receptor and is strongly up-regulated in myeloid cells by 1,25-dihydroxyvitamin D₃. *FASEB J* 2005;19:1067-77.
100. Liu PT, Stenger S, Li H, Wenzel L, Tan BH, Krutzik SR, et al. Toll-like receptor triggering of a vitamin D-mediated human antimicrobial response. *Science* 2006;311:1770-3.
101. Jeng L, Yamshchikov AV, Judd SE, Blumberg HM, Martin GS, Ziegler TR, et al. Alterations in vitamin D status and anti-microbial peptide levels in patients in the intensive care unit with sepsis. *J Transl Med* 2009;7:28.
102. Piemonti L, Monti P, Sironi M, Fraticelli P, Leone BE, Dal Cin E, et al. Vitamin D₃ affects differentiation, maturation, and function of human monocyte-derived dendritic cells. *J Immunol* 2000;164:4443-51.
103. Penna G, Amuchastegui S, Giarratana N, Daniel KC, Vulcano M, Sozzani S, et al. 1,25-Dihydroxyvitamin D₃ selectively modulates tolerogenic properties in myeloid but not plasmacytoid dendritic cells. *J Immunol* 2007;178:145-53.
104. Müller K, Diamant M, Bendtzen K. Inhibition of production and function of interleukin-6 by 1,25-dihydroxyvitamin D₃. *Immunol Lett* 1991;28:115-20.
105. Cannell JJ, Vieth R, Umhau JC, Holick MF, Grant WB, Madronich S, et al. Epidemic influenza and vitamin D. *Epidemiol Infect* 2006;134:1129-40.
106. Laaksi I, Ruohola JP, Tuohimaa P, Auvinen A, Haataja R, Pihlajamäki H, et al. An association of serum vitamin D concentrations <40 nmol/l with acute respiratory tract infection in young Finnish men. *Am J Clin Nutr* 2007;86:714-7.
107. Cannell JJ, Vieth R, Willett W, Zaslouff M, Hathcock JN, White JH, et al. Cod liver oil, vitamin A toxicity, frequent respiratory infections, and the vitamin D deficiency epidemic. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2008;117:864-70.
108. Ginde AA, Mansbach JM, Camargo CA. Association between serum 25-hydroxyvitamin D level and upper respiratory tract infection in the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Arch Intern Med* 2009;169:384-90.
109. Salahuddin N, Ali F, Hasan Z, Rao N, Aqeel M, Mahmood F. Vitamin D accelerates clinical recovery from tuberculosis: results of the SUCCINCT Study [Supplementary Cholecalciferol in recovery from tuberculosis]. A randomized, placebo-controlled, clinical trial of vitamin D supplementation in patients with pulmonary tuberculosis. *BMC Infect Dis* 2013;13:22.
110. Coussens AK, Wilkinson RJ, Hanifa Y, Nikolayevskyy V, Elkington PT, Islam K, et al. Vitamin D accelerates resolution of inflammatory responses during tuberculosis treatment. *Proc Natl Acad Sci USA* 2012;109:15449-54.
111. Chen S, Sims GP, Chen XX, Gu YY, Chen S, Lipsky PE. Modulatory effects of 1,25-dihydroxyvitamin D₃ on human B cell differentiation. *J Immunol* 2007;179:1634-47.
112. Mahon BD, Wittke A, Weaver V, Cantorna MT. The targets of vitamin D depend on the differentiation and activation status of CD4 positive T cells. *J Cell Biochem* 2003;89:922-32.
113. Lemire JM, Adams JS, Kermani-Arab V, Bakke AC, Sakai R, Jordan SC. 1,25-Dihydroxyvitamin D₃ suppresses human T helper/inducer lymphocyte activity in vitro. *J Immunol* 1985;134:3032-5.
114. Lemire JM, Adams JS, Sakai R, Jordan SC. 1 α ,25-dihydroxyvitamin D₃ suppresses proliferation and immunoglobulin production by normal human peripheral blood mononuclear cells. *J Clin Invest* 1984;74:657-61.
115. Mora JR, Iwata M, von Andrian UH. Vitamin effects on the immune system: Vitamins A and D take centre stage. *Nat Rev Immunol* 2008;8:685-98.
116. Cantorna MT. Mechanisms underlying the effect of vitamin D on the immune system. *Proc Nutr Soc* 2011;69:286-9.
117. Van Belle TL, Gysemans C, Mathieu C. Vitamin D in autoimmune, infectious and allergic diseases: A vital player? *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2011;25:617-32.
118. Palmer MT, Lee YK, Maynard CL, Oliver JR, Bikle DD, Jetten AM, et al. Lineage-specific effects of 1,25-dihydroxyvitamin D₃ on the development of effector CD4⁺ T cells. *J Biol Chem* 2011;286:997-1004.
119. Boonstra A, Barrat FJ, Crain C, Heath VL, Savelkoul HJF, Garra AO. 1 α ,25-dihydroxyvitamin D₃ has a direct effect on naive CD4⁺T cells to enhance the development of Th2 cells. *J Immunol* 2001;167:4974-80.
120. Haga HJ. Vitamin D in rheumatoid arthritis. *Expert Rev Clin Immunol* 2013;9:591-3.
121. Sakthiwarthy R, Raymond AA. The clinical significance of vitamin D in systemic lupus erythematosus: a systematic review. *PLoS One* 2013;8:e55275.
122. Mesliniene S, Ramrattan L, Giddings S, Sheikh-Ali M. Role of vitamin D in the onset, progression, and severity of multiple sclerosis. *Endocr Pract* 2013;19:129-36.
123. Kamangar F, Koo J, Heller M, Lee E, Bhutani T. Oral vitamin D, still a viable treatment option for psoriasis. *J Dermatolog Treat* 2013;24:261-7.
124. Iijima H, Shinzaki S, Takehara T. The importance of vitamins D and K for the bone health and immune function in inflammatory bowel disease. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2012;15:635-40.

Jódar Gimeno E

Jefe de Servicio de Endocrinología y Nutrición Clínica - Hospital Universitario Quirón - Madrid
Profesor de Medicina - Universidad Europea de Madrid

Recomendaciones sobre cómo administrar la vitamina D. Guías internacionales y nacionales

Correspondencia: Esteban Jódar Gimeno - c/Diego de Velázquez, 2 - 28223 Pozuelo de Alarcón - Madrid (España)
Correo electrónico: esteban.jodar@quiron.es

Introducción

El sistema hormonal D, a pesar de ser conocido desde hace más de un siglo, ha sido ignorado hasta hace relativamente pocos años. Prueba de ello es su aún errónea denominación como "vitamina D". Desde finales de los años 90 y con el cambio de siglo, el interés y los potenciales efectos benéficos de su suplementación y/o reemplazo han crecido enormemente, pasándose de recomendar unas dosis que empíricamente evitaban el raquitismo infantil, a llegar a recomendar megadosis.

El mejor conocimiento de sus efectos beneficiosos y de sus potenciales riesgos llevó a recomendar ingestiones limitadas por el *Institute of Medicine* en 2010 claramente inferiores a las recomendadas por otras sociedades científicas. Desde entonces persiste la controversia sin una respuesta clara que intentaremos resumir en este artículo.

Declaración española sobre la vitamina D en el manejo de la osteoporosis de 9 de marzo de 2006

El interés sobre los efectos de la vitamina D y la situación de déficit en amplios sectores de la población, tanto osteoporótica como aparentemente sana, comienza en nuestro país con una declaración genérica por parte de varias sociedades científicas implicadas en el manejo de la osteoporosis, consensuada en 2006 y publicada en 2007¹. En ésta se proponen medidas para conocer su impacto y corregir sus déficits.

Documento de posición de la IOF (*International Osteoporosis Foundation*) sobre recomendaciones de vitamina D en adultos mayores

En un documento publicado en 2010, la IOF (*International Osteoporosis Foundation*) recomienda niveles superiores a 30 ng/ml (75 nmol/L) de 25(OH) vitamina D, requiriéndose para alcanzar dicho umbral suplementaciones de entre 800 y 1.000 UI/día (20-25 µg/día) en la mayoría de la población, aunque se contempla que la suplementación con vitamina D podría alcanzar las 2.000 UI/día en determinados individuos; entre otros, obesos, osteoporóticos, con exposición solar limitada (por ejemplo, institucionalizados), con problemas de absorción, etc.²

Documento de posición sobre las necesidades y niveles óptimos de vitamina D

Varios años después de la declaración previa, y esta vez liderado por la Sociedad Española de Investigación Ósea y del Metabolismo Mineral (SEIOMM) e incluyendo representantes de hasta otras 11 sociedades científicas implicadas en el manejo de esta situación (Asociación Española para el Estudio de la Menopausia; Fundación Hispana de Osteoporosis y Enfermedades Metabólicas Oseas, Sociedad Española de Cirugía Ortopédica y Traumatología, Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición, Sociedad Española de Fracturas Osteoporóticas, Sociedad Española de Geriátrica y Gerontología, Sociedad Española de Médicos de Atención Primaria, Sociedad Española de Medicina Familiar y Comunitaria, Sociedad

Española de Medicina Interna, Sociedad Española de Reumatología, Sociedad Española de Rehabilitación y Medicina Física y la Sociedad Iberoamericana de Osteoporosis y Metabolismo Mineral) se elaboró un documento en el que se recomendaban concentraciones óptimas de 25OH vitamina D entre 30 y 75 ng/ml, y se consideraban como claramente patológicos niveles inferiores a 20 ng/ml. Se reconocía la existencia de niveles insuficientes en amplios sectores de la población (del 30% en jóvenes al 87% en ancianos institucionalizados) ante la ausencia de suplementación en alimentos de consumo común y la limitada exposición solar. En dicho documento se recomendaban suplementos de vitamina D₂ o D₃ de 800-1.000 UI/día para ancianos y personas con osteoporosis (600-800 UI/día para mujeres post-menopáusicas)³.

Recomendaciones del *Institute of Medicine (IOM)*

En medio de un creciente interés por los efectos beneficiosos de la hormona D en la salud ósea, muscular e incluso extra-esquelética que estaban llevando a proponer dosis progresivamente mayores de suplementos dietéticos –hasta alcanzar una ingestión de 2.000 UI o más al día–, el organismo encargado de sentar las ingestiones dietéticas de referencia en los Estados Unidos, el *Institute of Medicine (IOM)*, publicó unas recomendaciones claramente restrictivas que enfriaron la euforia general sobre la vitamina D. Se basan en los requerimientos promedios estimados (*EAR*; *Estimated Average Requirements*) para conseguir una concentración de 25OH vitamina D de 16 ng/ml, que bastaría para las necesidades del 50% de la población, y los márgenes de ingestión dietética recomendada (*Recommended Dietary Allowances, RDA*) para alcanzar 20 ng/ml de 25OH vitamina D, que bastaría para cubrir las necesidades del 97,5% de la población americana aparentemente sana^{4,6}. Sus márgenes de ingestión dietética recomendada (*Recommended Dietary Allowances, RDA*) para alcanzar tales cifras fueron sólo de 600 UI/día para la mayoría de la población americana, llegando a 800 UI/día sólo para mayores de 70 años, si bien se reconoce que las ingestiones máximas tolerables se sitúan en las 4.000 UI/día. Estas recomendaciones se basan en la ausencia de pruebas de beneficios de concentraciones de 25OH vitamina D sérica superiores a 20 ng/ml y por los potenciales riesgos –nefrolitiasis y daños tisulares– que acaban con la teoría “más es mejor” imperante hasta aquel momento⁴.

En cuanto a las ingestiones diarias necesarias para alcanzar esos niveles adecuados en sangre, el *IOM* señala una curva dosis respuesta entre ingestión y valores plasmáticos asociados que se resume en la siguiente fórmula^{4,7,8}:

$$25\text{OH vitamina D en sangre (nmol/l)} = 9,9 \times \ln(\text{ingestión total de vitamina D (IU/día)})$$

$$25\text{OH vitamina D en sangre (ng/ml)} = 24,75 \times \ln(\text{ingestión total de vitamina D (IU/día)})$$

Por lo que unas 100 UI/día de vitamina D₂ (ergosterol) o D₃ (colecalfiferol) subiría la concentración de 25OH vitamina D aproximadamente 3,25 ng/ml y unas 800 UI/día de vitamina D₂ o D₃ subiría unos 26 ng/ml las concentraciones de 25OH vitamina D.

Recomendaciones y guía de práctica clínica de la *Endocrine Society* norteamericana

Sólo unas pocas semanas antes del informe de la *IOM* para personas aparentemente sanas, la Sociedad Norteamericana de Endocrinología (*Endocrine Society*) liberaba una guía de práctica clínica mucho más intervencionista y más favorable a la suplementación en busca de beneficios esqueléticos⁹. Recomiendan suplementos de vitamina D₂ (ergosterol) o D₃ (colecalfiferol) –tras medida de 25OH vitamina D con un test fiable– en todos los sujetos deficientes. Para adultos de más de 18 años se recomienda una ingestión de al menos 600 UI/día de vitamina D₂ o D₃ para maximizar la función ósea y muscular. No obstante, se consideran niveles óptimos de 25OH vitamina D aquéllos superiores a 30 ng/ml, para lo que podrían ser necesarios ingestiones de al menos 1.500-2.000 UI/día de vitamina D¹⁰. A partir de los 70 años, la *Endocrine Society* recomienda al menos 800 UI/día, reconociendo que para alcanzar su objetivo de 25OH vitamina D superior a 30 ng/ml pueden precisarse 1.500 a 2.000 UI/día de vitamina D₂ o D₃. En poblaciones especiales como obesos, uso de anti-comiciales, glucocorticoides, antifúngicos o anti-virales para el VIH, pueden ser precisas dosis de 2 a 3 veces superiores.

La citada guía⁹ recomienda como terapia para parientes deficientes en vitamina D las siguientes dosis:

- Bebés y niños de hasta 1 año deficientes en vitamina D: 2.000 UI/día de vitamina D₂ o D₃ o 50.000 UI de vitamina D₂ o D₃ semanales durante 6 semanas para alcanzar las cifras objetivo de 25OH vitamina D seguidas por dosis de mantenimiento de 400-1.000 UI/día.

- Para chicos entre 1 a 18 años deficientes en vitamina D: 2.000 UI/día de vitamina D₂ o D₃ o 50.000 UI de vitamina D₂ o D₃ semanales durante 6 semanas para alcanzar las cifras objetivo de 25OH vitamina D seguidas por dosis de mantenimiento de 600-1.000 UI/día.

- Para adultos deficientes en vitamina D: 50.000 UI de vitamina D₂ o D₃ semanales durante 8 semanas para alcanzar las cifras objetivo de 25OH vitamina D seguidas por dosis de mantenimiento de 1.500-2.000 UI/día.

- Para obesos, pacientes con malabsorción y pacientes tratados con fármacos que afectan el metabolismo de vitamina D: 6.000 a 10.000 UI/día de vitamina D₂ o D₃ para alcanzar las cifras objetivo de 25OH vitamina D seguidas por dosis de mantenimiento de 3.000-6.000 UI/día.

- La dosis máxima tolerable de mantenimiento de vitamina D₂ o D₃ –que no debería superarse sin supervisión médica– sería 1.000 UI/día para bebés hasta los 6 meses, 1.500 UI/día para niños de 6 a 12 meses, al menos 2.500 UI/día para niños de entre 1 a 3 años, 3.000 UI/día para niños de 4 a 8 años y 4.000 UI/día para mayores de 8 años. No obstante, la propia guía reconoce que pueden ser precisas dosis de 2.000 UI/día en niños hasta un año, 4.000 UI/día para niños entre 1 y 18 años y hasta 10.000 UI/día en mayores de 18 años para corregir la deficiencia de vitamina D.

Estas recomendaciones se basan en la asunción de que la relación entre la dosis recibida de vitamina D₂ y/o D₃ y la respuesta de 25OH vitamina D sérica se ajusta a una recta de regresión con una relación constante en la que por cada 100 UI/día de vitamina D ingerida, 25OH vitamina D aumenta 1 ng/ml (2,5 nmol/l)^{9,11}.

La controversia entre las recomendaciones de la *Endocrine Society* y del *Institute of Medicine*

En los meses siguientes a la aparición de las recomendaciones del *IOM* y la *Endocrine Society* se inició una polémica que aun se mantiene y que se centra en los valores de 25OH vitamina D recomendados como diana y en el reconocimiento o no de la existencia de beneficios extra-esqueléticos de ingestiones más elevadas de vitamina D^{5,11,12}.

La diferencia fundamental entre ambas asociaciones se refiere a la población para la que se hacen las recomendaciones, que para el *Institute of Medicine* son personas aparentemente sanas sin patologías o déficits conocidos en los que no abundan las pruebas de beneficios, especialmente extra-esqueléticos, de ingestas elevadas de vitamina D, mientras que la Guía de Práctica Clínica de la *Endocrine Society* se enfocan a pacientes con osteoporosis y otras condiciones de riesgo de déficit de vitamina D por lo que parece razonable que los objetivos y dosis sean más elevados. La *Endocrine Society*, además, interpreta de forma más favorable las evidencias sobre los beneficios óseos, musculares y extra-esqueléticos, aunque reconoce que las pruebas sobre estos últimos no bastan para recomendar suplementos de vitamina D en la prevención o tratamiento de condiciones tales como la hipertensión arterial, la diabetes, diferentes cánceres o múltiples enfermedades autoinmunes.

Recomendaciones posteriores a la controversia *Institute of Medicine-Endocrine Society*

En 2012, muchos de los firmantes de la guía de práctica clínica de la *Endocrine Society* publican una nueva revisión de sus recomendaciones¹³ en la que se discute el mejor parámetro para definir la concentración óptima de 25OH vitamina D –probablemente mejor las concentraciones en poblaciones que mantienen hábitos de vida ancestrales como los aborígenes o los masai, el menor volumen de osteoide que los valores de PTH muy dependientes de edad, sexo y función renal entre otros–, los beneficios esqueléticos, musculares y para la salud general de concentraciones de 25OH vitamina D superiores a 30 ng/ml y se señalan las diferencias entre recomendaciones para población general sana y para pacientes osteoporóticos.

Posteriormente al cruce de artículos mencionado, se produjo la recomendación relativa al uso de calcio y vitamina D del *U.S. Preventive Services Task Force (USPSTF)*¹⁴. El *USPSTF* es el organismo norteamericano encargado de hacer recomendaciones sobre la eficacia de servicios preventivos específicos para pacientes sin signos o síntomas de dichas patologías. Sus recomendaciones, basadas en la revisión

sistemática de las publicaciones disponibles y su meta-análisis para personas sin osteoporosis ni déficit de vitamina D conocido, son:

- No hay pruebas de la eficacia de los suplementos de calcio y vitamina D para prevenir fracturas.
- Tampoco las hay para recomendar dosis mayores de 400 UI/día de vitamina D₂ o D₃ junto a más de un gramo de calcio en la prevención primaria de fracturas, salvo en ancianos ingresados en residencias de pacientes crónicos.

Reglas para el cálculo de la dosis de reemplazo de vitamina D

Como ya se ha comentado, el *IOM* y la *Endocrine Society* basan sus recomendaciones de reemplazo de vitamina D en distintas asunciones entre la relación existente entre la dosis de vitamina D recibida y la respuesta de 25OH vitamina D sérica (ver antes). En un estudio con ingestiones bajas de vitamina D (800 UI/día) administradas a ancianos institucionalizados durante 16 meses con hipovitaminosis D severa, la curva dosis respuesta hallada fue de 3,6 ng/ml por cada 100 UI/día, casi 4 veces superior a la predicha por la *Endocrine Society*. Usando la ecuación de regresión del *IOM*, el valor predicho fue de 26 ng/ml para la ingesta de 800 UI/día, similar al observado de 31,9 ng/ml y claramente superior al predicho por la regla de la *Endocrine Society* (un aumento de 8 ng/ml)^{7,8}.

A raíz de esta observación y con el objetivo de confirmar la adecuación de las reglas de la relación de dosis-respuesta de ambas asociaciones, se ha estudiado los 41 trabajos disponibles en los que las dosis diarias administradas eran inferiores a 2.000 UI/día, con duración mayor de 3 meses y con medidas basales y finales de 25OH vitamina D. Los cambios en ésta se compararon con los predichos por las fórmulas de la *IOM*, de la *Endocrine Society* (ver antes), así como la ecuación de regresión del *Vitamin D Supplementation in Older Subjects (ViDOS)* ($25\text{OHD (nmol/l)} = 54,5 + 24,6 \times \text{dosis}/1.000 - 2,5 \times \text{dosis}^2/1.000^2$)¹⁵. La constante de la relación observada fue 2,12 (1,76-2,48) ng/ml (5,3 nmol/l) por cada 100 UI/día de ingestión. Esto es, en promedio el doble de la predicha por la regla de la *Endocrine Society*. Las diferencias en porcentaje entre el valor esperado y el observado fueron: *IOM* - 7%; *ViDOS* + 2 y *ES* - 21%, por lo que los autores proponen que la regla de la *Endocrine Society* debería doblarse (un aumento de 2 ng/ml por cada 100 UI/día)¹⁶.

En cualquier caso, la mayoría de recomendaciones de reemplazo de vitamina D hacen mención al uso de dosis diarias, semanales o mensuales puesto que recientes evidencias han demostrado que la administración de megadosis anuales de vitamina D (500.000 UI/anales de colecalciferol) se asoció a un aumento del riesgo de caídas del 15% y de fracturas del 26% en mujeres de más de 70 años¹⁷. Datos similares se han publicado en varones ancianos aparentemente sanos¹⁸.

La mayoría de los datos disponibles y las recomendaciones de las sociedades científicas se basan en la administración de suplementos orales de vitamina D₃ (colecalciferol) o D₂ (ergocalciferol). No obstante, las formulaciones disponibles en cada

país son diferentes. Un estudio en población general ha evaluado la eficacia y seguridad de la administración de 50.000 UI/mensuales de vitamina D₃; en el conjunto de pacientes, la inmensa mayoría alcanzaron concentraciones superiores a 20 ng/ml y más de ¾ valores entre 20-50 ng/ml. En este estudio no se identificaron efectos adversos significativos¹⁹. Por otra parte, en sujetos sanos se ha comprobado que calcifediol es entre 4 y 5 veces más efectivo que vitamina D₃ para aumentar las concentraciones séricas de 25OH vitamina D²⁰, por lo que en caso de seleccionar calcifediol deben darse dosis entre 4 y 5 veces más bajas. Debe recordarse de que para obtener los beneficios para la salud de los suplementos de vitamina D está indicado mantener el tratamiento con vitamina D₂, D₃ o calcifediol mientras persistan los factores predisponentes al desarrollo de este déficit, lo que en la mayoría de los casos supondrá un tratamiento indefinido.

Por otra parte, si se está tratando la deficiencia de vitamina D, debemos conocer la respuesta al tratamiento, con vistas al cambio de régimen o a su intensificación. Es necesario tener en cuenta la variabilidad estacional y el uso de fármacos que pueden alterar la tasa de respuesta (como corticoides o inductores hepáticos). El control anual está indicado para ajustar la pauta de tratamiento. También recientemente se ha comunicado la posibilidad de un mayor riesgo de litiasis y de hipercalemia mayor del esperado²¹.

En resumen, aunque existe un acuerdo general en cuanto a la prevalencia elevada del déficit de vitamina D, especialmente en algunas poblaciones como los osteoporóticos y ancianos, hay diferencias amplias en cuanto a las dosis recomendadas de reemplazo y a su suplementación. Como norma general razonable, 800-1.000 UI/día de ergocalciferol o colecalciferol diarias o sus equivalentes semanales o mensuales pueden recomendarse. Calcifediol a dosis 4-5 veces inferiores también es una aproximación razonable. Teniendo en cuenta que hay una correlación entre el número de UIs administradas y el nivel sérico de 25OH vitamina D alcanzado, la dosis más alta de ese rango (1.000 UI/día) podría aumentar la probabilidad de que los individuos alcanzaran valores superiores a 30 ng/ml. Además, se podría considerar administrar a determinados individuos y/o en determinadas circunstancias dosis de suplementación de hasta 2.000 UI/día.

Bibliografía

1. Quesada JM, Jodar E, Sánchez C, Pérez-López F, Díaz-Curiel M, Herrera A, et al. Declaración española sobre la Vitamina D en el manejo de la osteoporosis. *Endocrinol Nutr* 2007;54:402-3.
2. Dawson-Hughes B, Mithal A, Bonjour JP, Boonen S, Burckhardt P, Fuleihan EH, et al. IOF position statement: vitamin D recommendations for older adults. IOF position statement: vitamin D recommendations for older adults. *Osteoporos Int* 2010 Jul;21:1151-4.
3. Gómez de Tejada Romero MJ, Sosa Henríquez M, Del Pino Montes J, Jodar Gimeno E, Quesada Gómez JM, Cancelo Hidalgo MJ, et al. Sociedad Española de Investigación Ósea y del Metabolismo Mineral (SEIOMM) y Sociedades afines. Documento de posición sobre las necesidades y niveles óptimos de vitamina D. *Rev Osteoporos Metab Miner* 2011;3:53-64.
4. Committee to Review Dietary Reference Intakes for Vitamin D and Calcium & Institute of Medicine. *Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D*. The National Academies Press, 2011.
5. Aloia JF. The 2011 report on dietary reference intake for vitamin D: where do we go from here? *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96:2987-96.
6. Taylor CL, Carriquiry AL, Bailey RL, Sempos CT, Yetley EA. Appropriateness of the probability approach with a nutrient status biomarker to assess population inadequacy: a study using vitamin D. *Am J Clin Nutr* 2013;97:72-8.
7. McKenna MJ, Freaney R, Meade A, Muldowney FP. Hypovitaminosis D and elevated serum alkaline phosphatase in elderly Irish people. *Am J Clin Nutr* 1985;41:101-9.
8. McKenna MJ, Freaney R, Meade A, Muldowney FP. Prevention of hypovitaminosis D in the elderly. *Calcif Tissue Int* 1985;37:112-6.
9. Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, Gordon CM, Hanley DA, Heaney RP, et al. Endocrine Society. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96:1911-30.
10. Swiglo BA, Murad MH, Schünemann HJ, Kunz R, Vigersky RA, Guyatt GH, et al. A case for clarity, consistency, and helpfulness: state-of-the-art clinical practice guidelines in endocrinology using the grading of recommendations, assessment, development, and evaluation system. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93:666-73.
11. Heaney RP, Holick MF. Why the IOM recommendations for vitamin D are deficient. *J Bone Miner Res* 2011;26:455-7.
12. Rosen CJ, Abrams SA, Aloia JFG, Brannon PM, Clinton SK, Durazo-Arvizu RA, et al. IOM Committee Members Respond to Endocrine Society Vitamin D Guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97:1146-52.
13. Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, Gordon CM, Hanley DA, Heaney RP, et al. Guidelines for preventing and treating vitamin D deficiency and insufficiency revisited. *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97:1153-8.
14. Moyer VA, on behalf of the U.S. Preventive Services Task Force Vitamin D and Calcium Supplementation to Prevent Fractures in Adults: U.S. Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *Ann Intern Med* 2013;158:691-6.
15. Gallagher JC, Sai A, Templin TII, Smith L. Dose response to vitamin D supplementation in postmenopausal women: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2012;156:425-37.
16. McKenna MJ, Murray BF. Vitamin D dose response is underestimated by Endocrine Society's Clinical Practice Guideline. *Endocr Connect* 2013;2:87-95.
17. Sanders KM, Stuart AL, Williamson EJ, Simpson JA, Kotowicz MA, Young D, et al. Annual high-dose oral vitamin D and falls and fractures in older women: a randomized controlled trial. *JAMA* 2010;303:1815-22.
18. Bleicher K, Seibel M, Cumming R, Naganathan V. [Abstract] Older Men With Either High or Low Serum 25-hydroxy Vitamin D levels have Significantly Increased Fracture Risk: Results From the Prospective CHAMP Study Congress of the American Society of Bone and Mineral Research, 2012.
19. Binkley N, Gemar D, Engelke J, Gangnon R, Ramamurthy R, Krueger D, et al. Evaluation of ergocalciferol or cholecalciferol dosing, 1,600 IU daily or 50,000 IU monthly in older adults. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96:981-8.
20. Cashman KD, Seamans KM, Lucey AJ, Stöcklin E, Weber P, Kiely M, et al. Relative effectiveness of oral 25-hydroxyvitamin D₃ and vitamin D₃ in raising wintertime serum 25-hydroxyvitamin D in older adults. *Am J Clin Nutr* 2012;95:1350-6.
21. Gallagher JC, Peacock M, Yalamanchili V, Smith LM. Effects of vitamin D supplementation in older African American women. *J Clin Endocrinol Metab* 2013;98:1137-46.

Sosa Henríquez M^{1,2}, Saavedra Santana P³, Díaz Curiel M⁴

1 Universidad de Las Palmas de Gran Canaria - Grupo de Investigación en Osteoporosis y Metabolismo Mineral

2 Servicio Canario de la Salud - Hospital Universitario Insular - Unidad Metabólica Ósea - Las Palmas de Gran Canaria

3 Universidad de Las Palmas de Gran Canaria - Departamento de Matemáticas - Las Palmas de Gran Canaria

4 Fundación Jiménez Díaz - Hospital Nuestra Señora de la Concepción - Unidad Metabólica - Madrid

¿Cuál es la percepción que tienen sobre la vitamina D los médicos españoles?

Correspondencia: Manuel Sosa Henríquez - c/Espronceda, 2 - 35005 Las Palmas de Gran Canaria (España)
Correo electrónico: msosa@ono.com

Introducción

En los últimos años se ha producido un notable avance en el conocimiento de prácticamente todos los campos relacionados con la vitamina D, que dejó de ser considerada una vitamina para ser reconocida como una hormona esteroidea¹⁻⁴.

Aunque a la vitamina D se le relaciona clásicamente con el metabolismo mineral óseo, cada vez se conocen mejor sus efectos en prácticamente todo el organismo, las denominadas “acciones extraóseas” de la vitamina D^{2,3,5-8}, las cuales han sido revisadas en otro artículo de esta monografía⁹.

En la literatura consultada hemos encontrado escasas referencias acerca de la opinión de los médicos españoles sobre diversos aspectos de la vitamina D, como, por ejemplo, los efectos extraóseos, la percepción que tienen sobre la insuficiencia de vitamina D en la población española en general o en sus pacientes, los niveles deseables en su opinión y, por último, las dosis que recomiendan administrar de vitamina D. En el presente estudio quisimos hacer una primera aproximación a estos datos que nos permitiera conocer la apreciación de los médicos españoles sobre la vitamina D.

Material y método

Para la realización de este estudio obtuvimos los datos de la población total de médicos especialistas de Atención Primaria, Reumatología, Traumatología, Medicina Interna, Rehabilitación y Endocrinología de España, clasificados por sus respectivas autonomías. Posteriormente fueron agrupados en especialistas de Atención Primaria y otros especialistas (el resto).

El tamaño muestral en cada grupo de estudio (Atención Primaria y resto de especialidades) fue determinado en orden a estimar cualquier proporción con una cota de error del 5%. Para tal fin se requería realizar 381 encuestas en cada uno de los grupos.

A los participantes se les invitó a entrar en una página Web donde se alojaba un cuestionario diseñado para el estudio y donde debían introducir directamente los datos. Cada médico solo podía acceder a un cuestionario, y por medio de una clave que se les facilitaba previamente. El cuestionario se completaba en aproximadamente 2 minutos y los datos fueron exportados a una hoja Excel para finalmente ser importados al programa SPSS®, donde se efectuaron los cálculos estadísticos.

Análisis estadístico. En todos los grupos considerados, las variables se resumieron en porcentajes, los cuales se compararon utilizando el test de la χ^2 . Un test de hipótesis se consideró estadísticamente significativo cuando el correspondiente valor p fue inferior a 0,05. Aquellas variables que mostraron asociación significativa con la especialidad (Atención Primaria/otras) fueron introducidas en un análisis multidimensional de correspondencias. A partir de la distancia χ^2 entre las categorías de la tabla de Burt se generó un conjunto de puntos en un espacio de dimensión $p - 1$. Se extrajeron entonces las dos primeras componentes principales y se evaluaron los porcentajes de variabilidad explicada por cada una de las componentes. Los datos fueron analizados con el paquete estadístico R.

Figura 1. Porcentaje de médicos que opinan sobre cuáles son los niveles ideales de vitamina D (medida como 25-hidroxicolecalciferol -25HCC-)

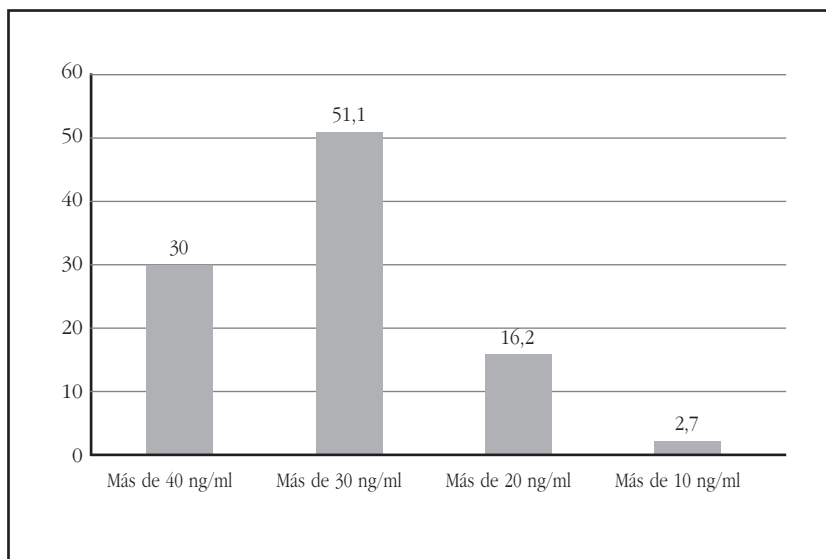
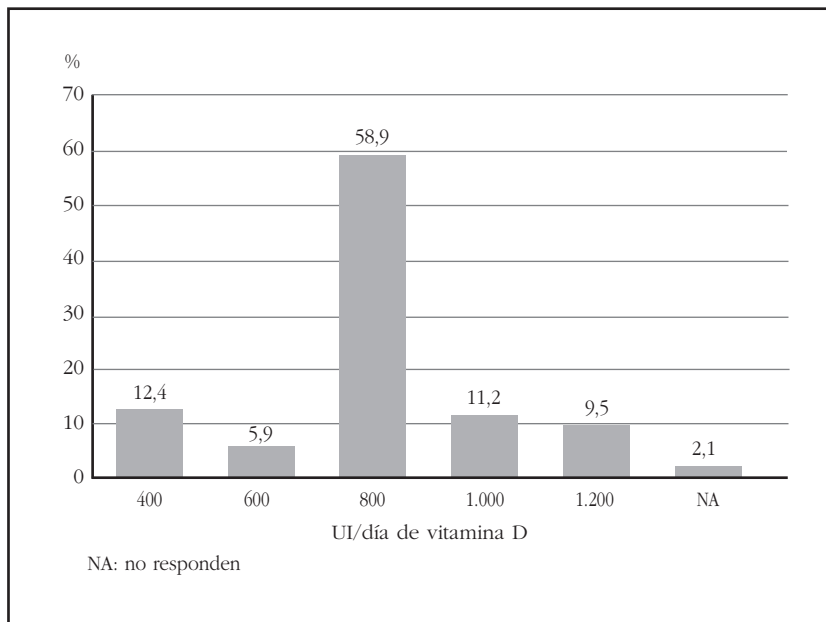


Figura 2. Dosis ideales de vitamina D a administrar diariamente a los pacientes, según la opinión de los médicos españoles



Además de clasificar a los participantes en función de su especialidad en 2 grupos (Atención Primaria *vs.* otras especialidades), se atendió en un segundo momento al género, viendo así las opiniones de los hombres frente a las de las mujeres.

Resultados

1. Descripción de los participantes en el estudio

Respondieron la encuesta un total de 777 médicos de toda España, 419 varones (53,9%) y 358 mujeres (46,1%). La edad media global fue de 46,6±8,9 años, siendo la de los varones mayor que la de las mujeres (49,1±8,7 años *vs.* 43,7±8,3 años, p<0,001).

Aproximadamente la mitad de los médicos, 377 (48,5%), trabajaban en Atención Primaria. Del resto, 400 (51,1%), que eran de especialidades hospitalarias, las más frecuentes fueron Reumatología (15,3%), Traumatología (11,3%) y Rehabilitación (9,5%).

Participaron médicos de las 17 Comunidades Autónomas. Andalucía, con 98 médicos (12,6%) fue la Comunidad Autónoma con mayor tasa de participación, seguida de Cataluña con 82 médicos (10,6%). Cantabria, con 19 médicos, fue la Comunidad Autónoma que aportó el menor número de encuestas.

En la figura 1 se recogen los resultados obtenidos al preguntarles sobre cuáles consideraban los niveles ideales de vitamina D, medida por su metabolito de reserva, la 25-hidroxivitamina D (25-HCC). Como puede observarse, más del 80% de los encuestados (81,1%) opinó que los pacientes deben tener un valor de 25-HCC superior a 30 ng/mL. Tan sólo un 2,7% opinó que este valor debe ser superior a 10 ng/mL.

2. Resultados expresados en función del género de los participantes

En la tabla 1 se recoge las opiniones de los médicos españoles sobre distintos aspectos de la vitamina D, expresadas globalmente por una parte y en función de su género por otra. Tan sólo un 36% opina que la población española en general

tienen unos niveles adecuados de vitamina D, y no alcanza el 30% (28,8%) los que creen que los pacientes de su consulta tienen niveles adecuados de vitamina D. No existen diferencias estadísticamente significativas en estas opiniones en función del género de los médicos.

A la pregunta sobre dónde creían que la vitamina D ejerce su efecto beneficioso, casi el 80% de los médicos (79,8%) opinaba que este efecto se producía tanto a nivel óseo, como músculo-esquelético e inmunológico. Además el 72,1% de los médicos encuestados opinaba que existía una relación entre los niveles de vitamina D y las caídas. Nuevamente, no observamos diferencias esta-

Tabla 1. Opinión de los médicos españoles (en porcentaje) sobre los niveles de vitamina D según género

		Total N=777	Varones N=419	Mujeres N=358	P
Niveles de vitamina D adecuados en	Población española	36,9	38,4	35,2	0,353
	Consulta propia	28,8	31,3	26,0	0,105
Lugar en el que la vitamina D es beneficiosa	Óseo (1)	3,6	3,6	3,6	0,876
	Musculoesquelético (2)	0,8	0,7	0,8	
	Inmunológico	0,1	0	0,3	
	Todos los anteriores	79,8	80,0	79,6	
	Sólo 1 y 2	15,7	15,8	15,6	
Existe asociación entre la vitamina D y las caídas	Sí	72,1	69,0	75,7	0,100
	No	15,7	17,9	13,1	
	No tengo opinión	12,2	13,1	11,2	
Fuente de obtención de la vitamina D	Sol	4,0	3,6	4,5	0,787
	Dieta	3,6	3,3	3,9	
	Fármaco	5,3	5,5	5,0	
	Todos los anteriores	86,4	87,1	85,5	
	Ninguno de los anteriores	0,8	0,5	1,1	
¿Debe administrarse vitamina D a los ancianos?	Sí	87,5	89,5	85,2	0,157
	No	7,2	6,4	8,1	
	No tengo opinión	5,3	4,1	6,7	
¿Está fundamentada la importancia atribuida a la vitamina D?	Correcto	81,1	81,9	80,2	0,528
	Correcto pero desproporcionado	11,7	12,1	11,2	
	Es una falacia de la industria farmacéutica	0,6	0,5	0,8	
	No tienen opinión	6,6	5,5	7,8	

dísticamente significativas en estas opiniones en función del género de los médicos.

Con respecto a la forma de obtener vitamina D, la mayoría de los médicos españoles (86,5%), opina que deben utilizarse todas las formas disponibles, que incluye exposición al sol, tomarla con la dieta o como fármaco.

En este sentido y en el caso concreto de los ancianos, la mayor parte de los médicos, el 87,5%, es partidaria de administrar un suplemento de vitamina D a este colectivo de pacientes.

Con respecto a si el interés actualmente existente sobre la vitamina D es correcto, desproporcionado o una falacia de la industria farmacéutica, el 81,1% de los encuestados piensa que el interés es correcto, y tan sólo un 0,6% piensa que es una falacia de la industria. Sobre esta pregunta no opinó el 6,6% del total de médicos.

Finalmente, en cuanto a la dosis de vitamina D que se debe suministrar, se observó que, aún existiendo una amplia variedad de opiniones, más del 80% de los médicos opinó que es necesario administrar diariamente 800 ó más UI/día de vitamina D (figura 2).

3. Resultados expresados en función de la especialidad de los médicos

En la tabla 2 se recogen las opiniones de los médi-

cos españoles sobre las mismas preguntas anteriores, pero clasificadas en función de su especialidad, agrupando por una parte a los médicos de Atención Primaria y por la otra a otras especialidades (Traumatología, Medicina Interna, Rehabilitación, Reumatología, Endocrinología y Ginecología).

En esta ocasión, existen diferencias estadísticamente significativas en la percepción que tienen los médicos de Atención Primaria con respecto a los otros especialistas, ya que el 40,8% creen que la población en general tiene niveles adecuados de vitamina D, frente al 33,2% de los demás especialidades ($p=0,028$). En lo concerniente a los niveles de vitamina D entre los pacientes de su consulta, el 34,7% de los médicos de Atención Primaria opinaron que sus pacientes tienen niveles adecuados, frente al 23,2% de los demás especialistas ($p=0,001$).

Al preguntarles sobre dónde creían que la vitamina D ejercía su efecto beneficioso, sobre si existe una asociación entre la vitamina D y las caídas y finalmente sobre cuál debería ser la fuente de obtención de la vitamina D, las respuestas no mostraron diferencias estadísticamente significativas entre los especialistas de Atención Primaria y los restantes especialistas.

Tabla 2. Opinión de los médicos españoles (en porcentaje) sobre los niveles de vitamina D según especialidad

		Especialidad		P
		Atención Primaria N=377	Otras N=400	
Niveles de vitamina D adecuados en	Población española	40,8	33,2	0,028
	Consulta propia	34,7	23,2	<0,001
Lugar en el que la vitamina D es beneficiosa	Óseo (1)	3,2	4,0	0,567
	Músculo-esquelético (2)	1,1	0,5	
	Inmunológico	0	0,2	
	Todos los anteriores	78,8	80,8	
	Sólo 1 y 2	17,0	14,5	
Existe asociación entre la vitamina D y las caídas	Sí	72,1	72,0	0,864
	No	16,2	15,2	
	No tengo opinión	11,7	12,8	
Fuente de obtención de la vitamina D	Sol	4,5	3,5	0,753
	Dieta	3,7	3,5	
	Fármaco	4,5	6,0	
	Todos los anteriores	86,7	86,0	
	Ninguno de los anteriores	0,2	1,0	
¿Debe administrarse vitamina D a los ancianos?	Sí	84,9	90,0	0,004
	No	10,3	4,2	
	No tengo opinión	4,8	5,8	
¿Está fundamentada la importancia atribuida a la vitamina D?	Correcto	76,9	85,0	0,018
	Correcto pero desproporcionado	14,9	8,8	
	Es una falacia de la industria farmacéutica	1,1	0,2	
	No tienen opinión	7,2	6,0	

Sin embargo, sí obtuvimos diferencias significativas respecto a su opinión sobre si creían necesario administrar vitamina D a los ancianos, ya que el 84,9% de los médicos de Atención Primaria consideró que sí, frente al 90% de los de las otras especialidades ($p=0,004$).

En cuanto a cuáles serían las dosis ideales de vitamina D a administrar diariamente a los pacientes, en general no alcanza el 20% el porcentaje de médicos partidarios de utilizar dosis inferiores a 800 UI/día de vitamina D. En la figura 2 se observa que más del 80% de los encuestados creen que es necesario administrar al menos 800 UI/día o incluso más.

Finalmente, en la figura 3 se observa la variabilidad de datos con respecto a las opiniones acerca de la vitamina D en función de la especialidad de los médicos encuestados. Los dos ejes considerados explican la variabilidad de los datos en un 74,9%. La mayor importancia la tiene el eje horizontal, el cual explica el 59,5% de la variabilidad de los datos. El segundo eje explica el 15,4%.

En el análisis de correspondencias múltiples se introdujeron aquellas variables que mostraron aso-

ciación significativa con la especialidad (Atención Primaria/otras especialidades). Como puede verse, el perfil de los médicos de Atención Primaria difiere de los de otras especialidades en cuanto al abordaje del tratamiento con vitamina D. Los médicos especialistas hospitalarios tienen un convencimiento más firme en relación con la importancia de la vitamina D y su administración a los ancianos. Creen más que los niveles que se observan tanto en los pacientes de su consulta como en la población española son inadecuados. Hay asociación entre la opinión de que los niveles sean adecuados en la consulta con que lo sean en la población española. La importancia de que se administre la vitamina D a los ancianos también se asocia con el hecho de creer que es correcta la importancia que se le da.

Discusión

El interés por la vitamina D ha aumentado notablemente en los últimos años. Conocemos mejor su fisiología y fisiopatología, sobre todo la relacionada con los aspectos extraóseos de esta hormona¹⁰⁻¹⁷.

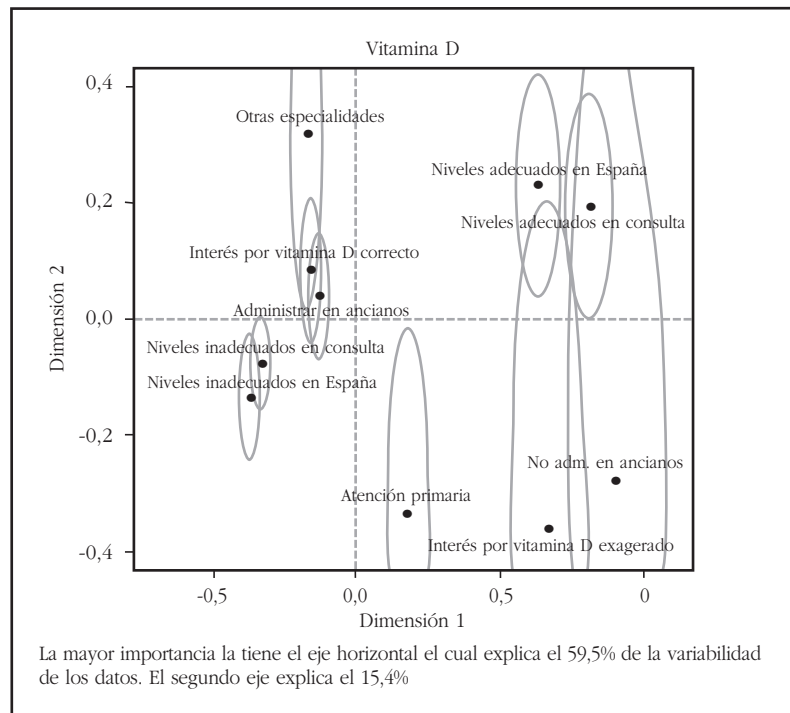
El metabolito que determina cuál es el estado de la reserva de vitamina D es el 25-hidroxicolecalciferol (25-HCC). Existe un acuerdo consensuado en recomendar unos niveles séricos de vitamina D superiores a 30 ng/mL de 25-HCC, pues de esta manera se evita el aumento de la PTH sérica y el desarrollo de un hiperparatiroidismo secundario¹⁸⁻²³. Cifras inferiores a 30 ng/mL son consideradas como insuficientes, mientras que se ha acordado establecer la deficiencia de vitamina D por debajo de 20 ng/mL de 25-HCC²². Los médicos encuestados conocen y coinciden con estas cifras, pues más del 80% de los encuestados (81,1%) opinó que los pacientes deben tener un valor de 25-HCC superior a 30 ng/mL, como se observa en la figura 1. Merece destacarse que hasta un 30% de los médicos opinó que los niveles óptimos son incluso superiores, más de 40 ng/mL, lo cual coincide con algunas consideraciones en este sentido, manifestadas por autores de reconocido prestigio, como los Prof. Heaney o Holick^{19,20,22}.

Cuando hemos comparado las opiniones de los médicos sobre varios tópicos acerca de la vitamina D, hemos observado que no existen diferencias en función del género de los médicos. No obtuvimos diferencias estadísticamente significativas en sus opiniones en ninguna de las preguntas del cuestionario. En líneas generales los médicos españoles opinan que tanto la población española en general como los pacientes de sus consultas son deficitarios en vitamina D. De hecho, creen que más del 63% de la población y más del 70% de los pacientes tienen niveles bajos de vitamina D. Esto es precisamente lo que se ha publicado en varias series realizadas en nuestro país, tanto en la población sana como en pacientes con diferentes patologías²⁴⁻²⁸.

Existe una opinión muy amplia acerca del efecto beneficioso de la vitamina D en el hueso, sistema musculoesquelético e inmunológico, con opiniones cercanas al 80% de los encuestados. De la misma manera, el 72,1% de los médicos creen que existe una asociación entre la vitamina D y las caídas, hecho que ha sido constatado en varios estudios y metaanálisis²⁹⁻³¹.

También la inmensa mayoría de los médicos (87,5%) piensan, independientemente de su género, que es necesario administrar vitamina D a los ancianos, y más del 80% de los médicos creen que la importancia que se atribuye en la actualidad a la vitamina D está justificada. En este sentido, es interesante destacar que algunos estudios han

Figura 3. Variabilidad de datos con respecto a las opiniones en función de la especialidad de los médicos encuestados



puesto de manifiesto que precisamente los pacientes españoles afectados de osteoporosis reciban poca cantidad de vitamina D. Así, en una encuesta telefónica se constató que los ancianos de más de 75 años tomaban diariamente una cantidad de 120 UI de vitamina D, cantidad claramente insuficiente para sus necesidades³². En otro estudio, efectuado en mujeres más jóvenes españolas, de 17 a 60 años, se comprobó que el 72,6% de las mismas no cubrían las ingestas recomendadas ni de calcio ni de vitamina D³³.

En otra parte de nuestro trabajo hemos comparado las opiniones de los médicos en función de que fueran especialistas de Atención Primaria o de otra especialidad distinta a ésta, pero relacionada con la osteoporosis. Hemos obtenido diferencias estadísticamente significativas en 3 preguntas. Así, un 40,8% de los médicos de Atención Primaria consideraron que la población española en general tiene niveles adecuados de vitamina D, mientras que el 33,2% de los médicos de las otras especialidades opinaron así ($p=0,028$). De la misma manera, el 34,7% de los médicos de Atención Primaria creían que los pacientes de sus consultas tienen niveles adecuados de vitamina D, opinando de esta manera el 23,2% de los de las otras especialidades ($p<0,001$). También existen diferencias estadísticamente significativas en la opinión que tienen sobre si es necesario o no administrar vitamina D a los ancianos, pues la proporción de médicos que creen que sí es necesaria es superior entre los otros especialistas que entre los especialistas de Atención Primaria (90% frente al 84,9%, $p=0,004$).

Las opiniones de los médicos españoles coinciden con las publicadas respecto a médicos de Nueva Zelanda. En una encuesta realizada en 1.089 médicos de Atención Primaria, llegaron prácticamente a las mismas conclusiones que nosotros³⁴.

En conclusión, los médicos españoles están muy sensibilizados sobre la vitamina D y su efecto beneficioso tanto para el hueso como para todo el organismo, y sus opiniones coinciden en líneas generales con los documentos de posición publicados al respecto.

Bibliografía

1. Norman AW. From vitamin D to hormone D: fundamentals of the vitamin D endocrine system essential for good health. *Am J Clin Nutr* 2008;88:491S-9S.
2. Montero-Odasso M, Duque G. Vitamin D in the aging musculoskeletal system: an authentic strength preserving hormone. *Mol Aspects Med* 2005;26:203-19.
3. Norman AW, Roth J, Orci L. The vitamin D endocrine system: steroid metabolism, hormone receptors, and biological response (calcium binding proteins). *Endocr Rev* 1982;3:331-66.
4. De Luca HF. Recent advances in our understanding of the vitamin D endocrine system. *J Lab Clin Med* 1976;87:7-26.
5. Briot K, Audran M, Cortet B, Fardellone P, Marcelli C, Orcel P, et al. Vitamin D: skeletal and extra skeletal effects; recommendations for good practice. *Presse Med* 2009;38:43-54.
6. Lichtenstein A, Ferreira-Junior M, Sales MM, Aguiar FB, Fonseca LA, Sumita NM, et al. Vitamin D: Non-skeletal actions and rational use. *Rev Assoc Med Bras* 2013.
7. Muszkat P, Camargo MB, Griz LH, Lazaretti-Castro M. Evidence-based non-skeletal actions of vitamin D. *Arq Bras Endocrinol Metabol* 2010;54:110-7.
8. Braidman IP, Anderson DC. Extra-endocrine functions of vitamin D. *Clin Endocrinol* 1985;23:445-60.
9. Gómez de Tejada Romero MJ. Acciones extraóseas de la Vitamina D. *Rev Osteoporos Metab Miner* 2014 6;(Supl1):S11-8.
10. Visweswaran RK, Lekha H. Extraskeletal effects and manifestations of Vitamin D deficiency. *Indian J Endocrinol Metab* 2013;17:602-10.
11. Wolden-Kirk H, Gysemans C, Verstuyf A, Mathieu C. Extraskeletal effects of vitamin D. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2012;41:571-94.
12. Holick MF. Vitamin D: extraskeletal health. *Rheum Dis Clin North Am* 2012;38:141-60.
13. Christakos S, DeLuca HF. Minireview: Vitamin D: is there a role in extraskeletal health? *Endocrinology* 2011;152:2930-6.
14. Bouvard B, Annweiler C, Salle A, Beauchet O, Chappard D, Audran M, et al. Extraskeletal effects of vitamin D: facts, uncertainties, and controversies. *Joint Bone Spine* 2011;78:10-6.
15. Holick MF. Vitamin D: extraskeletal health. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2010;39:381-400.
16. Barnard K, Colon-Emeric C. Extraskeletal effects of vitamin D in older adults: cardiovascular disease, mortality, mood, and cognition. *Am J Geriatr Pharmacother* 2010;8:4-33.
17. Khazai N, Judd SE, Tangpricha V. Calcium and vitamin D: skeletal and extraskeletal health. *Curr Rheumatol Rep* 2008;10:110-7.
18. Dawson-Hughes B, Mithal A, Bonjour JP, Boonen S, Burckhardt P, Fuleihan GE, et al. IOF position statement: vitamin D recommendations for older adults. *Osteoporos Int* 2010;21:1151-4.
19. Heaney RP. Optimal vitamin D status. *J Bone Miner Res* 2009;24:755.
20. Holick MF. Optimal vitamin D status for the prevention and treatment of osteoporosis. *Drugs Aging*. 2007;24:1017-29.
21. Vieth R. What is the optimal vitamin D status for health? *Prog Biophys Mol Biol* 2006;92:26-32.
22. 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.
23. Hernandez JL, Olmos JM, Pariente E, Nan D, Martinez J, Llorca J, et al. Influence of vitamin D status on vertebral fractures, bone mineral density, and bone turnover markers in normocalcemic postmenopausal women with high parathyroid hormone levels. *J Clin Endocrinol Metab* 2013;98:1711-7.
24. Gonzalez-Molero I, Morcillo S, Valdes S, Perez-Valero V, Botas P, Delgado E, et al. Vitamin D deficiency in Spain: a population-based cohort study. *Eur J Clin Nutr* 2011;65:321-8.
25. Lopez-Robles C, Rios-Fernandez R, Callejas-Rubio JL, Ortego-Centeno N. Vitamin D deficiency in a cohort of patients with systemic lupus erythematosus from the South of Spain. *Lupus* 2011;20:330-1.
26. Portela ML, Monico A, Barahona A, Dupraz H, Sol Gonzales-Chaves MM, Zeni SN. Comparative 25-OH-vitamin D level in institutionalized women older than 65 years from two cities in Spain and Argentina having a similar solar radiation index. *Nutrition* 2010;26:283-9.
27. Aguado P, del Campo MT, Garces MV, Gonzalez-Casaus ML, Bernad M, Gijon-Banos 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.
28. Quesada JM, Jans I, Benito P, Jimenez JA, Bouillon R. Vitamin D status of elderly people in Spain. *Age Ageing* 1989;18:392-7.
29. Sato Y, Iwamoto J, Honda Y, Amano N. Vitamin D reduces falls and hip fractures in vascular Parkinsonism but not in Parkinson's disease. *Ther Clin Risk Manag* 2013;9:171-6.
30. Ringe JD. The effect of Vitamin D on falls and fractures. *Scand J Clin Lab Invest Suppl* 2012;243:73-8.
31. Benton MJ. Vitamin D reduces the risk of falls in older adults compared with calcium or placebo. *Evid Based Nurs* 2011;14:38-9.
32. Fan T, Nocea G, Modi A, Stokes L, Sen SS. Calcium and vitamin D intake by postmenopausal women with osteoporosis in Spain: an observational calcium and vitamin D intake (CaVIT) study. *Clin Interv Aging* 2013;8:689-96.
33. Ortega Anta RM, Gonzalez Rodriguez LG, Navia Lomban B, Perea Sanchez JM, Aparicio Vizuete A, Lopez Sobaler AM. Ingesta de calcio y vitamina D en una muestra representativa de mujeres españolas; problemática específica en menopausia. *Nutr Hosp* 2013;28:306-13.
34. Reeder AI, Jopson JA, Gray AR. Vitamin D insufficiency and deficiency: New Zealand general practitioners' perceptions of risk factors and clinical management. *N Z Med J* 2013;126:49-61.