

[r e v i s i ó n]

Mitos en nutrición: Usos y abusos de la vitamina D

José Luis Pérez-Castrillón

Departamento de Medicina. Centro de Endocrinología y Nutrición. Facultad de Medicina. Universidad de Valladolid.

Palabras clave

Colecalciferol, calcifediol, paratohormona, fracturas, comidas fortificadas

>>RESUMEN

La vitamina D tiene un doble componente ,endocrinológico, y nutricional. En aquellas situaciones que la radiación ultravioleta es capaz de mantener los niveles de vitamina D dentro de un rango adecuado a través de su componente endógeno, la administración de suplementos, dietéticos o farmacológicos, probablemente no tengo efectos adicionales. Durante los últimos años se han publicado un gran número de artículos relacionados con la vitamina D a pesar de lo cual existen numerosos nichos de incertidumbre en los que las respuestas no están claras.

La determinación de vitamina D se debería realizar únicamente en los grupos de riesgo, en relación con alteraciones del metabolismo óseo y la toma de decisiones terapéuticas sobre el mismo. Se revisan los diferentes métodos para su determinación indicando la necesidad de estandarización de los mismos. Se han descrito numerosos estudios de asociación de diferentes patologías con la vitamina D quedando en duda la causalidad de los mismas. Ello determina que no haya umbrales definidos de niveles normales de vitamina D. Se acepta 30 nmol/l como valor evitable y 50 nmol/l como deseable en patología ósea. A nivel extraóseo no existen datos. La estrategia terapéutica viene definida por la administración de alimentos fortificados o suplementos (Colecalciferol o Calcifediol).

Nutr Clin Med 2020; XIV (2): 51-63

DOI: 10.7400/NCM.2020.14.2.5089

Key words

Cholecalciferol, calcifediol, paratohormone, fractures, fortified food

<<ABSTRACT

Vitamin D has a double component, endocrinological, and nutritional. In those situations where ultraviolet radiation is able to keep vitamin D levels within an adequate range through its endogenous component, the administration of supplements, dietary or pharmacological, probably have no additional effects. A large number of articles related to vitamin D have been published in recent years, despite which there are numerous doubts.

The determination of vitamin D should only be carried out in the risk groups, in relation to alterations of bone metabolism and the therapeutic decision making on it. The different methods for their determination are reviewed indicating their need for standardization. Numerous association studies with different pathologies have been described. However, there isn't a relation cause-effect This determines that there

Correspondencia

José Luis Pérez Castrillón
Email: uvacastrv@gmail.com

are no defined thresholds for normal levels of vitamin D. 30 nmol / l is accepted as an avoidable value and 50 nmol / l as desirable in bone pathology. At the extraosseous level there is no data. The therapeutic strategy is defined by the administration of fortified foods or supplements (Colecalciferol or Calcifediol)

Nutr Clin Med 2020; XIV (2): 51-63

DOI: 10.7400/NCM.2020.14.2.5089

>>INTRODUCCIÓN

La vitamina D es una hormona derivada del grupo de los esteroides. Se sintetiza de forma endógena a partir del 7-dehidrocolesterol (provitamina D3) que es convertida en 7-dehidrocolecalciferol en la piel por acción de la radiación ultravioleta¹. Una segunda fuente de vitamina D es la derivada de la dieta, de origen animal (D3 colecalciferol) o de origen vegetal (D2 ergocalciferol). El 7-dihidrocolecalciferol se une a una proteína transportadora (DBP) alcanzando el hígado donde es metabolizada por la 25-hidroxilasa (CYP2R1 micromosomal, CYP27R1 mitocondrial) a 25-hidroxicolecalciferol (25OHD3)². El 25-hidroxicolecalciferol se une a DBP siendo transportado al riñón. En el riñón se metaboliza a 1,25-dihidroxicolecalciferol por efecto de la α 1 hidroxilasa (CYP27B1) o a 24,25 dihidroxicolecalciferol por la 24-hidroxilasa (CYP24A1)³. El metabolito activo de la vitamina D es el 1,25 dihidroxicolecalciferol o calcitriol. Su síntesis es estimulada por la PTH mientras que es inhibida por FGF23 (Factor de crecimiento fibroblástico 23)⁴. Con el 24,25 dihidroxicolecalciferol ocurre una situación que podríamos denominar en espejo. La PTH inhibe su producción y FGF23 lo incrementa.

La vitamina D tiene un doble componente, endocrinológico, comentado previamente, y nutricional. En aquellas situaciones que la radiación ultravioleta es capaz de mantener los niveles de vitamina D dentro de un rango adecuado a través de su componente endógeno, la administración de suplementos, dietéticos o farmacológicos, probablemente no tengo efectos adicionales.

Durante los últimos años se han publicado un gran número de artículos relacionados con la vitamina D a pesar de lo cual existen numerosos nichos de incertidumbre en los que las respuestas no están claras. A lo largo de esta revisión comentaremos algunas de ellas reflejando las evidencias y las dudas.

>>DETERMINACIÓN DE VITAMINA D EN POBLACIÓN GENERAL VS POBLACIÓN DE RIESGO

Estudios epidemiológicos realizados en todas las regiones del mundo muestran que la prevalencia de hipovitaminosis D es muy elevada y, posiblemente, está volviendo a emerger como un problema de salud global⁵. En España se han realizado numerosos estudios que exponen la elevada prevalencia de este problema en todas las edades. En estudiantes y médicos en formación la prevalencia es de un 30%⁶. En un amplio estudio realizado en mujeres menopáusicas, la prevalencia era del 36%⁷. En población anciana la prevalencia puede llegar a ser del 90%⁸. Los bajos niveles de vitamina D en población general se explica por un aporte dietético deficiente, empleo de sistemas de protección solar y la situación geográfica de España, latitud por encima del paralelo 35. Datos similares a los observados en el resto del mundo occidental. Sin embargo, no está indicado realizar un cribado de población general de acuerdo con las evidencias existentes y las recomendaciones de las diferentes guías. Se debería realizar únicamente en los grupos de riesgo (tabla I), en

TABLA I. GRUPOS DE RIESGO Y/O SITUACIONES ASOCIADAS A HIPOVITAMINOSIS D

- Obesidad
- Pacientes con by-pass gástrico
- Mujeres embarazadas o periodos de lactancia
- Ancianos con caídas frecuentes o institucionalizados
- Enfermedad metabólica ósea: raquitismo, osteomalacia, osteoporosis
- Hiperparatiroidismo
- Insuficiencia renal crónica
- Insuficiencia hepática
- Enfermedades asociadas a granulomas
- Algunos linfomas
- Síndromes de malabsorción
- Síndrome nefrótico
- Fármacos: Anticonvulsivos, corticoides, antifúngicos, fármacos frente al VIH

relación con alteraciones del metabolismo óseo y la toma de decisiones terapéuticas sobre el mismo aunque no existe un consenso sobre estos datos. El metabolito activo de la vitamina D, 1,25-dihidroxicolecalciferol, no es un buen índice para valorar los niveles de vitamina D ya que está sometido a regulación enzimática. Su determinación estaría indicada en déficit de 1α -hidroxilasa, exceso de 1,25-dihidroxicolecalciferol (Raquitismo vitamin D resistente, Sarcoidosis, Tuberculosis, Artritis Reumatoide, Enfermedad Inflamatoria Intestinal, Síndrome linfoproliferativos) y síndromes hipofosfatémicos⁹.

>> TÉCNICAS DE DETERMINACIÓN

El metabolito más adecuado para establecer la situación de la vitamina D en un individuo es el 25-hidroxicolecalciferol. Se debe a varios motivos. Su vida media es prolongada, tres semanas, permaneciendo estable durante este tiempo y no está sometido a regulación enzimática. Además, refleja tanto la producción endógena, componente endocrino de la vitamina D, como la procedente de la dieta.

Para su determinación existen diversas técnicas que podemos dividir en dos grandes grupos, cromatográficas y no cromatográficas. Entre las primeras destaca la cromatografía líquida de alta resolución asociada a espectrometría de masas, considerada el “gold estándar”. Además, permite determinar otros metabolitos como el 1,25-dihidroxicolecalciferol o el 24,25-dihidroxicolecalciferol.

Entre las técnicas no cromatográficas estarían los ensayos competitivos de unión a proteínas (CBPA) y los inmunoensayos mediante anticuerpos dirigidos. Estos últimos pueden emplear diferentes procedimientos como el radioinmunoensayo (RIA), el enzimoimmunoanálisis o la quimioluminiscencia. Dentro de estos procedimientos los más utilizados son las plataformas automatizadas de alto rendimiento y fácil empleo¹⁰.

El problema que plantean estas técnicas de laboratorio son las variaciones interensayos con diferencias de hasta el 20%. Es un dato importante a la hora de comparar resultados entre diferentes estudios o en un mismo paciente. Para evitarlo los datos deberían presentarse de forma estandarizada a través de diferentes programas como

el VSDP (Vitamin D Standardization Program) o DQAS (Vitamin D External Quality Assessment System) o NIST (National Institute for Standards and Technology)¹¹.

Desde un punto de vista práctico, para el manejo de nuestros pacientes, debemos emplear siempre la misma técnica, bien el “gold estándar” o una plataforma automatizada

>> UMBRALES DE VITAMINA D

Uno de los principales problemas en el manejo diagnóstico y terapéutico de la vitamina D es la ausencia de un umbral a partir del cual se pueden obtener beneficios. Existe una aproximación sobre los efectos óseos y hay una completa ausencia sobre los efectos extraóseos. Para su determinación se han utilizado diversos procedimientos: supresión de la paratohormona, valorar la absorción intestinal de calcio, eficacia en el mantenimiento de la salud ósea, bien a expensas de reducción de los marcadores del remodelado óseo, del aumento de la densidad mineral ósea (DMO) o reducción de fracturas. A nivel extraóseo no se ha conseguido determinar un umbral aproximado, aunque se especula que debe ser superior al obtenido para conseguir una mayoría de la salud ósea.

El déficit de vitamina D produce un incremento de la paratohormona, hiperparatiroidismo secundario, con un aumento del remodelado óseo que conlleva un descenso de la calidad y cantidad de hueso provocando una disminución de la resistencia ósea e incremento del riesgo de fracturas¹². Sin embargo, la mayoría de los pacientes con vitamina D bajas tiene una PTH dentro del rango de la normalidad. En función de este parámetro, el grupo de Chapuy¹³ en un estudio realizado en Francia, determinó el nivel de vitamina D que suprimía la PTH. Se estableció en 75 nmol/l. Este planteamiento tiene un problema, no existe una relación lineal entre vitamina D y PTH. La edad, el sexo femenino, la obesidad y los valores basales de vitamina D pueden modificar esta relación.

Otro procedimiento fue valorar la relación entre vitamina D y la absorción intestinal de calcio. Heaney et al¹⁴ observaron que niveles de vitamina D por debajo de 75 nmol/l disminuían la ab-

sorción. Estos datos confirmaban el umbral previamente establecido.

La PTH deteriora el tejido óseo a través de un incremento del remodelado óseo. Sin embargo, en un estudio realizado en 399 individuos, con niveles basales bajos de vitamina D (34 nmol/l de valor medio), la administración de suplementos de vitamina D (20.000UI/semana) no modificaba los marcadores aunque conseguía incrementar los niveles de vitamina D por encima de 75 nmol/l y descender la PTH. El valor de vitamina D era el umbral previamente establecido pero no se observaban resultados sobre el remodelado óseo¹⁵.

Los estudios que tratan de relacionar vitamina D, densidad mineral ósea y reducción de fracturas han sido decepcionantes. La mayor parte muestran un escaso efecto de los suplementos sobre incrementos de DMO (Densidad Mineral Ósea) y reducción de fracturas en población general. Únicamente se han observado beneficios para valores basales de vitamina D inferiores a 30 nmol/l¹⁶. En concordancia con estos datos, Olmos et al¹⁷, en pacientes osteoporóticos observaron que niveles de vitamina D superiores a 50 nmol/l permitían conseguir una adecuada respuesta terapéutica a los bifosfonatos, incrementándose la DMO.

Teniendo en cuenta estos datos las diversas guías establecen que el valor umbral para el raquitismo y la osteomalacia es de 30 nmol/l. Por otra parte, para conseguir una adecuada salud ósea en pacientes con osteoporosis se aceptarían 50 nmol/l. Para valorar los efectos extraóseos de la vitamina D no hay evidencias disponibles. Teniendo en cuenta estos umbrales, la prevalencia de hipovitaminosis D oscilaría entre el 5,9% en la población americana hasta el 13% en la población europea. Para un umbral de 50 nmol/l se extenderían desde el 24% en población americana hasta el 40,4% en población europea¹⁸.

>>EFECTOS ÓSEOS Y EXTRAÓSEOS

La vitamina D ejerce su efecto a través de su metabolito activo, 1,25-dihidroxicolecalciferol, mediante su unión a un receptor cuya distribución por las diferentes células del organismo es muy amplia. Se trata de un receptor nuclear que forma parte de la familia de los factores de transcrip-

ción. Se encuentra asociado con complejos corepresores que silencia la transcripción. Como se ha comentado previamente, la unión del ligando al receptor requiere la presencia de RXR un heterodímero que se une a elementos de respuesta de la vitamina D, positivos o negativos. El heterodímero forma un complejo coactivador que permite la transactivación del gen diana por mecanismos directos e indirectos. El receptor de la vitamina D regula la expresión de genes afectados en diferentes funciones biológicas, incluyendo desarrollo de órganos, control del ciclo celular, metabolismo fosfocálcico, detoxificación, control de la inmunidad innata y adaptativa^{19,20}.

La regulación del receptor de la vitamina D viene determinada por factores ambientales, genéticos y epigenéticos que interactúan entre sí.

Los factores ambientales que regulan el receptor son la dieta, la exposición solar, la edad, la contaminación y procesos infecciosos. Estos factores ambientales actuarían modificando los niveles de vitamina D que regulan el receptor. No se conoce el mecanismo, pero se sospecha que modifica la cromatina nuclear a través de cambios de histonas y metilación o demetilación de DNA, en conjunción con corepresores y coactivadores. Otros factores que intervienen son la adquisición del precursor de la vitamina D así como la producción y la actividad del ligando. Un tercer mecanismo sería la estabilización de la proteína del receptor a través de su ligando²¹.

>>EFECTOS ÓSEOS

La vitamina D se ha denominado “vitamina antirraquítica”, por ello las acciones clásicas de la misma están relacionadas con el sistema músculo esquelético. La vitamina D incrementa la absorción intestinal y la reabsorción tubular de calcio, inhibiendo la síntesis de PTH. Esto produce una reducción del remodelado óseo lo que permitirá el mantenimiento de la resistencia y la reducción de fracturas. Además, ejerce un efecto intraóseo facilitando la mineralización de la matriz lo que evita la presencia de raquitismo en los niños y osteomalacia en los adultos. La necesidad de mantener los niveles de vitamina D por encima de 30 nmol/l para evitar estas dos entidades nosológicas es ampliamente aceptado por las distintas guías clínicas. No sucede lo mismo

en relación a la enfermedad metabólica ósea más prevalente, la osteoporosis.

El efecto de la vitamina D sobre la homeostasis ósea viene determinado por el balance de calcio. En aquella situación donde el balance de calcio está equilibrado el papel de la vitamina D es redundante. Los osteoblastos poseen receptores para la vitamina D pero sus efectos viene determinados por la interacción con otras hormonas (PTH, cortisol), factores de crecimiento (TGF β , IGF1 y otros) y señales de crecimiento como la vía Wnt o agonistas de PPAR γ . La vitamina D afecta a la proliferación de osteoblastos así como a su diferenciación y mineralización. Los osteoclastos no poseen receptores para la vitamina D pero esta puede actuar de forma indirecta a través de la liberación de RANKL por los osteoblastos. Datos de la existencia de receptores de la vitamina D en osteocitos son escasos pero, además, hay que tener en cuenta que estas células son capaces de producir 1,25 dihidroxicolecalciferol. No se conoce con exactitud el papel que juega este metabolito producido por osteocitos en la fisiología ósea. Se libera en respuesta a la carga mecánica y puede inhibir la mineralización en la laguna osteocitaria²²⁻²⁴.

La interacción entre estas células guarda relación con el balance de calcio. En situación de déficit de calcio se produce un hiperparatiroidismo secundario que va seguido de un incremento de los niveles de 1,25 dihidroxicolecalciferol, induciendo ambos la producción de RANKL por osteoblastos que incrementa la resorción ósea para tratar de normalizar la calcemia. Simultáneamente se inhibe la mineralización de la matriz ósea para facilitar el incremento de la concentración plasmática de calcio. Una vez normalizada, 1,25 dihidroxicolecalciferol incrementa la expresión de CYP24A1 y FGF23 e inhibe PTH y CYP27B1. CYP24A1 degrada 1,25OH₂D₃ a 24,25OH₂D₃. CYP27B1 es inhibido por FGF23 producido por los osteocitos. A través de estos mecanismos de feed-back se regula la calcemia de forma efectiva.

Desde un punto de vista clínico el efecto de la vitamina D sobre el esqueleto puede abordarse de diferentes maneras, niveles de vitamina D en pacientes fracturados, efectos de suplementos sobre marcadores subrogados (marcadores del remodelado y densidad mineral ósea) y efecto de suplementos sobre factores causales de fracturas,

caídas y el efecto directo de la administración de vitamina D sobre la fractura.

Diversos estudios han mostrado niveles disminuidos de vitamina D asociados a fractura de cadera. Martínez et al²⁵ realizó un pequeño estudio incluyendo 50 individuos con fractura de cadera y 39 controles de su misma edad y sexo. Se observaron niveles disminuidos de calcidiol en los pacientes fracturados (11,7 \pm 6,4 vs 18,4 \pm 12,7 nmol/l, p < 0,05). Un estudio de características similares fue realizado por Cauley et al²⁶ incluyendo 400 casos y 400 controles. Los pacientes con fractura de cadera tenían niveles inferiores de vitamina D (55,95 \pm 20,28 vs 56,90 \pm 18,05 nmol/l, p = 0,007) de tal manera que los niveles más bajos de vitamina D incrementaba el riesgo de fractura. Resultados similares se observaron en varones con fractura de cadera (21,5 \pm 7,9 vs 25,2 \pm 7,8 ng/ml, p < 0,0001). El descenso de una desviación estándar del 25OHD se asociaba a un incremento del riesgo de fractura de cadera (OR 1,6, 95% CI 1,18-2,17)²⁷. Al repetir el estudio en mujeres de diferentes etnias los resultados no eran uniformes, especialmente en mujeres de raza negra, donde niveles más elevados de vitamina D se asociaban a fracturas²⁸. En un estudio con un elevado número de pacientes, 2.546 mujeres postmenopáusicas, se identificaron 6 factores de riesgo relacionados con el riesgo de fractura no vertebral, uno de ellos eran los niveles séricos de 25-hidroxivitamina D²⁹.

La densidad mineral ósea (DMO) es un marcador subrogado de fracturas y un indicador indirecto de salud ósea. La mayor parte de los estudios, ensayos clínicos aleatorizados controlados con placebo, no muestran efectos positivos de la vitamina D sobre la DMO convencional ni sobre la DMO volumétrica salvo aquellos individuos con valores basales por debajo de 30 nmol/l. Sin embargo existen datos discordantes. Dawson-Hughes et al³⁰ valoraron el efecto de los suplementos de calcio y vitamina D sobre la DMO en un estudio que incluyó 176 varones y 213 mujeres, mayores de 65 años. Se observaron incrementos de la densidad mineral ósea en cuello femoral, columna lumbar y cuerpo total. Las diferencias eran estadísticamente significativas en todas las localizaciones a un año. Sin embargo, únicamente la DMO total era significativa a los tres años. Un pequeño estudio que analizó las variaciones de DMO volumétrica, medida por tomografía axial computarizada, encontró una relación po-

sitiva entre vitamina D y grosor de la pared siendo este efecto independiente de marcadores microestructurales así como de formación ósea. Se atribuyó el cambio a modificaciones del metabolismo intraóseo³¹. Otro pequeño estudio mostró incluso, que dosis elevadas, tenían un efecto deletéreo³². Sin embargo, el WHI (Women's Health Initiative) mostró un incremento de la DMO en cadera total empleando dosis de 400 UI con suplementos de calcio³³.

Un metanálisis que incluyó 41 estudios con un importante número de pacientes y diferentes dosis de vitamina D no objetivó beneficios de la administración de vitamina D con respecto a la densidad mineral ósea, con diferencias entre grupos que oscilaban entre -0,16% hasta 0,76% en un periodo de 5 años³⁴.

Vitamina D y caídas. La caída es un factor clave en la aparición de fracturas por fragilidad. Un estudio de casos-controles, con 122 mujeres, de 12 semanas de duración mostró una reducción de caídas de un 49% en mujeres que recibían 800 UI/día de vitamina D³⁵. Los mismos autores analizaron la base de datos NHAMES III, observando una mayor fuerza muscular de las extremidades inferiores en adultos con los niveles más elevados de vitamina D³⁶.

Diversos metanálisis han analizado la relación entre suplementos de vitamina D y caídas. La mayor parte de ellos han mostrado una relación favorable entre la administración de vitamina D y un descenso de la frecuencia de caídas, alrededor del 30%. Estos descensos se producían únicamente con dosis de vitamina D entre 700 y 1.000 UI / 24 h³⁷. Estos datos no fueron confirmados por Bolland et en dos metanálisis con 29.535 y 34.144 individuos³⁷. La revisión de la Cochrane tampoco observó efectos. Sin embargo, al analizar subgrupos, en función de los niveles basales de vitamina D, observaron un claro efecto beneficioso con un descenso del 30% en el número de individuos que se caían y un 43% en el número de caídas. El punto de corte se estableció entre 12 nmol/l y 31 nmol/l. Los beneficios aparecían también en individuos institucionalizados³⁷.

La mejoría de la función muscular tras la administración de vitamina D tiene un doble mecanismo, directo a través de receptores de la vitamina D localizados en el músculo estriado e indirecto a través de la supresión de PTH³⁸. La vi-

tamina D ejerce una acción genómica y otra no genómica en el músculo estriado controlando las siguientes acciones: regular la entrada de calcio en el retículo endoplasmático, la proliferación y diferenciación de mioblastos, el aumento de fosfatasa intracelulares, de la síntesis proteica muscular, del metabolismo fosfolipídico y de la actividad de actina y troponina.

Por otra lado, la PTH elevada ejerce un efecto perjudicial sobre el músculo provocando atrofia de las fibras musculares de tipo II, aumenta la destrucción de proteínas musculares, disminuye el oxígeno mitocondrial, la actividad ATPasa, la creatinfosfoquinasa y la oxidación de ácidos grasos musculares³⁹. La vitamina D actúa disminuyendo los niveles de PTH pero no existe una relación lineal entre incrementos de vitamina D y descenso de fracturas. Es posible que en aquellos pacientes con PTH dentro de límites normales, al administrar suplementos de vitamina D no se observen efectos. Posiblemente el papel perjudicial de la PTH sea más importante que el posible efecto beneficioso de la vitamina D

Ensayos clínicos aleatorizados controlados. El primer ensayo que mostró un claro beneficio de la administración de suplementos de vitamina D en la reducción de fracturas fue el publicado por Chapuy et al⁴⁰ realizado en Francia, en mujeres institucionalizadas, con ingesta de calcio baja (513 mg/día) y niveles de vitamina D inferiores a 20 nmol/l. La administración de calcio (1.000 mg/día) y vitamina D (800 mg/día) redujo las fracturas de cadera en un 23% y todas las fracturas en un 17% tras tres años de tratamiento.

Recientemente se han publicado dos ensayos clínicos aleatorizados, controlados con placebo, en población general, con un seguimiento temporal prolongado donde se valoraba el efecto de los suplementos de vitamina D sobre la reducción de fracturas, estudio VIDA y estudio VITAL⁴¹. En el primero se incluyeron 5.250 individuos que fueron seguidos durante 4 años, con un rango de edad entre 50 y 84 años, que fueron aleatorizados a 100.000 UI de vitamina D3 o placebo. No se observó una reducción de fracturas no vertebrales ni otros efectos extraóseos que se midieron. Destacar que únicamente un 23% de la población tenían niveles de vitamina D inferiores a 50 nmol/l⁴¹.

El estudio VITAL realizado en población americana incluyó 25.781 individuos aleatorizados a

2.000 UI/día de vitamina D y 1 g/día de omega 3 o placebo. El seguimiento fue de 5 años. No se observaron diferencias entre los dos grupos en relación a caídas o fracturas. Un hecho destacable era que los niveles basales de vitamina D eran superiores a 75 nmol/l⁴¹. Previamente, se habían publicado los datos de WHI (Women Health Initiative) que incluyó 36.822 mujeres postmenopáusicas que fueron asignadas a calcio (1 g/día) y vitamina D (400 UI/día) frente a placebo⁴². Hay que tener en cuenta que las mujeres del grupo placebo que recibían suplementos que incluían vitamina D se les permitió seguir con ellos. El periodo de seguimiento fue de 7 años observándose un ligero incremento de DMO en el grupo tratado pero sin observar diferencias en cuanto a fracturas. En un estudio post-hoc, al dividir a las pacientes entre cumplidoras y no cumplidoras, las primeras mostraron una reducción de fractura de cadera de un 29% estadísticamente significativa.

Metanálisis. Se han publicado numerosos metanálisis con resultados heterogéneos. Boonen et al⁴³ en un metanálisis que incluyó 45.509 pacientes no observaron efectos de la vitamina D sobre reducción de facturas aunque al incluir estudios que combinaban calcio y vitamina D se redujeron un 18% las fracturas de cadera. Estos resultados han sido confirmados por un metanálisis realizado por Yao et al⁴⁴ que no observaron efectos con vitamina D sola pero al asociarla a calcio reducían fracturas de forma prácticamente idéntica. Resultados similares se obtuvieron en la revisión de la Cochrane⁴⁵ que incluyó 91.000 individuos siendo superior el encontrado por Weaver et al⁴⁶, 30%, aunque con un menor número de individuos. En estos dos últimos metanálisis los efectos aparecían en individuos institucionalizados. Dos metanálisis publicados por Bolland et al³⁴ y Zhuo et al⁴⁷ no encontraron ningún efecto.

Como conclusión podemos decir que se deben evitar niveles de vitamina D por debajo de 30 nmol/l y sería conveniente conseguir niveles superiores a 50 nmol/l en pacientes con osteoporosis, institucionalizados y de edades superiores a 80 años para disminuir el riesgo de fracturas.

>>EFECTOS EXTRAÓSEOS DE VITAMINA D

Hay publicados numerosos estudios de asociación entre niveles bajos de vitamina D y diversas

enfermedades crónicas (cáncer, diabetes, enfermedades cardiovasculares, esclerosis múltiples, enfermedades infecciosas). Además, existe una plausibilidad biológica que podría explicar dichas asociaciones.

La vitamina D, en estudios *in vitro*, inhibe la proliferación de células tumorales favoreciendo la apoptosis y la diferenciación. Además, inhibe la angiogénesis y la aparición de metástasis por lo que pudiera tener un efecto beneficioso sobre la incidencia y/o mortalidad de los mismos. A nivel cardiovascular es capaz de regular la presión arterial actuando a nivel del sistema renina-angiotensina-aldosterona e inhibe la calcificación y proliferación vascular. Además es capaz de aumentar la función de las células β pancreáticas e incrementa la sensibilidad a la insulina. También puede regular la inmunidad innata y adquirida⁴⁸.

Estos datos han llevado a plantear diferentes estudios que analizan la relación entre la administración de suplementos de vitamina D y la aparición de diversas entidades crónicas. El estudio WHI analizó el efecto de suplementos de vitamina D (400 UI/día) en la reducción del cáncer de colon en un grupo de 36.282 mujeres postmenopáusicas seguidas durante 7 años, no encontrándose efecto⁴⁹. El estudio VIDA, además de valorar el efecto sobre fracturas, consideró la incidencia de enfermedad cardiovascular, infección respiratoria aguda y cáncer, sin observar relación⁴¹. Estos datos son similares a otros estudios. Sin embargo, en el estudio VITAL, aquellos pacientes con Índice de Masa Corporal inferior a 25 kg/m² presentaban una reducción significativa del riesgo de cáncer (OR 0,76, IC 95% 0,63-0,90)⁴¹.

Pittas et al⁵⁰ han realizado un ensayo clínico con 2.422 prediabéticos que se aleatorizaron a Vitamina D (4.000 UI/día) o placebo. No se observó una menor evolución a diabetes en los individuos que recibieron vitamina D. Sin embargo, en un análisis post-hoc, aquellos individuos con niveles de vitamina D inferiores a 30 nmol/l presentaban un menor riesgo de aparición de diabetes (OR 0,38, IC 95% 0,18-0,80). Reciente, se ha publicado un estudio que analizaba el efecto de los suplementos de vitamina D en la aparición de infecciones en pacientes ingresados en la UVI con resultados negativos⁵¹.

Otro dato llamativo es la asociación entre deficiencia de vitamina D y mortalidad de cualquier tipo.

TABLA II. EFECTOS ÓSEOS Y EXTRAÓSEOS DE LA ADMINISTRACIÓN DE SUPLEMENTOS DE VITAMINA D

Efectos óseos	Efectos óseos	Efectos extraóseos	Efectos extraóseos
Densidad mineral ósea	Incremento ^{30,33,42} Neutro ³⁴	Cáncer	Neutro ^{41,47}
Caídas	Reducción de caídas ^{35,37} Neutro ³⁷	Enfermedad cardiovascular	Neutro ⁴¹
Fracturas	Reducción de fracturas ^{40,43-46} Neutro ^{34,41,42,47}	Diabetes	Neutro ⁵⁰
		Mortalidad	Reducción mortalidad ⁵² Neutro ⁴⁸

No queda establecido si la deficiencia de vitamina D es un marcador de morbimortalidad o existe una relación causal. Los ensayos clínicos aleatorizados no han confirmado la causalidad salvo un estudio mendeliano de asociación genética⁵².

En conclusión, a nivel extraóseo, hay numerosos estudios de asociación entre enfermedades crónicas y déficit de vitamina D pero no disponemos de pruebas científicas de causalidad ni de umbral de efecto.

En la tabla II se resumen los efectos óseos y extraóseos de la administración de suplementos de vitamina D. La mayor parte de los efectos óseos muestran resultados favorables pero a nivel extraóseo el efecto es neutro. En la tabla se reflejan metanálisis y ensayos clínicos aleatorizados controlados con placebo. Es llamativo la falta de evidencia de la administración de suplementos de vitamina D y reducción de efectos que previamente se habían asociado al déficit de vitamina D. Heaney⁵³ analizó estos datos, la falta de evidencia en metanálisis y ensayos clínicos aleatorizados controlados. Probablemente, no se han diseñado correctamente ya que no se ha tenido en cuenta el papel de la vitamina D como nutriente. En ensayos clínicos con nutrientes hay que determinar el valor basal del mismo, debiendo ser un criterio de inclusión, el periodo de intervención debe ser largo, valorar el cambio del nutriente con respecto al valor basal y además, el posible papel de los conutrientes relacionados como el calcio en el caso de la vitamina D. Por otra parte, la relación dosis efecto de un nutriente tiene una morfología sigmoidea. Valores del nutriente muy elevado, próximo a la normalidad, no va a mostrar efectos. Todos estos elementos no han sido tenidos en cuenta en los ensayos clínicos co-

mentados (VIDA y VITAL) y en los metanálisis realizados lo que implica que las evidencias disponibles no son valorables.

>> ESTRATEGIAS TERAPÉUTICAS

La prevalencia de hipovitaminosis D en población española es muy elevada debida a la localización geográfica y la baja ingesta de alimentos ricos en vitamina D. El Instituto Americano de Medicina recomienda una ingesta diaria de 15 μ /día (600 UI/día) con cifras superiores en la población por encima de los 70 años⁵⁴. Diversos estudios realizados en población española han mostrado una ingesta inadecuada en todos los grupos de edad, por debajo de las recomendaciones. Tampoco la evolución temporal de ingesta de vitamina D muestra mejores resultados. En un intervalo de 10 años la ingesta media oscilaba entre 160 UI y 240 UI⁵⁵. Datos similares, especialmente en ancianos, se han observado en población europea.

La ingesta de alimentos ricos en vitamina D no es habitual y, además, supondría un desequilibrio en la ingesta dietética. La tabla III muestra el contenido en vitamina D de diversos alimentos. Por ello una alternativa sería la administración de alimentos fortificados. Estudios de simulación han mostrado que esta estrategia podría doblar la ingesta de la misma⁵⁶. Dos estudios realizados en Francia e Inglaterra, en población institucionalizada, demostraron que la ingesta de yogures enriquecidos con vitamina D producía un incremento de la misma, con valores medios por encima de 25 ng/ml y disminución de paratohormona y un marcador de resorción ósea, fosfatasa ácida tartrato resistente⁵⁷. En población asiática⁵⁸

TABLA III. ALIMENTOS RICOS EN VITAMINA D	
Alimento	Cantidad de vitamina D en UI
Leche de vaca	3-4/L
Leche/fórmulas infantiles reforzadas	400/L
Zumo de naranja/Bebida de soja/Bebida de arroz reforzadas	400/L
Mantequilla	35/100 g
Margarina reforzada	60/cucharada
Yogur (entero, desnatado, semidesnatado)	89/100 g
Queso Cheddar	12/100 g
Queso Parmesano	28/100 g
Queso suizo	44/100 g
Cereales reforzados	40/ración
Tofú reforzado (1/5 de bloque)	120
Hongo Shiitake fresco	1.000/100 g
Hongo Shiitake desecado	1060/100 g
Yema de huevo	20-25/yema
Gambas	152/100 g
Hígado de ternera	15-50/100 g
Lata de atún/sardinias/salmón/caballa en aceite	224-332/100 g
Lata de salmón con espinas en aceite	345-360/100 g
Salmón/caballa cocinado	360/100 g
Caballa del atlántico (cruda)	345-360/100 g
Arenque del atlántico (crudo)	1628/100 g
Arenque ahumado	120/100 g
Arenque en escabeche	680/100 g
Bacalao (crudo)	44/100 g
Aceite de hígado de bacalao	1628/100 g
1 UI (unidades internacionales) de vitamina D = 0,025 (mcg) de vitamina D (colecalfiferol) 1 mcg de vitamina D = 40 UI de vitamina D	

la administración de 1.200 mg/día de calcio y 400 UI/día de hidroxicoalciferol, obtenidos a partir de leche fortificada, mostró un incremento de los niveles de vitamina D, con una reducción estadísticamente significativa de los porcentajes de insuficiencia, acompañado de un descenso de PTH y de los marcadores del remodelado. Otros estudios de intervención con alimentos fortificados con vitamina D demostraron su eficacia en relación a los objetivos terapéuticos marcados consiguiéndose en un porcentaje elevado (78,5%) niveles por encima de 50 nmol/l. Podemos afirmar que la administración de alimentos fortificados en individuos con niveles bajos de vitamina D sería una alternativa para conseguir los niveles recomendados y/o deseables.

Otra posibilidad sería la administración de suplementos. Existen varias opciones, vitamina D2 (ergocalciferol), vitamina D3 (colecalfiferol), 25-hidroxicoalciferol (calcifediol) y 1,25 dihidroxicoalciferol (calcitriol). En España disponemos de las tres últimas (tabla IV) aunque el calcitriol está indicado principalmente en la Insuficiencia Renal Crónica y no es el objeto de esta revisión.

Tanto colecalfiferol como calcifediol consiguen incrementar los niveles de vitamina D. El calcifediol tiene propiedades hidrofílicas, es más potente alcanzando más rápidamente los niveles deseables de vitamina D. Sin embargo, a largo plazo, ambos suplementos debido a sus propiedades farmacocinéticas se comportan de forma similar. Hay determinadas situaciones que es preferible la utilización de calcifediol como en insuficiencia hepática, insuficiencia renal crónica, malabsorción y obesidad. Ello es debido a su mayor solubilidad, disminución del atrapamiento en tejido adiposo, distribución más pequeña y vida media más corta. Además tiene una mayor afinidad por la proteínas transportadora lo que

TABLA IV. SUPLEMENTOS DE VITAMINA D DISPONIBLES EN ESPAÑA		
	Formulación	Composición
Colecalfiferol	Cápsulas blandas Suspensión	25.000 UI (625 µ) 200 UI/3 gotas
Calcifediol	Cápsulas blandas Suspensión	16.000 UI (266 µ) 240 UI/1 gota
1,25-dihidroxicolecalfiferol	Cápsulas blandas	0,25 µg

permite una internalización más eficiente con el sistema megalina-cubilina⁵⁹.

Las dosis recomendadas, para conseguir una adecuada salud ósea, de colecalciferol son de 600 UI/día hasta los 70 años y de 800 UI por encima de esa edad. En los pacientes con osteoporosis se recomienda 800 UI/día siempre que los niveles de vitamina D sean insuficientes. Gallagher et al⁶⁰ analizaron en 163 mujeres postmenopáusicas no recientes, 7 años desde la última regla, con insuficiencia de vitamina D, el efecto de diferentes dosis de suplementos de vitamina D sobre la propia vitamina y la PTH. Es el primer estudio aleatorizado que plantea en esta población una forma de administración dosis dependiente. El periodo de seguimiento fue de un año, sin indicarse la estación del año donde cada paciente inicia el estudio. Las dosis de vitamina D oscilaban entre 400 UI/día y 4.800 UI/día acompañándose de la administración de calcio a dosis de 1.200 mg-1.400 mg/día. Se observó un incremento de la concentración plasmática de vitamina D que era dosis dependiente aunque se alcanzaba un "plateau". Dosis de 3.200 UI/día conseguían el mayor incremento de concentración plasmática de vitamina D, de tal forma que dosis superiores no incrementaban las concentraciones. Con la paratohormona se observó un fenómeno especular, descendía la concentración plasmática de PTH en función de las dosis de vitamina D. Los autores concluían que suplementos de vitamina D de 800 UI/día conseguían niveles de vitamina D por encima de 20 ng/ml en el 97,5% de las mujeres. El efecto "plateau" puede explicarse a través del incremento de las concentraciones plasmáticas de vitamina D. Este aumento pudiera activar la 24 hidroxilasa dando lugar a la formación del metabolito inactivo de la vitamina D (24,24, dihidroxicolecalciferol), mecanismo de seguridad para evitar la aparición de toxicidad por vitamina D. Para el cacifediol la dosis recomendada es de 16.000 UI/mes o 530 UI/día. En pacientes con obesidad, síndromes de malabsorción y bypass-gástrico debería incrementarse, 2 o tres veces la dosis, pero en todas estas situación no debería sobrepasarse los 3.200 UI/día por el efecto plateau de la vitamina D⁶⁰.

La dosis de vitamina D puede administrarse de forma diaria, semanal o mensual con resultados similares. Con estos intervalos de administración los niveles de vitamina D conseguidos así

como la supresión de PTH son similares⁶¹. No es recomendable administrar dosis elevadas, semestrales o anuales ya que se ha observado un incremento del riesgo de caídas y fracturas. Dosis más elevadas con intervalos más amplios parecen no ser efectivos. Se desconoce el motivo pero se ha atribuido a un incremento de la respuesta catabólica del sistema endocrino de la vitamina D disminuyendo la esperada respuesta de los genes que producen estos efectos dando lugar a una respuesta antagónica.

Para valorar la respuesta a la administración de suplementos puede realizarse una determinación analítica de 25 hidroxicolecalciferol, bien con el gold estándar o con la misma plataforma analítica con la que se realizó la determinación inicial. Teniendo en cuenta la vida media del 25-hidroxicolecalciferol, 3 semanas, y las características farmacocinéticas de ambos suplementos esta determinación se realizaría a los 3 meses. En el estudio realizado por Jetter et al⁶² se apreció que la vitamina D, con dosis diaria alcanzaba la concentración máxima a las tres semanas permaneciendo posteriormente estable mientras que con la dosis semanal el pico se alcanzaba a los 80 días permaneciendo posteriormente estable.

En pacientes adultos con sospecha de osteomalacia o con déficit severo de vitamina D, niveles inferiores a 25 nmol/l se podría dar una dosis de choque inicial (50.000UI/semana durante 6 semanas) seguido de las dosis estándar descritas. Esta aproximación es similar a la realizada en el tratamiento del raquitismo en niños⁶³. Sin embargo, no hay consenso establecido con respecto a la administración de dosis de carga en pacientes con déficit severo de vitamina D. Con la dosis estándar (800 UI/día) en el plazo de 6 a 12 meses el 97% de los individuos presentan valores de vitamina D por encima de 50 nmol/l⁶⁰.

Los suplementos de vitamina D son seguros con muy pocos casos de toxicidad siendo la hipercalcemia la manifestación más grave. Se considera que la administración de 10.000 UI/día es segura. Se ha establecido un umbral de seguridad de vitamina D que estaría en 200 nmol/l mientras que a partir de los 250 nmol/l podrían aparecer manifestaciones clínicas. Lee et al⁶⁴ revisaron las determinaciones de vitamina D en un hospital universitario durante 16 años. Analizaron 127.932 muestras en 73.779 pacientes. Únicamen-

te un 1,1% (780) presentaban niveles por encima del umbral de seguridad, 200 nmol/l. Había 7 pacientes con hipercalcemia, de los que 4 tenían manifestaciones clínicas. Todos los pacientes con hipercalcemia tenían niveles de vitamina D por encima de 250 nmol/l y si esta era sintomática los niveles eran superiores a 375 nmol/l.

>>CONCLUSIONES

- La vitamina D no se debe determinar en población general, únicamente en grupos de riesgo cuya normalización permita obtener beneficios a nivel del sistema musculo esquelético.
- El metabolito que debe determinarse es el 25-hidroxicoalciferol siendo el gold-estándar la cromatografía líquida de alta resolución asociada a espectrometría de masas (LC-MS). En el caso de emplear un sistema automatizado deberemos emplear siempre el mismo para que los resultados sean comparables.

- No hay un valor umbral definido de normalidad de vitamina D. Sin embargo, se considera que se deben evitar niveles de vitamina D por debajo de 12 nmol/l y sería conveniente conseguir niveles superiores a 50 nmol/l en pacientes con osteoporosis, institucionalizados y de edades superiores a 80 años.
- En pacientes con niveles deficientes de vitamina D la administración de suplementos ejerce efectos beneficiosos a nivel musculoesquelético. No hay evidencia disponible en relación a los efectos extraóseos.
- Para conseguir niveles adecuados podemos emplear alimentos fortificados con vitamina D o administrar suplementos siendo válidos, a largo plazo, tanto colecalciferol como calcifediol aunque este último es más rápido y potente.
- La toxicidad de los suplementos de vitamina D es muy baja con un rango de seguridad muy amplio.

BIBLIOGRAFÍA

1. Suda T, Masuyama R, Bouillon R, Carmeliet G. Physiological functions of vitamin D: what we have learned from global and conditional VDR knockout mouse studies. *Curr Opin Pharmacol*. 2015; 22: 87-9.
2. Zhu JG, Ochalek JT, Kaufmann M, Jones G, Deluca HF. CYP2R1 is a major but not exclusive contributor to 25-hydroxyvitamin D production in vivo. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2013; 110: 15650-5.
3. Deluca HF. History of the discovery of vitamin D and its active metabolites. *Bonekey Rep*. 2014; 3: 8-15.
4. Quarles LD. Skeletal secretion of FGF-23 regulates phosphate and vitamin D metabolism. *Nat Rev Endocrinol*. 2012; 8: 276-80.
5. El-Hajj Fuleihien G, Bouillon R, Clarke B et al. Serum 25-hydroxyvitamin D levels: variability, knowledge gaps and the concept of a desirable range. *J Bone Miner Res*. 2015; 30: 1109-13.
6. Castillo Suárez M, Sosa Henríquez M. Influencia del grado de movilidad y de exposición al sol sobre los marcadores bioquímicos de remodelado en una población institucionalizada de la Isla de Gran Canaria. *REEMO*. 1998; 7: 4-9.
7. Mata-Granados JM, Luque de Castro MD, Quesada Gómez JM. Inappropriate serum levels of retinol, α -tocoferol, 25-hydroxyvitamin D3 and 24,25 dihydroxyvitamin D3 levels in healthy spanish adults: simultaneous assessment by HPLC. *Clin Biochem*. 2008; 41: 676-80.
8. Quesada JM, Jens I, Benito P, Jiménez JA, Bouillon R. Vitamin D status of elderly people in Spain. *Age Ageing* 1989; 18: 392-7.
9. Dirks NF, Ackermans MT, Lips P et al. The when, what&how of measuring vitamin D metabolism in clinical medicine. *Nutrients*. 2018; 10: 482.
10. Pérez-Castrillón JL, Gómez Alonso C. Métodos de determinación de la vitamina D y valores de normalidad. *REEMO*. 2005; Supl 1: S12-6.
11. Binkley N, Dawdon-Hughes B, Durazo-Arvizu R et al. Vitamin D measurement standardization: The way out of the chaos. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2017; 173: 117-21.
12. Sohl E, De Jongh T, Heymans MW, Van Schoor NM, Lips P. Thresholds for serum 25(OH)D concentration with respect to different outcomes. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015; 100: 2480-8.
13. Chapuy MC, Preziosi P, Maamer M, et al. Prevalence of vitamin D insufficiency in a adult normal population. *Osteoporos Int*. 1997; 7: 439-43.
14. Heaney RP, Dowell MS, Hale CA, Bendich A. Calcium absorption varies within the reference range for serum 25-hydroxyvitamin D. *J Am Coll Nutr*. 1997; 65: 67-71.

15. Jorde R, Stunes AK, Kubiak J, et al. Effects of vitamin D supplementation on bone turnover markers and other bone-related substances in subjects with vitamin D deficiency. *Bone*. 2019; 124: 7-13.
16. Macdonald HM, Reid I, Gamble GD, Fraser WD, Tang JC, Wood AD. 25-hydroxyvitamin D threshold for the effects of vitamin D supplements on bone density: Secondary analysis of a randomized controlled trial. *J Bone Miner Res*. 2018; 33: 1464-9.
17. Olmos JM, Hernández JL, Llorca J, Nan D, Valero C, González-Macías J. Effect of 25-hydroxyvitamin D3 therapy on bone turnover markers and PTH levels in postmenopausal osteoporotic women treated with alendronate. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012; 97: 4491-7.
18. Cashman KD. Vitamin D deficiency: Defining, prevalence, causes and strategies. *Calcif Tissue Int*. 2019, doi 10.1007/s00223-019-00559-4.
19. Long MD, Sucheston-Campbell LE, Campbell MJ. Vitamin D receptor and RXR receptor in the postgenomic era. *J Cell Physiol*. 2015; 230: 758-66.
20. Brown AJ, Dusso A. Vitamin D. *Am J Physiol*. 1999; 277: F157-75.
21. Saccone D, Asani F, Bornman L. Regulation of the vitamin D receptor gene by environment, genetics and epigenetics. *Gene*. 2015; 561: 171-80.
22. Yamamoto Y, Yoshizawa T, Fukuda T, et al. Vitamin D receptor in osteoblasts is a negative regulator of bone mass control. *Endocrinology*. 2013; 154: 1008-20.
23. Baldock PA, Thomas GP, Hodge JM, et al. Vitamin D action and regulation of bone remodeling: supresión of osteoclastogenesis by the mature osteoblast. *J Bone Miner Res*. 2006; 21: 1618-26.
24. Lieben L, Carmeliet G. Vitamin D signaling in osteocytes: effects on bone and mineral homeostasis. *Bone*. 2013; 54: 237-43.
25. Martínez ME, Del Campo MT, García JA, et al. Niveles de vitamina D en pacientes con fractura de cadera en Madrid. *Med Clin (Barc)*. 1996; 106: 41-4.
26. Cauley JA, Lacroix HZ, Wu L, et al. Serum 25-hydroxyvitamin D concentrations and risk for hip fractures. *Ann Intern Med*. 2008; 149: 242-50.
27. Cauley JA, Parimi N, Ensrud KE, et al. Serum 25-hydroxyvitamin D and the risk of hip and nonspine fractures in older men. *J Bone Miner Res*. 2010; 25: 545-53.
28. Cauley JA, Danielson ME, Boudreau R, et al. Serum 25-hydroxyvitamin D and clinical fracture risk in a multiethnic cohort of women: The Women Health Initiative (WHI). *J Bone Miner Res*. 2011; 26: 2378-88.
29. Roux C, Briot K, Horlait S, Varbanov A, Watts NB, Boonen S. Assessment of non-vertebral fracture risk in postmenopausal women. *Ann Rheum Dis*. 2007; 66: 931-5.
30. Dawson-Hughes B, Harris SS, Kroll EA, Dallal GE. Effect of calcium and vitamin D supplementation on bone density in men and women 65 years of age or older. *N Engl J Med*. 1997; 337: 670-6.
31. Sharma DK, Sawyer RK, Robertson TS, et al. Elevated serum 25-hydroxyvitamin D levels are associated with improved bone formation and micro-structural measures in elderly hip fracture patients. *J Clin Med*. 2019; 8: 1988.
32. Burt LA, Billington EO, Rose MS, Raymond DA, Hanley DA, Boyd SK. Effect of high-dose vitamin D supplementation on volumetric bone density and bone strength. *JAMA*. 2019; 332: 736-45.
33. Jackson RD, Lacroix AZ, Gass M, et al. Calcium plus vitamin D supplementation and the risk of fractures. *N Engl J Med*. 2006; 354: 669-83.
34. Bolland MJ, Grey A, Avenell A. Effects of vitamin D supplementation on musculoskeletal health: a systematic review, meta-analysis and trial sequential analysis. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2018; 6: 847-58.
35. Bischoff HA, Stähelin HB, Dick W, et al. Effects of vitamin D and calcium supplementation on falls: A randomized controlled trial. *J Bone Miner Res*. 2003; 18: 343-51.
36. Bischoff-Ferrari HA, Dietrich T, Orav ES, et al. Higher 25-hydroxyvitamin D concentrations are associated with better lower-extremity function in both active and inactive persons aged > or = 60 y. *Am J Clin Nutr*. 2004; 80: 752-8.
37. Chakhtoura M, Chamoun N, Rhame M, El-Hajj Fuleiham G. Impact of vitamin D supplementation on falls and fractures. A critical appraisal of the quality of the evidence and an overview of the available guidelines. *Bone*. 2020 ; 115112.
38. Pfeifer M, Begerow B, Minne HW. Vitamin D and muscle function. *Osteoporos Int*. 2002; 13: 187-94.
39. Bislev LS, Langagergaard L, Sikjaer T, Rejnmark L. Effects of elevated parathyroid hormone levels on muscle health, postural stability and quality of life in vitamin D-insufficiency healthy women: A cross-sectional study. *Calcified Tis International* 2019. doi 10.1007/s00223-019-00612-2.
40. Chapuy MC, Arlot ME, Duboeff F, et al. Vitamin D3 and calcium to prevent hip fractures in the elderly women. *N Engl J Med*. 1992; 327: 1637-42.

41. KhManson JE, Bassuk SS, Buring JE for the Vital Research Group. Principal results of the VITamin D and OmegA-3 Trial (VITAL) and updated meta-analyses of relevant vitamin D trials. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2020; 198: 105522.
42. Jackson RD, LaCroix AZ, Gass M, et al. Calcium plus vitamin D supplementation and the risk of fractures. *N Engl J Med.* 2006; 354: 669-83.
43. Boonen S, Lips P, Bouillon R, Bischoff-Ferrari HD, Vanderschueren D, Haentjens P. Need for additional calcium to reduce the risk of hip fracture with vitamin D supplementation: evidence from a comparative meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007; 92: 1415-23.
44. Yao P, Bennett D, Mafham M, et al. Vitamin D and Calcium for the prevention of fracture. A systemic review and meta-analysis. *JAMA Network.* 2019; 2: e1917789.
45. Avenell A, Mak J, O'Connell D. Vitamin D and Vitamin D analogues for prevention of fractures in postmenopausal women and older men. *Cochrane Database Sys Rev.* 2014 CD000227.
46. Weaver CM, Alexander DD, Boushey CJ, et al. Calcium plus vitamin D supplementation and risk of fractures: an updated meta-analysis from the National Osteoporosis Foundation. *Osteoporos Int.* 2016; 27: 367-76.
47. Zhao JG, Zeng XT, Wang J, Liu L. Association between calcium or vitamin D supplementation and fracture incidence in community-dwelling older adults: a systematic review and meta-analysis. *JAMA.* 2017; 318: 2466-82.
48. Bouillon R, Marcocci C, Carmelit, et al. Skeletal and extraskeletal actions of vitamin D: Current evidence and outstanding questions. *Endocrine Reviews.* 2019; 40: 1109-51.
49. Wactawwski-Wende J, Morley J, Anderson GL, et al. Calcium plus vitamin D supplementation and the risk of colorectal cancer. *N Engl J Med.* 2006; 354: 684-96.
50. Pittas AG, Dawson-Hughes B, Sheehan P, et al. Vitamin D supplementation and prevention of type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2019; 381: 520-30.
51. The National Heart, Lung and Blood Institute Petal Clinical Trial Network. Early high-dose vitamin D for critically ill vitamin D-deficient patients. *N Engl J Med.* 2019; 381: 2529-40.
52. Aspelund T, Gröbler MR, Smith AV, et al. Effect of genetically low 25-hydroxyvitamin D on mortality risk: Mendelian randomization analysis in 3 large European Cohorts. *Nutrients.* 2019; 11: 74.
53. Heaney RP. Guidelines for optimizing design and analysis of clinical studies of nutrient effects. *Nutr Rev* 2013; 72: 48-54.
54. Ross AC, Manson JE, Abrams SA. et al. The 2011 report on dietary references intakes for calcium and vitamin D from the institute of Medicine: what clinicians need to know. *J Clin Endocrinol and Metabolism* 2011; 96: 53-8.
55. Partearroyo T, Samaniego-Vaesken ML, Ruiz E, Varela-Moreiras G. Assessment of micronutrients in the Spanish population: a review of the findings from Anibes Study. *Nutr Hosp.* 2018; 35 (Supl 6): 20-4.
56. Harika RK, Dötsch-Klerk M, Zock PL, Eilander A. Compliance with Dietary Guidelines and Increased Fortification Can Double Vitamin D Intake: A Simulation Study. *Ann Nutr Metab.* 2016; 69: 246-55.
57. Whiting SJ, Kohrt WM, Warren MP, Kraenzlin MI, Bonjour JP. Food fortification for bone health in adulthood: a scoping review. *Eur J Clin Nutr.* 2016 Oct; 70: 1099-05.
58. Tripkovic L, Wilson LR, Hart K, et al. Daily supplementation with 15 µg vitamin D₂ compared with vitamin D₃ to increase wintertime 25-hydroxyvitamin D status in healthy South Asian and white European women: a 12-wk randomized placebo-controlled food-fortification trial. *Am J Clin Nutr.* 2017; 481-90.
59. Minisola S, Cianferotti L, Biondi P, et al. Correction of vitamin D status by calcidiol: pharmacokinetic profile, safety and biochemical effects on bone and mineral metabolism of daily and weekly dosage regimens. *Osteoporos Int.* 2017; 28: 3239-49.
60. Gallagher JC, Sai A, Templin T 2nd, Smith L. Dose response to vitamin D supplementation in postmenopausal women: a randomized trial. *Ann Intern Med.* 2012 Mar 20; 156: 425-37.
61. Sophia Ish-Shalom, Elena Segal, Tina Salganik, Batia Raz, et al. Comparison of Daily, Weekly, and Monthly Vitamin D₃ in Ethanol Dosing Protocols for Two Months in Elderly Hip Fracture Patients. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008; 93: 3430-5.
62. Jetter A, Egli A, Dawson-Hughes, et al. Pharmacokinetics of oral vitamin D₃ and calcifediol. *Bone.* 2014; 59: 14-9.
63. Munns CF, Shaw N, Kiely M, et al. Global Consensus Recommendations on Prevention and Management of Nutritional Rickets. *J Clin Endocrinol Metab.* 2016 Feb; 101: 394-415.
64. Lee JP, Tansey M, Jetton JG. Vitamin D toxicity: A 16-year retrospective study at an academic medical center. *Lab Medicine.* 2018; 49: 123-9.