

REVISTA DECANA DE LA ESPECIALIDAD

# TOKO-GINECOLOGÍA

# PRÁCTICA

Octubre 2020

Año MMXX

## GUÍA IBEROAMERICANA SOBRE EL TRATAMIENTO Y SUPLEMENTACIÓN DE LA VITAMINA D

1. *Introducción*
2. *Epidemiología y alcance del problema*
3. *Exposición solar y sus limitaciones*
4. *Análisis y concepto de deficiencia e insuficiencia en VD*
5. *Factores de riesgo de déficit de VD y ¿A quién pedir niveles de VD?*
6. *Déficit de vitamina D y enfermedades relacionadas*
7. *Vitamina D y sistema osteomuscular*
8. *Deficiencia de la Vitamina D más allá del hueso*
9. *Vitamina D y Mortalidad en General*
10. *Suplementos de Vitamina D (esquemas y dosis, tiempo, monitoreo)*
11. *Seguridad de la Vitamina D*







Revista de Formación  
Continuada. Fundada en 1936  
por el Sr. F. García Sicilia y el  
Dr. F. Luque Beltrán.  
Es propiedad de los  
profesores Bajo Arenas  
y Cruz y Hermida.

REVISTA DECANA DE LA ESPECIALIDAD

# TOKO-GINECOLOGÍA PRÁCTICA

**DIRIGIDA A:**  
Especialistas en Ginecología y Obstetricia

**EDICIÓN PUBLICIDAD**  
91 639 59 65

**INDEXADA EN:**  
IME, EMBASE/Excerpta Medica, Bibliomed,  
Embase Alerts, Sedbase

**SUSCRIPCIONES**  
91 639 59 65

**CORRESPONDENCIA CIENTÍFICA:**  
Calle Jérez, 21  
28231 Las Rozas  
Madrid

**TARIFAS DE SUSCRIPCIÓN ANUAL**

Profesionales	52,75€
Instituciones	81,49€
MIR y estudiantes	41,55€
IVA incluido. Precios validos para España	
Extranjero (sin IVA)	91,39€

**Correl electrónico:**  
[mpazle@tokoginecologiapractica.com](mailto:mpazle@tokoginecologiapractica.com)

**PUBLICACIÓN AUTORIZADA**  
como soporte válido:  
Ref. SVR núm 117-R-CM

**Periodicidad:**  
6 números al año

**ISSNO:** 0040-8867

**Disponible en Internet:**  
[www.tokoginepractica.com](http://www.tokoginepractica.com)

**DEPÓSITO LEGAL:** M. 3.873-1958





REVISTA DECANA DE LA ESPECIALIDAD

# TOKO-GINECOLOGÍA PRÁCTICA

## DIRECTOR HONORÍFICO

Cruz y Hermida, J

## DIRECTOR

Bajo Arenas, J.M

## DIRECTOR CIENTÍFICO

Huertas Fernández, M.A

## EDITORES

Palacios Gil-Antuñano, S  
Mendoza Ladrón de Guevara, N

## SECRETARIOS DE REDACCIÓN

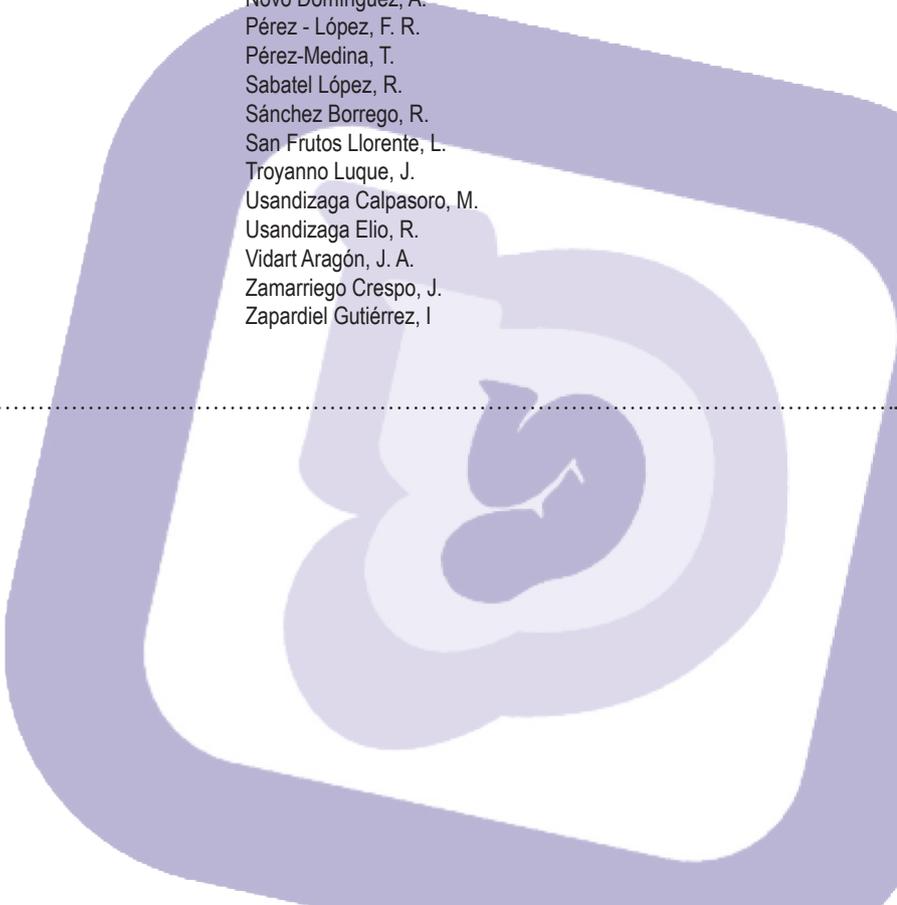
Escribano Tórtola, J.J  
Marcos Fernández, M

---

## COMITE CIENTÍFICO

Acién Álvarez, P.  
Álvarez de los Heros, J.I.  
Balagueró Lladó, L.  
Barri Ragué, P. N.  
Barrio Fernández, P. del  
Becerro de Bengoa, C.  
Bonilla Musoles, F.  
Bruna Catalan, I.  
Calleja Abu-Amshah, J.  
Castelo-Branco, C.  
Carrasco Rico, S.  
Comino Delgado, R.  
Cortés Bordoy, J.  
Criado Enciso, F.  
Cristóbal García, I.  
Cuadros López, J.L.  
Díaz Recasens, J.  
Ezcurdia Gurpegui, M.  
Espuña Pons, M.  
Ferrer Barriendos, J.  
Florido Navío, J.  
Fuente Pérez, P. de la  
Fuente Ciruela, P. de la  
Fuente Valero, J. de la

García Hernández, J. A.  
González González, A.  
Hernández Aguado, J.J.  
Jurado López, A.R  
Lailla Vicens, J. M.  
Lazon Lacruz, R.  
López García, G.  
Manzanera Bueno, G.  
Martínez Pérez, O.  
Martínez-Astorquiza, T.  
Miguel Sesmero, J. R. de  
Montoya Videsa, L.  
Novo Domínguez, A.  
Pérez - López, F. R.  
Pérez-Medina, T.  
Sabatel López, R.  
Sánchez Borrego, R.  
San Frutos Llorente, L.  
Troyanno Luque, J.  
Usandizaga Calpasoro, M.  
Usandizaga Elio, R.  
Vidart Aragón, J. A.  
Zamarriego Crespo, J.  
Zapardiel Gutiérrez, I



## Guía Iberoamericana sobre el tratamiento y suplementación de la Vitamina D

### Sociedad Iberoamericana de Osteología y Metabolismo Mineral (SIBOMM)

**Santiago Palacios (1), Sonia Cerdas (2), Ramiro Da Silva (3), Alejandro Paradas (4), Jorge Vargas (5), Desiree Mostajo (6), Konstantino Tserotas (7), Luis Danckers (8), Mario Moreno (9), Maria Navas (10), Roberto Muñoz (11), Tatiana Maida (12), Oscar Rosero (13), Camilo Rueda (14), David Vasquez (15), Luciano Melo (16), Santiago Córdoba (17), Luis Rasec Morales (18), Dr. Nilson de Melo (19)**

1 Ginecología y Obstetricia, Director Instituto Palacios, Madrid, España. Profesor de Masters en la Universidad a Distancia de la Universidad Internacional Menéndez Pelayo, Madrid, España. [spalacios@institutopalacios.com](mailto:spalacios@institutopalacios.com)

2 Endocrinología. Profesora del Post grado de Endocrinología, Universidad de Costa Rica. [soniacerdasperez@gmail.com](mailto:soniacerdasperez@gmail.com)

3 Medicina Interna, Medicina Hiperbárica y Sub Acuática. Director de Docencia e Investigación del Hospital Santo Tomás, Ciudad de Panamá, Panamá. [rdasilvalibre@gmail.com](mailto:rdasilvalibre@gmail.com)

4 Ginecología y Obstetricia, Maestría en Endocrinología de la Reproducción. Jefe Servicio Medicina Reproductiva Hospital universitario Maternidad La Altagracia, Santo Domingo, República Dominicana. [aaparadas@gmail.com](mailto:aaparadas@gmail.com)

5 Ginecología y Obstetricia. Maestría Endocrinología Ginecológica y Reproducción, Clínica Abreu, Santo Domingo, República Dominicana. [jorgevargas45@gmail.com](mailto:jorgevargas45@gmail.com)

6 Ginecología y Obstetricia. Centro Médico Perinat, Santa Cruz, Bolivia. [dmostajo@gmail.com](mailto:dmostajo@gmail.com)

7 Ginecólogo Endocrinólogo. Director Tserotas Clinic, Ciudad de Panamá, Panamá. [ktserotas@gmail.com](mailto:ktserotas@gmail.com). ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9004-0078>

8 Ginecología & Obstetricia, Fellow de ACOG Clínica Centenario Peruano Japonés. [ladanckers@hotmail.com](mailto:ladanckers@hotmail.com)

9 Reumatología. Jefe de Servicio Reumatología, Hospital Luis Vernaza, Guayaquil, Ecuador. [mjmadocor@hotmail.com](mailto:mjmadocor@hotmail.com). ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3691-1266>

10 Ginecología y Obstetricia, Diplomado en Ginecología Endocrina. Centro Médico Navas, San José, Costa Rica. [dra.pilarnavas@gmail.com](mailto:dra.pilarnavas@gmail.com)

11 Reumatólogo. Hospital Docente Padre Billini - Grupo REICA. [rmunozlouis@gmail.com](mailto:rmunozlouis@gmail.com)

12 Medica Internista, Reumatóloga. Facultad de Medicina Univ. Autonoma Gabriel Rene Moreno, Santa Cruz, Bolivia. [trmaidavargas@gmail.com](mailto:trmaidavargas@gmail.com)

13 Endocrinología y Medicina Interna. Instituto de Osteoporosis de los Llanos - Osteollanos, Villavicencio, Colombia. [oscarroseromd@yahoo.com](mailto:oscarroseromd@yahoo.com). ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1002-4546>

14 Ginecólogo, Especialista en Menopausia. Profesor Clínico Universidad de la Sabana, Bogotá, Colombia. [caruedab@hotmail.com](mailto:caruedab@hotmail.com)

15 Ginecología y Obstetricia, Epidemiología. Profesor de la Facultad de Medicina de la Pontificia Universidad Javeriana de Bogotá, Colombia. [vasconia12008@gmail.com](mailto:vasconia12008@gmail.com)

16 Ginecología y Obstetricia. Profesor de Ginecología da Faculdade de Medicina de ABC, São Paulo, Brasil. [pompei.luciano@gmail.com](mailto:pompei.luciano@gmail.com). ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7084-037X>

17 Ginecología y Obstetricia. Maestría en Salud Sexual y Reproductiva. Jefe del Departamento de Ginecología, Hospital Metropolitano de Quito, Ecuador. [scordova@hmetro.med.ec](mailto:scordova@hmetro.med.ec)

18 Reumatología. Hospital María Auxiliadora, Lima, Perú. [rascemorales1972@gmail.com](mailto:rascemorales1972@gmail.com)

19 Ginecología. Profesor de Ginecología da Faculdade de Medicina de Universidade de São Paulo, Brasil. [nilsonrobertomelo@gmail.com](mailto:nilsonrobertomelo@gmail.com)

El interés por la vitamina D ha superado toda expectativa y solo en un año hay más de 4.000 artículos en Pubmed. Esto nos ha hecho pensar a un grupo de expertos en la necesidad de revisar y plasmar nuestras recomendaciones en forma de guía práctica sobre el tratamiento y suplementación de la vitamina D.

Para ello hemos utilizado la metodología Delphi modificada (1). El método Delphi constituye una metodología estructurada que se utiliza para recolectar sistemáticamente juicios de un panel de expertos con la finalidad de resolver un problema complejo y tomar decisiones cuando la evidencia es controvertida. Esta técnica persigue como propósito la construcción

de un consenso o acuerdo general de grupo a partir del procesamiento estadístico de las diferencias y coincidencias entre las apreciaciones individuales y sus modificaciones, a través de las diferentes rondas de realizaciones y revisiones. Para el caso, se busca establecer un consenso de expertos sobre el tratamiento y suplementación de vitamina D. Con ese propósito, se llevó a cabo una revisión sistemática de la literatura, limitándola al análisis de estudios y revisiones en humanos, publicados en inglés, español y portugués. Los artículos se seleccionaron en Pubmed, medline y red informática de medicina avanzada de los últimos 15 años (2004-2020) basados en criterios de relevancia para esta

guía. Posteriormente se distribuyeron entre los expertos.

Por otra parte, se seleccionaron 19 médicos de diferentes especialidades y países, todos ellos con demostrado prestigio y solvencia académica. Se nombró a un coordinador médico que cuenta con publicaciones científicas sobre Vitamina D, quien se encargó del diseño del ejercicio, la supervisión del trabajo en todas sus fases, la elaboración de los borradores y del documento final.

El grupo de expertos realizó un guión estructurado. Cada apartado fue dirigido a todo el grupo de expertos. Se planteó que fuera práctico y en aquellos casos de controversia, que captara respuestas abiertas y cerradas con el ánimo de que pudieran ser discutidas en el grupo. Los apartados fueron enviados por correo electrónico. Cada panelista respondió a los diferentes apartados basándose en la mejor evidencia disponible después de llevar a cabo una revisión sistemática de la literatura. Se realizaron dos rondas de respuestas anónimas. Después de cada ronda el coordinador envió un borrador con los resultados de cada apartado y preparó los apartados para la siguiente ronda. Cada uno de los expertos contó con la libertad de hacer las consultas necesarias con otros expertos; después de la segunda ronda, todos estuvieron de acuerdo para su publicación.

Debido a la naturaleza de esta Guía no se ha establecido el grado de la calidad de la evidencia prefiriendo llegar a un consenso de los expertos tras deliberar y hacer los cambios oportunos.

Las cifras de 25(OH)D se pueden dar en ng/ml o en nmol/L. Si se desea conversiones, a la cifra de ng/ml debe de multiplicarse por el factor de conversión 2.496.

## 1. INTRODUCCIÓN

Desde principios de este siglo la vitamina D (VD) está incluida en lo que denominamos complejo hormonal VD(1). Realmente no es una vitamina como tal pues cumple todos los criterios para ser denominada hormona; circula por el torrente sanguíneo y actúa a través de receptores específicos (Figura 1.)

En la actualidad la deficiencia de VD supone una pandemia mundial que afecta a más de la tercera parte de la población mundial. En Latino América, a pesar de las múltiples horas de sol de las que disponemos, se produce una situación similar e incluso con niveles inferiores a los de países nórdicos con menor exposición solar pero que acostumbran a suplementar e implementar la dieta (3).

Solo el 10% de la VD en nuestro organismo es ingerida a través de la dieta y el resto se obtiene a través de su síntesis en la dermis como consecuencia de la acción de los rayos ultravioleta B (UVB). Pero existen en muchos de nuestros países una serie de factores que van a dificultar dicha síntesis, como es la existencia de filtros solares (capa

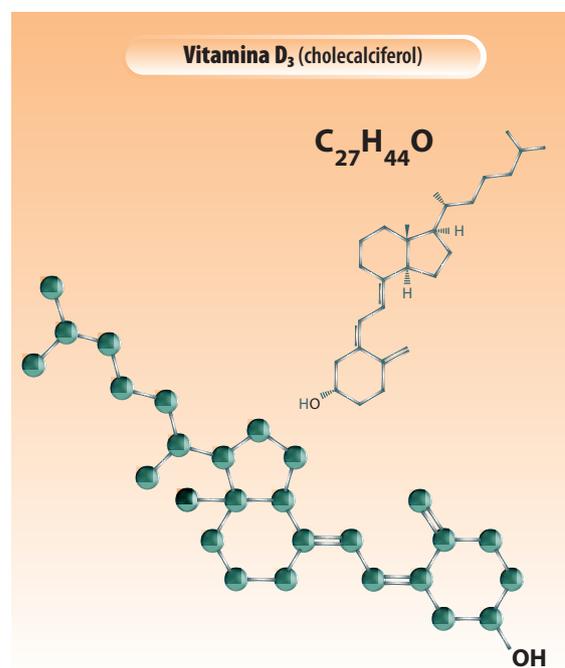
de ozono y nubes, contaminación, cristales, incidencia oblicua de rayos solares en función de la latitud, color oscuro de piel, factores de protección solar, etc.) que hacen necesaria una suplementación oral con VD para mantener niveles adecuados en sangre (4).

Existe un consenso internacional (3,5,6,7) de que las necesidades óptimas de VD son aquellas que permiten alcanzar un nivel sérico de 25-hidroxivitamina vitamina D (25(OH)D) superior a 30 ng/ml, ya que es con este nivel de VD con el que se consigue la máxima absorción intestinal de calcio y frenar a la glándula paratiroidea y el posible hiperparatiroidismo secundario.

En los últimos años se ha producido un notable interés por la VD más allá de su importancia crucial en el metabolismo mineral óseo, ya que están más caracterizados los efectos extra óseos, que repercuten de forma relevante en todas las etapas de la vida (8). El mayor conocimiento actual de los efectos de la VD en la gran mayoría de órganos del cuerpo humano hace que adquiera una nueva dimensión de estudio e investigación clínica encaminada a mejorar la salud global de las personas (9).

En la adolescencia los niveles adecuados de VD se correlacionan positivamente con la salud cardiovascular, con menor frecuencia de estados depresivos y una mejor actividad física; así se ha demostrado una relación inversa con la adiposidad y directa con las cifras séricas de ferritina (10).

En la fertilidad la VD está implicada en varias funciones



**Figura 1.** Vitamina D.  
Fuente:Elaboración propia

de la fisiología de la reproducción, destacando la receptividad endometrial y el proceso de implantación y en casos de Síndrome de Ovario Poliquístico (SOP) mejora el desarrollo folicular (8).

En el embarazo los niveles séricos de VD van descendiendo a lo largo del mismo y esto se asocia con complicaciones maternas como la preeclampsia, el parto prematuro, un mayor riesgo de cesárea, la vaginosis bacteriana, la anemia gestacional y un mayor riesgo de diabetes gestacional; además complicaciones fetales-neonatales como el bajo peso al nacer, el crecimiento intrauterino restringido, las infecciones de vías respiratorias, mayor número de alergias y de presencia de rasgos autistas y defectos de tubo neural (11).

En la edad avanzada existe, por diversos factores un claro riesgo de padecer un déficit de VD alcanzando una incidencia que llega al 70% de la población. En la edad avanzada el déficit de VD se relaciona directamente con la osteoporosis y el riesgo de fracturas, con la sarcopenia y el riesgo de caídas; pero además aumenta el riesgo de padecer enfermedades crónicas como la obesidad, enfermedades cardiovasculares (enfermedad coronaria y accidentes cerebrovasculares) e hipertensión arterial, enfermedades metabólicas como la diabetes tipo 2 y el desarrollo de procesos neoplásicos como el cáncer de mama y cáncer de colon (12).

Es cierto que muchas personas tienen dificultad para obtener cantidades mayores de VD de sus fuentes naturales, o sea de los alimentos y de la luz solar. Existen sólo pocos alimentos que son buenas fuentes de VD y por ello se recomiendan: los productos lácteos fortificados, el salmón, el atún y la planta llamada cola de caballo. Una taza de leche fortificada ofrece alrededor de 120 UI de VD. El salmón (100 gr) ofrece cerca de 360 UI de VD (Tabla 1). La mayoría de gente no come a diario cantidades suficientes de esos alimentos como para alcanzar la cantidad diaria recomendada y esa es la razón por la que existen los suplementos.

Es por todos estos motivos que recomendamos que todos los médicos tengan una adecuada formación acerca de la importancia de la VD y el manejo del paciente con déficit de VD.

**Mensajes Claves**

- La vitamina D se la considera como un complejo hormonal
- Su déficit es en la actualidad una pandemia
- Solo el 10% de la VD en nuestro organismo es ingerida y el resto se obtiene a través de la incidencia de los rayos ultravioleta B sobre la dermis

Alimento	UI/ración
Aceite de hígado de bacalao (5 ml)	1.360
Salmón (100g)	360
Caballa (100g)	345
Sardinias (en aceite) (100g)	500
Atún (en aceite) (100g)	238
Leche, desnatada, semi, entera, supl. Vit. D. (250 ml)	115-124
Zumo de naranja, supl vit D. (250 ml)	100
Yogurt, supl. 20% (1,5 l)	80
Margarina (5 ml)	60
Cereales, supl. Vit S. 10% (250 ml)	40
Huevos (1)	25
Queso (28g)	6-12

Tabla 1 – Fuentes alimentarias de vitamina D.

- Existe un consenso que concluye que las necesidades óptimas de VD son las que permiten alcanzar un nivel sérico de 25(OH)D de 30 ng/ml
- Muchas personas tienen dificultades para obtener cantidades mayores de VD de sus fuentes naturales justificando la existencia de los suplementos

**2. EPIDEMIOLOGIA Y ALCANCE DEL PROBLEMA**

Más de un billón de personas en el mundo tienen déficit de VD (9), con una prevalencia que oscila entre el 2 y 90% dependiendo del punto de corte utilizado y la población seleccionada (10). Dada la amplia variabilidad de prevalencia en los estudios, en el año 2013 se publica una revisión sistemática de 195 estudios realizados en 44 países, con un total de 168.000 participantes. Se reporta una prevalencia de deficiencia ( $\leq 20$  ng/ml ( $\leq 50$  nmol/L)) de un 37,3% e insuficiencia de VD de un 88,1% ( $< 30$  ng/ml ( $\leq 75$  nmol/L)) ajustados por sexo y edad, con alta heterogeneidad entre los estudios, países y regiones (10). (Tabla 2).

Déficit de vitamina D < 20ng/ml	
Población Global (10)	37,3%
Europa (15)	40,4%
África (16)	22%
EEUU (17)	39,92%
América latina (18) 30%	

Tabla 2. Prevalencia del déficit de Vitamina D

En un reciente estudio europeo, la estimación independientemente del grupo de edad, la mezcla étnica y la latitud de las poblaciones de estudio, mostró que el 13.0% de los 55.844 analizados tenían concentraciones séricas de 25 (OH) D < 30 nmol / L (8,6 ng/ml) en promedio en el año, con 17.7% y 8.3% en los muestreados durante los períodos extendidos de invierno y verano, respectivamente. Según una definición alternativa sugerida de deficiencia de VD (< 50 nmol / L o 20 ng/ml), la prevalencia fue del 40,4%. Los subgrupos étnicos de piel oscura tenían una prevalencia mucho mayor (3 a 71 veces) en suero de 25 (OH) D < 30 nmol / L (8,6 ng/ml) que las poblaciones blancas (Tabla 2) (15)

En Africa se realizó un análisis de 129 estudios con 21.474 participantes de 23 países africanos, incluyéndose 119 estudios en el meta-análisis. La prevalencia combinada de estado bajo de VD fue de un 22% para un punto de corte de menos de 50 nmol / L (20 ng/ml) y 54% para un límite inferior a 75 nmol / L (30 ng/ml). No hubo evidencia de sesgo en la población, aunque la heterogeneidad fue alta. Las concentraciones medias de 25 (OH) D en suero fueron menores en las poblaciones que viven en los países del norte de África o Sudáfrica en comparación con el África subsahariana, en las zonas urbanas en comparación con las zonas rurales, en las mujeres en comparación con los hombres y en los recién nacidos en comparación con sus madres (Tabla2) (16).

En Estados Unidos los datos analizados provienen de la Encuesta Nacional de Examen de Salud y Nutrición (NHANES) (17), específicamente de una población de 4.962 participantes de edad ≥20 años. Esta cohorte estratificó a la población en pacientes que fueron suficientes en VD (> 50 nmol / L o 20 ng/ml) versus pacientes con deficiencia de VD (50 nmol / L o 20 ng/ml). De los 4.962 participantes incluidos en este estudio (NHANES 2011-2012) 39.92% tenían deficiencia de VD (niveles séricos menores de 50 nmol / L o 20 ng/ml), proporción que se ha mantenido constante desde 2005-2006 (Tabla2) (17).

La población de América Latina y el Caribe supera hoy los 620 millones de habitantes con diversos orígenes étnicos y diferentes latitudes y altitudes, lo que complica las generalidades. La prevalencia de personas con niveles insuficientes de VD en esta región (<30 ng/mL) fluctúa entre 40,2% y 96,8%, con edades promedio entre 58 y 79 años (12-17). En una revisión sistemática del año 2013 que evalúa la prevalencia de déficit de VD de Latinoamérica y el Caribe en población sana de todas las edades, se reportaron niveles deficientes de vitamina D (≤20 ng/ml) entre 20 y 40%, pero la extensión de su magnitud es desconocida (18) (Tabla 2).

### Mensajes Claves

- El déficit de VD (<20 ng/ml), oscila en los diferentes continentes entre 22 y 40%, independientemente del grupo de edad, la mezcla étnica y la latitud de las poblaciones
- La prevalencia de la insuficiencia de VD (<de 30 ng/ml) puede calcularse como el doble del déficit de VD y estaría entre 40 y 80%

### 3. EXPOSICIÓN SOLAR Y SUS LIMITACIONES

El primer beneficio de la exposición al sol para la salud establecido científicamente fue en 1919, el cual señaló que la luz solar curaba el raquitismo (25). Esto fue seguido en 1924 por el descubrimiento de que un lípido inactivo en la dieta y la piel podían convertirse con luz ultravioleta en una sustancia antiraquítica (26). La asociación entre la exposición al sol y la reducción de la mortalidad por cáncer en América del Norte se identificó en la década de 1960. Sin embargo en los últimos 40 años las investigaciones científicas se han centrado más en los riesgos para la salud de la exposición al sol, especialmente el melanoma y otros tipos de cáncer de piel (27).

En el ser humano la mayoría de la VD proviene de la transformación cutánea del 7-dehidrocolesterol en colecalciferol en presencia de la luz solar. Además de la síntesis cutánea, la VD puede obtenerse a partir de los alimentos, tanto de origen animal (colecalciferol) como de origen vegetal (ergocalciferol). Pero la dieta constituye solo el 10% de la VD y la producción endógena por conversión foto química a partir de 7-dehidrocolesterol en la epidermis es el 90% restante (28). La VD<sub>3</sub> o colecalciferol constituye el 98% del total de la VD del organismo y es una prohormona que necesita de dos pasos para ser activa (Figura 1) (28). Así, la prohormona VD o colecalciferol se hidroxila en el hígado y se transforma en 25 (OH) D, denominada también 25 hidroxicalciferol o calcifediol. Finalmente existe otra hidroxilación en el riñón para convertirse en 1 alfa, 25 (OH) D llamada también calcitriol, que es la forma activa. Esta forma activa es la que penetra en la célula para unirse a sus receptores específicos en el citoplasma y posteriormente trasladarse al núcleo para ejercer su función transcripcional (28) (Figura 2).

Por lo tanto, tomar el sol sería realmente la mejor estrategia para obtener cantidades adecuadas de VD endógena la cual se almacena en el tejido graso y queda como reserva para cuando hay menor exposición solar. Sin embargo, la controversia en la actualidad está relacionada con el beneficio/riesgo de la exposición al sol.

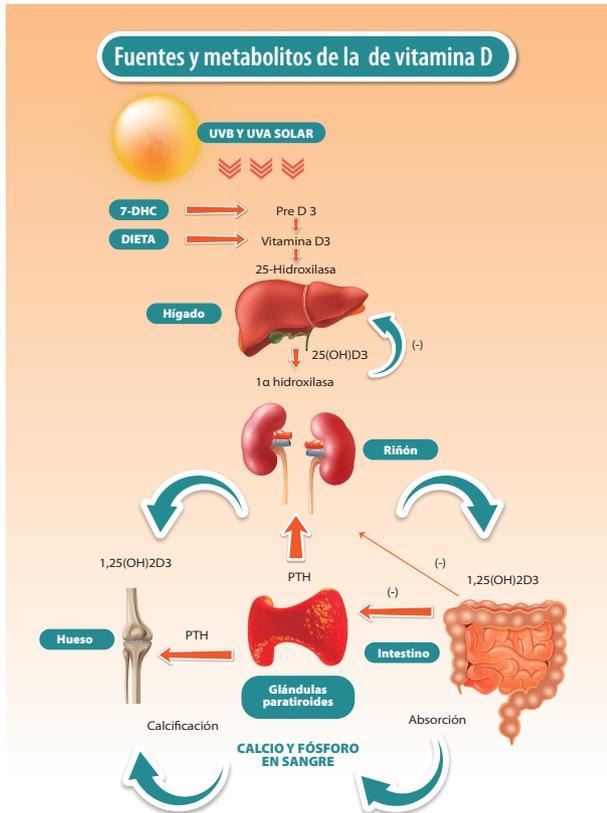


Figura 2. Fuentes y metabolitos de la de vitamina D  
Fuente: Adaptado de 28

### 3.1 Benefios de la exposición al sol

Después de 10-15 minutos de exposición de brazos y piernas a la luz solar directa en verano y en las horas cercanas al mediodía, se producen del orden de 3000 UI de VD, la síntesis de VD en la piel depende del número de fotones UVB que penetran en la epidermis (28,29).

Se han descrito varios factores que influyen en la síntesis cutánea de VD:

- En primer lugar, depende de la cantidad de 7-dehidrocolesterol en la epidermis. Los ancianos presentan menor cantidad de 7-dehidrocolesterol en su piel. Así, un individuo mayor de 70 años expuesto a la misma cantidad de luz solar produce un 25 % de la VD que una persona de 20 años.
- En segundo lugar, depende de la cantidad de melanina. Las personas con mayor contenido de melanina requieren exposiciones más prolongadas al sol para sintetizar la misma cantidad de colecalfiferol. Esto es debido a la capacidad de la melanina de absorber los fotones solares. De igual forma, las cremas con protección solar absorben las radiaciones antes de que estas penetren en la piel. Cremas protectoras con un factor superior a 8 reducen la capacidad de la piel para producir VD

en un 95 %; cremas con factor de protección 15, reducen su capacidad en más del 98 %.

- Por último, la propia intensidad de la luz solar (que varía según la hora del día), la estación y la latitud, son factores que influyen en la síntesis cutánea de VD. Durante el invierno los rayos solares entran en la tierra con un ángulo más oblicuo. En esta situación más cantidad de fotones son absorbidos por la capa de ozono. De igual forma, durante las primeras horas de la mañana y las últimas de la tarde el ángulo con el que penetran los rayos solares en la Tierra es más oblicuo. Si el ángulo de las radiaciones es menor de 45 grados no se produce ninguna absorción de sus rayos, ni se genera la VD. Esto es lo que sucede al amanecer, durante la noche, y en los meses de invierno, ya que la intensidad de la radiación UV es muy baja para que se produzca la VD. Por ello, se recomienda tomar el sol desde las 10:00 a las 15:00 h. En latitudes superiores a los 37° al norte y al sur del ecuador, especialmente durante los meses de invierno, el número de fotones que alcanza la superficie terrestre es menor. En estas situaciones la síntesis de la VD en la piel es prácticamente nula.

La exposición prolongada o en grandes zonas del organismo no ha demostrado la producción en exceso de colecalfiferol a niveles capaces de causar intoxicación. Esto es debido a que durante la exposición solar parte de la provitamina D se isomeriza a varios fotoproductos que tienen escasa actividad en el metabolismo calcio-fósforo.

Lo que queda claro es que el sol es fundamental para la producción de VD y todos sus beneficios, además de otros beneficios más allá de la VD (29) y que hay que tener en cuenta todas las posibles variables que influyen en la síntesis cutánea de VD.

### 3.2 Riesgos de la exposición al sol

Para que sea efectiva la formación de la VD, el espectro de radiación debe estar comprendido entre 295-303 nm, pero estas longitudes de onda, de acuerdo con el tiempo de exposición, pueden producir eritema solar y carcinoma espinocelular y en el caso del carcinoma basocelular o en el melanoma, el espectro de acción no está bien definido (30).

Solamente los rayos UVB producen la VD. Esto representa únicamente entre el 2-10% de la radiación ultravioleta. La mayoría de los rayos UV están compuestos de la radiación ultravioleta A (UVA), que penetra con más profundidad en la dermis y también causa más daño. Las dos formas de luz ultravioleta son muy diferentes en sus características (31). Biológicamente, se sabe que

la UVB induce daño en el ADN a través de la creación de dímeros de pirimidina, mientras que los rayos UVA lo hacen de manera menos eficiente (32-35).

Por lo tanto, el sol también puede tener consecuencias negativas, destacando el riesgo de melanoma entre otros, por lo que el conocimiento de como y cuanto sol hay que tomar se hace imprescindible (36-38).

Después de lo comentado la exposición solar nunca reemplaza la dieta ni la suplementación y/o tratamiento, debido a los riesgos que conlleva (30,31).

Nos adherimos al consejo de la mayoría de las sociedades científicas que no recomiendan tomar sol como suplementación, ya que incluso podría llegar a ser peligroso para el paciente (30,31). Pero sí se puede y debe tomar el sol, con la cantidad y cuidados especificados recomendados.

#### Mensajes clave

- La mayor parte de las dietas no contienen cantidades suficientes de alimentos ricos en VD, siendo necesaria la suplementación con el fin de alcanzar los requerimientos diarios.
- En el hombre la mayor parte de la VD proviene de la transformación cutánea del 7-dehidrocolesterol en colecalfiferol en presencia de la luz solar.
- Un adulto (raza blanca) expuesto a la luz solar o a una lámpara de luz ultravioleta produce 1 ng de colecalfiferol por cm<sup>2</sup> de piel. Se estima que la exposición solar de 10-15 minutos/día en la cara y los brazos es capaz de mantener los depósitos de la VD en niveles adecuados.
- La cantidad de exposición al sol requerida depende de la pigmentación de la piel, la latitud, la hora del día y la época del año.
- Únicamente los rayos UVB producen VD. Esto representa únicamente entre el 2-10% de la radiación ultravioleta. La mayoría de los rayos UV están compuestos de la radiación UVA, que penetra con más profundidad en la dermis y también causa más daño.
- Se ha buscado un equilibrio entre fotoexposición y fotoprotección para tener un balance positivo con exposición en horas temprana en la mañana y/o en el ocaso del sol en la tarde alrededor de 10-15 minutos.
- Como se tiene certeza de que la radiación ultravioleta es un carcinógeno cutáneo, no se debe tomar el sol como fuente primordial de VD. En una persona menor de 50 años, el sol y la alimentación balanceada puede brindar las necesidades diarias de VD. Pero, nunca la exposición solar debe reemplazar a la suplementación y menos al tratamiento con VD.

#### 4. ANÁLISIS Y CONCEPTO DE DEFICIENCIA E INSUFICIENCIA EN VD

El mejor método para determinar la cantidad de VD que tienen una persona, consiste en medir la concentración plasmática de 25(OH)D. El valor obtenido indica si los depósitos son suficientes, insuficientes o existe intoxicación. La vida media de la 25(OH)D es de aproximadamente dos semanas. Sin embargo, el coeficiente de variación de la prueba de 25(OH)D es alto y oscila entre el 7% y el 28%, lo que puede dificultar la interpretación de los resultados (31). Aunque la 1,25(OH)D es la hormona activa, no se debe utilizar para valorar los depósitos de la misma, ya que su vida media es menor de 4 horas, circula en sangre con una concentración 1.000 veces menor y, lo que es más importante, varía rápidamente, dependiendo de las regulaciones metabólicas que sufre. Cuando un individuo es deficiente en VD hay un aumento compensatorio de PTH, la cual estimula la 1-hidroxilasa renal y como consecuencia, en estados de déficit de VD las concentraciones plasmáticas de 1,25(OH)<sub>2</sub>D pueden ser normales e incluso ligeramente elevadas (28, 39).

El análisis de la VD y sus metabolitos representa un gran reto debido al alto carácter lipofílico de dichos compuestos, lo que condiciona que estos metabolitos se encuentren fuertemente unidos a sus proteínas transportadoras, uniones que se deben romper para su análisis mediante cromatografía líquida (40). Se hace necesario el uso de sistemas selectivos y altamente sensibles como la espectrometría de masas para una cuantificación exacta. También resulta crítico el uso de un sistema cerrado, que evite la degradación de los metabolitos de la VD por la luz (40).

La disparidad en los resultados afecta a todos los laboratorios con las mismas o con diferentes metodologías. La cromatografía líquida (HPLC) es comúnmente reconocida como técnica patrón oro para la determinación de metabolitos de VD (40,41), pero tiene un elevado coste de equipamiento y posee una baja frecuencia de muestreo debido a la obligatoria precipitación de proteínas y/o extracción líquido-líquido de los métodos previamente descritos, lo que ha dificultado su implementación en los laboratorios como técnica de rutina (40). Por ello muchas veces se recomienda utilizar el método de inmunoensayo por quimioluminiscencia (CLIA) (30).

Existe una considerable controversia dentro de la comunidad científica con respecto a los niveles óptimos de 25 (OH) D para la salud humana. En 2010, el Instituto de Medicina definió la deficiencia de VD como 25 (OH) D de menos de 12 ng / ml y la insuficiencia de vitamina D como 25 (OH) D de menos de 20 ng / ml (42). En 2011, The Endocrine Society definió deficiencia de VD como 25 (OH) D por debajo de 20 ng / ml (< 50 nml/L) e insuficiencia de VD como 25 (OH) D de 21–29 ng / ml

(50-75nm/L) (6). Varios estudios han reportado que los niveles de hormona paratiroidea (PTH) son inversamente proporcionales a los niveles de la VD y alcanzan una meseta en adultos con cifras entre 30 y 40 ng/ml. Además, esta cifra sérica de VD se asocia al umbral de prevención para fracturas no vertebrales y de cadera (6). Por lo tanto, la mayoría de las sociedades aceptan como normal por encima de 30 ng/ml (75nmol/L) (31,43,44) (Tabla 3).

Categorizar la fuente de e D	
Surficiencia	30-50 ng/ml (75-125 nmol/L)
Insuficiencia	21-29 ng/ml (50-75 nmol/L)
Deficiencia	< 20 ng/ml (< 50 nmol/L)

Tabla 3. Valores de 25(OH)D y significación clínica

### Mensajes clave

- El mejor método para determinar el estado corporal de VD consiste en medir la concentración plasmática de 25(OH)D.
- La cromatografía líquida (HPLC) es comúnmente reconocida como técnica patrón oro para la determinación de metabolitos de VD, pero tiene un elevado coste de equipamiento lo que ha dificultado su implantación en los laboratorios como técnica de rutina. Por ello muchas veces se recomienda utilizar el método de inmunoensayo por quimioluminiscencia (CLIA).
- La mayoría de los consensos aceptan como normal por encima de 30 ng/ml o superiores, insuficiencia entre 21-29ng/ml y déficit por debajo de 20ng/ml.

## 5. FACTORES DE RIESGO DE DÉFICIT DE VD Y ¿A QUIÉN PEDIR NIVELES DE VD?

Estos dos conceptos, factores de riesgo y a quién pedir niveles de VD, van ligados ya que los factores que afectan la absorción o el metabolismo de la VD serán los responsables de grupos de riesgo al que debemos hacer la determinación de la 25(OH)D en suero.

Existen numerosos factores que interfieren con la síntesis de la VD, su absorción o su metabolismo. Nos parece lógico dividirlo en causas extrínsecas y causas intrínsecas o debidas a la edad o a enfermedades (45) (Tabla 4).

### Causas extrínsecas

Todas las causas relacionadas con la baja ingesta o disminución de la síntesis de VD, siendo la principal: la inadecuada exposición solar: institucionalización, escasa superficie corporal expuesta, uso de ropa oscura, y cremas fotoprotectoras. También, ambientes con baja exposición a rayos UV: latitud, temporada del año, hora del día, baja ingestión de vitamina D por bajo uso de suplementos o alimentos sin fortificar, intolerancia a la lactosa (28).

### Causas intrínsecas

Todas las causas que interfieran con la síntesis, metabolización y mecanismo de acción de la VD, como son: edad avanzada, fototipo de piel, síndromes malabsortivos (enfermedad celiaca, síndrome de intestino corto, enfermedad intestinal inflamatoria, pancreatitis crónica, fibrosis quística, cirugía bariátrica), obesidad, enfermedad hepática o renal, lactancia exclusiva de pecho, embarazo, envejecimiento o toma de medicamentos como: antiepilépticos, antirretrovirales, glucocorticoides, laxantes, colestiramina, antiácidos, nifedipina, clotrimazol y espironolactona (28,42,46,47).

La deficiencia de VD se ha convertido en un problema de salud pública en todo el mundo y afecta a más de la mitad de la población. La insuficiencia/deficiencia de VD ha sido descrita en todas las edades y en ambos

<p><b>Extrínseca</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ingesta inadecuada</li> <li>• Escasa exposición a la luz solar</li> <li>• Uso de cremas con filtro de radiaciones ultravioletas (factores de protección &gt; 8)</li> <li>• Hiperpigmentación cutánea</li> <li>• Latitud donde se viva</li> </ul>
<p><b>Intrínseca</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Edad avanzada (disminución de la síntesis cutánea de vitamina D)</li> <li>• Malabsorción: <ul style="list-style-type: none"> <li>- Gastrectomía (total, parcial, bypass gástrico)</li> <li>- Enfermedades intestinales (p. ej., enfermedad de Crohn)</li> <li>- Cirrosis biliar primaria</li> <li>- Insuficiencia pancreática (p. ej., fibrosis quística)</li> <li>- Tratamiento con colestiramina</li> <li>- Colostasis crónicas</li> </ul> </li> <li>• Incremento del catabolismo de la vitamina D: <ul style="list-style-type: none"> <li>- Anticonvulsivantes</li> <li>- Antirretrovirales para VIH - Tuberculostáticos - Hiperparatiroidismo</li> </ul> </li> <li>• Enfermedad ósea de Paget</li> <li>• Enfermedades granulomatosas crónicas</li> <li>• Algunos linfomas</li> <li>• Obesidad (disminución de la biodisponibilidad de vitamina D)</li> <li>• Deficiencia de 25-hidroxicilación hepática <ul style="list-style-type: none"> <li>- Hepatopatía crónica grave/cirrosis hepática</li> </ul> </li> <li>• Deficiencia de 1<math>\alpha</math>-hidroxilación renal <ul style="list-style-type: none"> <li>- Insuficiencia renal crónica</li> <li>- Raquitismo dependiente de vitamina D tipo-I</li> <li>- Hipoparatiroidismo</li> <li>- Pseudohipoparatiroidismo</li> </ul> </li> <li>• Pérdida renal de 25-hidroxivitamina D</li> <li>• Síndrome nefrótico</li> <li>• Anomalías del receptor de 1,25-OH-vitamina D</li> <li>• Raquitismo dependiente de vitamina D-tipo II</li> </ul>

Tabla 4. Factores de riesgo del déficit de Vitamina D. Fuente Adaptado de 45

sexos (niños, jóvenes, adultos, mujeres posmenopáusicas y ancianos) (47). De igual modo, la prevalencia es alta entre muchos tipos de procesos patológicos. Se habla del cribado universal de VD dada su prevalencia, sin embargo, todavía no está indicado en la población general; tan solo debe realizarse en población de mayor riesgo (48) (Tabla 5).

<ul style="list-style-type: none"> <li>• Raquitismo</li> <li>• Osteomalacia</li> <li>• Osteoporosis</li> <li>• Enfermedad renal crónica</li> <li>• Enfermedad hepática</li> <li>• Síndromes de malabsorción:                             <ul style="list-style-type: none"> <li>- Fibrosis quística</li> <li>- Enfermedad inflamatoria intestinal</li> <li>- Enfermedad de Crohn</li> <li>- Cirugía bariátrica</li> <li>- Enteritis postradioterapia</li> </ul> </li> <li>• Hiperparatiroidismo</li> <li>• Fármacos:                             <ul style="list-style-type: none"> <li>- Anticonvulsivantes</li> <li>- Glucocorticoides</li> <li>- Antirretrovirales empleados frente el VIH</li> <li>- Antifúngicos</li> <li>- Colestiramina</li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Embarazo y lactancia</li> <li>• Ancianos institucionalizados, con historia de caídas o con historia de fracturas no traumáticas</li> <li>• Obesidad</li> <li>• Exposición solar insuficiente</li> <li>• Enfermedades granulomatosas                             <ul style="list-style-type: none"> <li>- Sarcoidosis</li> <li>- Tuberculosis</li> <li>- Histoplasmosis</li> <li>- Coccidiomicosis</li> <li>- Beriliosis</li> </ul> </li> <li>• Algunos linfomas</li> <li>• Cáncer</li> </ul>
---	---

**Tabla 5.** Indicaciones para determinar el 25(OH)D  
Fuente Adaptado de 45

### Mensajes claves

- Hoy en día no está indicado el cribado a toda la población. Habrá que solicitar 25(OH)D a todas aquellas personas con factores de riesgo y en los casos que se considere de forma individual que podría tener un déficit de VD.
- Los factores extrínsecos de riesgo de déficit de VD son aquellas relacionadas con la baja ingesta o disminución de la síntesis de VD.
- Las causas intrínsecas de riesgo de déficit de VD son todas las causas que interfieren con la síntesis, metabolización y mecanismo de acción de la VD.

## 6. DÉFICIT DE VITAMINA D Y ENFERMEDADES RELACIONADAS

Según los últimos estudios publicados sobre los procesos patológicos asociados al déficit de VD, claramente destaca la osteoporosis, osteomalacia y raquitismo o enfermedades relacionadas con el metabolismo fosfocálcico. Sin embargo, hoy existe un amplio perfil de otras enfermedades como son las relacionadas con la regulación del sistema inmune, el deterioro cognitivo,

la regulación del sistema hormonal y la regulación de la proliferación y diferenciación celular, también conocidas como acciones no clásicas de la VD (28, 49).

Entre las acciones hormonales de la VD no solo se encuentra la relación con la PTH, sino que se conoce bien el mecanismo de interacción con la insulina, a la que estimula además de disminuir la acción apoptótica de las células beta mediada por citoquinas; por tanto, está relacionada con el síndrome metabólico, la diabetes mellitus y la diabetes gestacional (50-52). Así mismo se conoce su papel como modulador de la respuesta inmune, al estar presente en los receptores de las células inflamatorias y su capacidad para inhibir la proliferación de las células T. Por tanto, puede desempeñar un papel en la inmunidad innata y adquirida y tener importancia en procesos patológicos como las enfermedades infecciosas (tuberculosis), e inmunes, (enfermedad de Crohn, la Esclerosis Múltiple o el Lupus Eritematoso) (53,54). De igual manera parece tener un papel destacado en la enfermedad cardiovascular y la obesidad, en las que subyace una inflamación crónica; de momento la experiencia es baja y hacen falta más estudios para establecer una relación causal (28,56) (Tabla 6).

Así mismo se han establecido relaciones con la proliferación y diferenciación celular y, por tanto, con el cáncer, a partir de la acción antiproliferativa en muchos tipos celulares y tejidos tumorales que expresan el receptor de la VD. (28, 57) (Tabla 6)

Dadas las diferentes acciones se ha analizado la relación de la VD con la mortalidad (58). Hay expectativas por los nuevos estudios que definan y delimiten la influencia de la VD sobre la mortalidad. Los datos epidemiológicos apuntan a ello y además se refuerza con el conocimiento del mecanismo de acción de la VD, sin embargo, estos datos todavía no son concluyentes.

Uno de los aspectos donde se avanza más con la VD es en Geriatria, más concretamente con la asociación de niveles bajos de VD y el pobre rendimiento y desempeño físico de esta población (59).

### Mensajes claves

- Las enfermedades más estudiadas en relación con el déficit de VD, son las relacionadas con la osteoporosis, osteomalacia y raquitismo o enfermedades relacionadas con el metabolismo

- **Mantiene la concentración de calcio intracelular y extracelular en rango fisiológico. Para ello:**
  - Estimula la resorción ósea
  - Induce el paso de stem cell a osteoclastos maduros
  - Aumenta la absorción intestinal de calcio
  - Aumenta la síntesis de proteína transportadora de calcio intestinal
  - Aumenta la absorción intestinal de fósforo
  - Aumenta la reabsorción renal de calcio y fósforo
- **Actúa como agente antiproliferativo en cultivos de células tumorales:**
  - Induce su diferenciación
  - Aumenta la apoptosis de líneas cancerosas
- **Actúa sobre el sistema inmune:**
  - Induce la diferenciación de monocitos a macrófagos
  - Aumenta la tasa de fagocitosis
  - Aumenta la producción de enzimas lisosomales
  - Disminuye la producción de interleucina (IL) 2
  - Aumenta la IL 10
- **Inhibe la proliferación y diferenciación de queratinocitos de la piel**
- **Reduce la actividad de la renina plasmática y los niveles de angiotensina II**
- **Estimula la insulina además de disminuir la acción apoptótica de las células beta medida por citoquinas**

**Tabla 6.** Funciones de la Vitamina D.  
Fuente Adaptado de (20)

fosfocálcico. Por esta misma razón se ha estudiado la relación y repercusión del déficit de VD con el embarazo y lactancia.

- También se han relacionado el déficit de vitamina D con muchas otras enfermedades, en las que destacan, la obesidad, la diabetes, las enfermedades autoinmunes, las enfermedades cardiovasculares y el cáncer.
- Dada la relación con tantas enfermedades y la prevalencia del déficit de VD se está analizando la relación entre VD y mortalidad.

## 7. VITAMINA D Y SISTEMA OSTEOMUSCULAR

La osteoporosis, la sarcopenia y la osteomalacia son desórdenes de gran impacto en la población, la masa y la fragilidad ósea junto con las caídas son las responsables de las fracturas osteoporóticas y claramente están asociadas a una carga de costes en salud y morbimortalidad (60). Por otra parte, para la sarcopenia se está empezando a comprobar su importancia y gran impacto de morbimortalidad, siendo la VD, el ejercicio y la toma de proteínas las únicas medidas preventivas hasta la fecha (61).

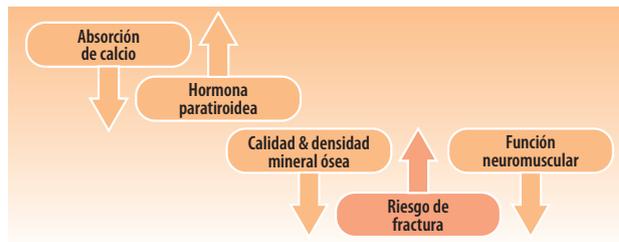
### 7.1. Vitamina D, Densidad Mineral Ósea (DMO), fracturas por fragilidad ósea.

La disminución en la ingesta y síntesis de VD y la disminución en los valores séricos de calcitriol producen una disminución de la absorción y de los valores plasmáticos de calcio, con el consiguiente

hiperparatiroidismo secundario que contribuye al aumento del recambio de calcio y a una posible pérdida de masa ósea.

Está demostrado que la calidad ósea mejora gracias a la VD por los siguientes mecanismos: disminuye la reabsorción ósea inducida por PTH y citoquinas, aumenta la formación de hueso cortical, disminuye la porosidad cortical, aumenta el número y la función de osteoblastos a través de la inducción de factores de crecimiento óseo y de la síntesis de proteínas de la matriz ósea. Además, aumenta la resistencia a las fracturas y favorece la reparación de micro-fracturas, ya que mantiene la vitalidad y la función de los osteocitos (62-64). La VD también incrementa la absorción intestinal de calcio incrementando la expresión de la cual aumenta el transporte del calcio a través del enterocito; igualmente, aumenta la absorción intestinal de fosfato (62-66).

La carencia de VD disminuye de forma importante la función de los osteoblastos. Por otra parte, induce osteoclastogénesis mediada por el RANK-Ligando (RANKL) y pérdida ósea. La deficiencia de VD también se asoció con un mayor cociente RANKL/osteoprotegerina, sin duda el mecanismo humoral responsable de la mayor actividad osteorresortiva (67). Finalmente, la VD, en colaboración con la hormona paratiroidea, estimula la reabsorción de parte del calcio filtrado en el túbulo renal (68-69). En conclusión, el déficit de vitamina D implica un aumento de la hormona paratiroidea que afecta la calidad y densidad mineral ósea y por tanto el riesgo de fractura; a eso se le suma la disminución en la función neuromuscular, (Figura3).



**Figura 3.** Déficit de Vitamina D y riesgo de fractura  
Fuente: Elaboración propia

Se ha demostrado una correlación directa entre la VD y la DMO e inversa entre la VD y DMO con la hormona paratiroidea Figura (4).

Desde un punto de vista clínico, se ha visto que la deficiencia de VD es común en pacientes con osteopenia y osteoporosis (71-75). Un estudio reciente (71), mostró que

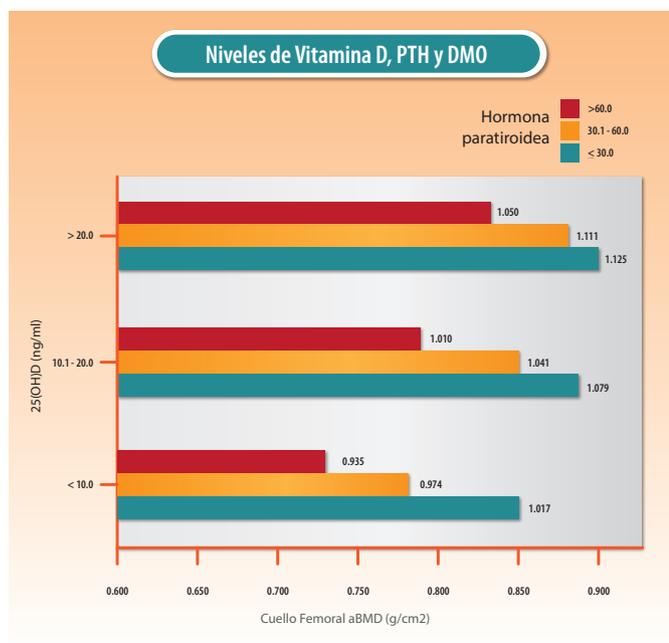


Figura 4. Niveles de Vitamina D, PTH y DMO  
Fuente: Adaptado de (70)

la ingesta de VD era más baja en mujeres con osteoporosis. Además, encontraron que un aumento en la ingesta de VD era efectivo para aumentar la DMO en grupos con baja ingesta de calcio (71). En cuanto a pacientes con fracturas osteoporóticas; dos estudios mostraron que un 95-97% de pacientes fracturados, son deficientes de VD (72,73). Además, hay estudios que muestran reducción de fracturas de columna, cadera y muñeca al suplementar a individuos de 65 a 85 años con VD en dosis desde 700 UI al día hasta 100.000 UI cada 4 meses, con o sin calcio (73-75).

Datos sobre el tratamiento de la osteoporosis con VD, muestran la necesidad de su administración junto con el calcio, cuando es necesario, y asociado al resto de los agentes terapéuticos; una revisión de Cochrane de 45 ensayos clínicos con 84.585 participantes concluyó que, aisladamente la VD no previene las fracturas, con la excepción de la población de alto riesgo (ancianos institucionalizados), en los que la administración de VD y calcio prevendría las fracturas de cadera (76). Otra revisión hecha por el Grupo DIPART (vitamin D Individual Patient Analysis of Randomized Trials) incluyó 7 estudios aleatorizados y controlados, los cuales fueron hechos en los EUA y Europa, comprendiendo

68.517 participantes de 70 años de edad promedio (15% eran varones). Como conclusión de los autores es que la VD sola en dosis de 400-800 UI no es efectiva para prevenir fracturas, sin embargo, que el calcio y la VD administrados en conjunto reducen las fracturas de cadera y todas las fracturas, incluso –probablemente– las vertebrales, independientemente de la edad, el sexo, o el antecedente de fracturas previas (77).

La recomendación actual es favorable a la inclusión de VD en cualquier plan terapéutico anti-osteoporótico, por lo que la VD es esencial en el manejo clínico de la osteoporosis. En el estudio ICARO (Incidence and Characterization of Inadequate Clinical Responders in Osteoporosis) se encontró que un tercio de las participantes presentaba déficit de VD. En ellas la DMO descendió levemente durante el período de seguimiento, y la incidencia de fracturas se duplicó a la del grupo con suficiente VD (78).

En mayo de 2013 se publicaron online las Guías de Osteoporosis 2013 de la National Osteoporosis Foundation (NOF). Respecto de la VD, se menciona textualmente que “es prudente usar como suplemento la VD sola o con calcio” (79). Estando los requerimientos de 800-1200 UI día consensuados por la mayoría de las sociedades (79-82).

### Mensajes claves

- La carencia de la VD aumenta la reabsorción ósea y disminuye la función de los osteoblastos.
- La prevalencia de la deficiencia-insuficiencia de VD en personas con osteopenia-osteoporosis es mayor del 50%.
- Esta prevalencia es mayor en pacientes con fracturas osteoporóticas.
- Las recomendaciones actuales son favorables a la inclusión de VD en cualquier plan terapéutico anti osteoporótico.
- La mayoría de las sociedades científicas recomiendan una dosis diaria entre 800 y 1200 UI/día.

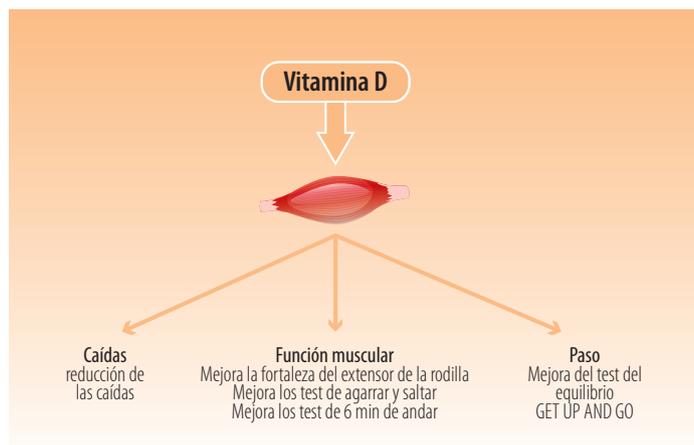
### 7.2. Vitamina D y músculo

La VD juega un papel esencial en la función muscular por sus acciones a dos niveles:

1. Acción genómica: existen receptores de VD en las células musculares, la VD se une al receptor de VD (RVD) y desencadena una respuesta con transcripción intranuclear dando lugar a diferenciación y proliferación de células musculares.
2. Acción no genómica o iónica: actuando sobre los canales de calcio, modula el transporte de calcio al interior de la célula muscular y por tanto interviene

en la transmisión de la señal celular e impulso nervioso para la contracción muscular (83).

Conocemos que la VD se une al RVD en las fibras musculares y aumenta su tamaño, mejorando la fuerza muscular y el rendimiento físico (84). Los experimentos in vivo han resaltado el papel de los RVD: en ratones sin actividad de receptores, el tamaño de las fibras musculares fue significativamente menor que el de los ratones de tipo salvaje; después de las 8 semanas de edad, la pérdida de masa muscular fue más rápida en el primer grupo que en el segundo, lo que sugiere el papel central funcional y trófico del receptor de VD en las fibras musculares (85). Durante el proceso de envejecimiento, el número de receptores de VD en el tejido muscular se reduce progresivamente, con una respuesta funcional más baja a la VD, con la consiguiente pérdida de masa muscular y fuerza muscular (86). (Figura. 5).



**Figura 5.** Vitamina D y caídas  
Fuente: Elaboración propia

Se ha estudiado el papel de la VD en la fuerza muscular y el rendimiento físico en adultos mayores (87-92), varios estudios han demostrado cómo los niveles séricos de VD están independientemente relacionados con la pérdida de masa muscular y la disminución de la fuerza muscular (87), más en hombres que en mujeres (93), lo que sugiere que las personas mayores con deficiencia de VD están extremadamente expuestas a desarrollar sarcopenia. Un meta-análisis ha demostrado como la administración de VD aumenta la fortaleza muscular (94).

En general, los estudios observacionales y los experimentos mecanicistas respaldan un vínculo biológico entre un bajo nivel de VD y la disminución relacionada con la edad en la masa y la calidad musculares, lo que sugiere que la suplementación con VD podría representar una forma efectiva de prevenir

y tratar la sarcopenia, la fragilidad y su clínica. Se necesitan otros estudios prospectivos para corroborar la importancia de VD para la salud del músculo esquelético en la edad adulta.

### Mensajes claves

- La VD se une al RVD en las fibras musculares y aumenta su tamaño, mejorando la fuerza muscular y el rendimiento físico.
- Durante el proceso de envejecimiento, el número de receptores de VD en el tejido muscular se reduce progresivamente, con una respuesta funcional más baja a la VD, con la consiguiente pérdida de masa muscular y fuerza muscular.
- Los suplementos de VD han demostrado que aumentan la fuerza muscular.

### 7.3. Asociación entre VD y caídas

Las caídas son un problema de salud pública para la población que envejece. Su prevalencia es de 30-46% anual, siendo 20% más frecuentes en mujeres que en hombres y en los pacientes institucionalizados más frecuente que en la población general. Esta incidencia de caídas aumenta con la edad y el miedo a caerse lleva a inhibir la movilidad independiente y restringe las actividades. Las caídas afectan la habilidad funcional y causan preocupación en las personas mayores en términos de estabilidad y actividad física (95).

Varios estudios sugieren una asociación entre la insuficiencia de VD y caídas en personas adultas y en ancianos y el beneficio de administrar suplementos de VD para su prevención (96-99). Bischoff-Ferrari et al (96), realizó un ensayo controlado aleatorio de 3 años donde estudió los efectos de colecalciferol más suplementos de calcio sobre el riesgo de caída. Los pacientes fueron aleatorizados para recibir 700 UI de colecalciferol más 500 mg de calcio al día frente a placebo. Ellos encontraron que la suplementación con VD reduce las probabilidades de caer en las mujeres mayores en general en un 46%, y en las mujeres menos activas en un 65% (96). Recientemente, Tricco AC y cols en un amplio meta-análisis (97), confirma estos datos. En una revisión reciente, se concluye que los adultos mayores con niveles séricos de 25 (OH) D <40 nmol / L (11,54 ng/ml) tienen menos caídas si se complementan con 800-1000 UI de ingesta diaria (98).

La relación de las caídas con los bajos niveles de VD, también ha sido demostrada en varios estudios; así, un estudio prospectivo de cohorte de los Países Bajos evaluó la relación entre niveles de VD y riesgo de caídas en 1 231 individuos mayores de 65 años, durante un año (99). En este estudio, el estado de VD de referencia se midió

seguido por un año de control de las caídas. Los resultados obtenidos mostraron que niveles bajos en el suero de 25-OH D (<10 ng/ml) se asociaron significativamente con 2 o más caídas en las personas de entre 65 y 75, incluso cuando se ajusta por diferentes tipos de cofactores.

Pero también, vale la pena señalar, que hay ensayos aleatorizados que muestran una falta de efecto de la VD sobre las caídas. Así, una revisión Cochrane (100) evaluó la eficacia de la suplementación con análogos de VD, ya sea solo o con calcio como suplemento en la prevención de caídas. El análisis global de la VD versus control no encontró diferencias significativas en la tasa de caídas (RR 0,87; IC del 95%: 0,70 a 1,08).

Los datos encontrados en los diferentes ensayos clínicos han puesto de relieve la importancia de un efecto directo de la VD en la fuerza y la función muscular, abriendo nuevas líneas de investigación sobre su mecanismo de acción (101). Dado que la VD tiene un efecto en las fibras musculares de tipo 2, es una hipótesis interesante pensar en un efecto protector de la VD sobre las caídas, a través de la mejora en la función muscular. Por otra parte, existen varias líneas de evidencia que sugieren que el riesgo de caídas en las personas con bajos niveles de 25-OH VD puede ser debido a una vía más indirecta y a través de la disfunción cognitiva y cerebelosa (102). Posiblemente, otro factor puede depender de la remodelación ósea a través del aumento de la PTH (103) (Figura 5).

Varias sociedades científicas han tenido en cuenta los resultados encontrados con los suplementos de la VD sobre las caídas. Los Servicios Preventivos Task Force de Estados Unidos han hecho una recomendación de grado B (certeza alta) que los suplementos de VD reducen las caídas. Recomiendan 600 UI al día para los adultos mayores de 51 a 70 y 800 UI para los adultos > 70 (104). La Sociedad Americana de Geriátrica da un grado de recomendación (fuerte) y señala que todos los adultos mayores con deficiencia de VD deben tomar al menos 800 UI de vitamina D al día para evitar caídas (105).. Todas estas evidencias justifican plantearnos la determinación de 25(OH)D en nuestros pacientes mayores y en aquellos con debilidad muscular y/o caídas previas. En aquellos casos con niveles bajos, debemos administrar suplementos con VD, pensando no solo en la masa ósea y riesgo de osteoporosis.

#### Mensajes claves

- La VD ejerce una importante influencia sobre el aparato locomotor y en especial sobre la función muscular.
- Su deficiencia se relaciona con mayor riesgo de caídas (sobre todo en ancianos) y por ende, de

fracturas, así como con una disminución del volumen y de la fuerza muscular.

- La VD interviene en procesos de proliferación celular muscular y en la señal osteomuscular, por ello personas con deficiencia de VD presentan mayor frecuencia e intensidad de dolores musculares y articulares crónicos, así como menor tolerancia al esfuerzo y al ejercicio.
- El concepto de prevención de caídas con VD en personas mayores de 65 parece que está ampliamente consensuado por la mayoría de las sociedades científicas relacionadas.

## 8. DEFICIENCIA DE LA VITAMINA D MÁS ALLÁ DEL HUESO

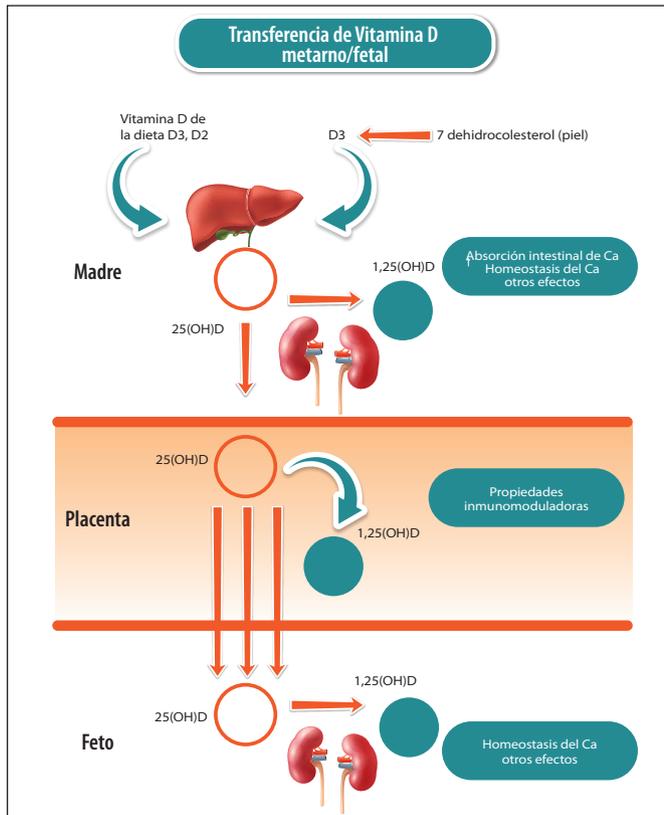
Uno de los principales y más importantes puntos a destacar es la relación entre el déficit de la VD en el embarazo y sus repercusiones en el neonato. La especial vulnerabilidad y los cambios fisiológicos que sufre la mujer embarazada hacen obligatorio consensuar el conocimiento del manejo del déficit de VD en la mujer embarazada y lactante (106, 107). Debemos repasar y conocer los efectos del estado de la VD en los tejidos extraesqueléticos, en especial a las relaciones entre el estado de la VD y diversas enfermedades que comúnmente afectan a los adultos; como son la obesidad, la diabetes, la enfermedad cardiovascular, las enfermedades inmunológicas y el cáncer. Muchos de los estudios epidemiológicos y biológicos que utilizan dosis adecuadas de suplementos de VD en poblaciones con deficiencia de VD han reportado resultados favorables, sin embargo, se necesitan más estudios prospectivos que definan y protocolicen estos beneficios (108).

### 8.1. Vitamina D, embarazo y lactancia

El déficit de VD se ha asociado con múltiples problemas de salud y lo presentan entre el 40% y el 80% de las mujeres embarazadas (109). Además, es común que las mujeres embarazadas eviten la exposición al sol debido al riesgo de aparición de manchas en la piel. El déficit de VD alcanza gran importancia en el embarazo, pues puede afectar tanto a la madre como al feto. El feto recibe VD exclusivamente de la madre por lo que un nivel bajo en los depósitos maternos puede tener serias repercusiones fetales. Las necesidades de VD fetales se incrementan durante la segunda mitad del embarazo, cuando el crecimiento óseo y la osificación son más prominentes (110).

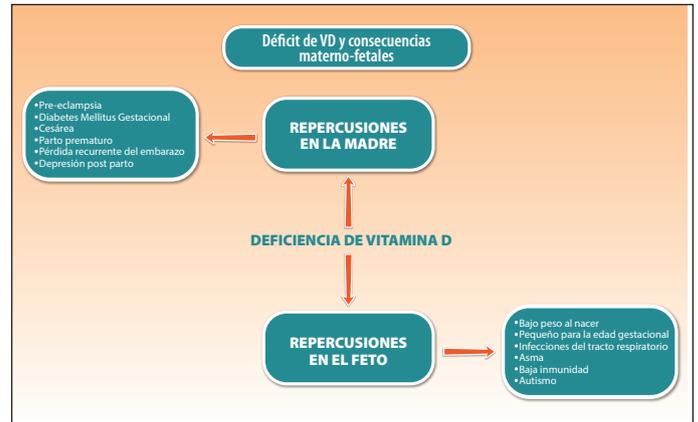
A partir de las 4 semanas de gestación el 25 (OH) D atraviesa la placenta convirtiéndose en su forma activa calcitriol gracias a la enzima 1-alfa-hidroxilasa presente en la propia placenta y en el riñón fetal. El calcitriol se une a un receptor de VD a nivel nuclear activando el

inicio de una cascada de interacciones moleculares que modulan la transcripción de genes específicos (111). Todo esto sugiere que la VD es importante para el desarrollo fetal por su papel durante los procesos de proliferación, diferenciación y maduración celular. Unas concentraciones bajas de VD pueden afectar a la organogénesis y estar relacionada con problemas de salud y resultados del embarazo (112). (Figura 6).



**Figura 6.** Traslado de Vita D materno-fetal  
Fuente: Adaptado de (112)

El déficit de VD en el embarazo se ha asociado con una mayor tasa de complicaciones obstétricas y fetales (Figura 7). Los niveles séricos bajos de VD durante el periodo perinatal se han relacionado tradicionalmente con alteraciones en metabolismo óseo. El metabolismo del calcio y la mineralización ósea son factores importantes para el desarrollo fetal y su crecimiento. Sin embargo, la tendencia actual es pensar que la deficiencia de VD durante la vida perinatal es un factor modificador de riesgo para una gran variedad de enfermedades incluyendo esclerosis múltiple, esquizofrenia, enfermedades cardiovasculares, diabetes tipo 1 y cáncer (mama y colon) (109,110).



**Figura 7.** Déficit de VD y Consecuencias materno-fetales  
Fuente: Elaboración propia

Concentraciones libres de calcitriol parece que solamente se elevan en el tercer trimestre y pueden estar en relación con el inicio del parto (109,110). Se ha sugerido también que el calcitriol regula la secreción de hormonas placentarias (p.ej. estradiol y progesterona) y previene la liberación de citoquinas inflamatorias que pueden provocar preeclampsia y parto prematuro (111). El déficit de VD se ha asociado con complicaciones maternas como preeclampsia, diabetes gestacional, parto pretérmino, HTA en el embarazo, mayor riesgo de cesárea (hasta cuatro veces con respecto a controles) y vaginosis bacteriana (111) (Figura 7).

Así mismo, concentraciones bajas de 25(OH)D en el segundo trimestre del embarazo se asocian con problemas tanto fetales como crecimiento intrauterino retardado, riesgo elevado de parto prematuro, bajo peso al nacimiento, así como fetos pequeños para su edad gestacional (112,113). Además, este déficit de vitamina D en el embarazo puede incrementar el riesgo neonatal de asma, bronquiolitis, convulsiones hipocalcémicas neonatales y alteraciones en el desarrollo muscular (114-115) (Figura 7).

Una reciente revisión de Cochrane nos indica que la provisión de suplementos de VD durante el embarazo mejora los niveles séricos de la misma al término y esto podría reducir el riesgo de parto prematuro, generar un menor riesgo de hipertensión y reducir el riesgo de bajo peso al nacer (116). En gestantes con déficit de VD, el suplemento con 4000UI/día iniciándose en la semana 12-16 del embarazo parece ser una medida efectiva y segura para conseguir niveles óptimos en el recién nacido (117).

La concentración de VD en sangre de cordón será entre el 60 y 90% del valor materno. Por tanto, mantener un aporte óptimo de VD en sangre materna es esencial para la prevención también del déficit en el recién nacido.

Actualmente existe falta de evidencia científica que recomiende el screening rutinario de déficit de VD en todas las embarazadas. En las que se sospeche un déficit de VD (obesas, piel oscura, baja exposición al sol, movilidad reducida), se puede considerar la determinación sérica de niveles de VD, pero el resultado deberá ser interpretado en el contexto de las circunstancias clínicas del paciente (117). Ofrecer la determinación de VD a todas las mujeres puede que no sea coste-eficiente comparándolo con la suplementación universal, al tener en cuenta que la VD es barata y el tratamiento se considera muy seguro, sin embargo es un punto controvertido y no todos los investigadores están de acuerdo (114).

Sin embargo, la pregunta sigue siendo si existe alguna relación causal entre la deficiencia de VD y los resultados maternos y fetales o si es solo una de las manifestaciones de estas afecciones. La etiología de los diversos resultados maternos y fetales es compleja y multifactorial con muchos factores de confusión. Para determinar los beneficios de la suplementación con VD en el embarazo se requeriría una evaluación adicional a través de ensayos clínicos aleatorizados controlados, multicéntricos y grandes. Además, los ensayos aleatorios de dosis-respuesta serían útiles para identificar la dosis óptima para la suplementación y los posibles efectos secundarios a largo plazo de la terapia con VD.

Durante años se alzaron voces indicando y alertando acerca de una posible fetotoxicidad de la VD en el embarazo. Hoy en día tras el posicionamiento del Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos (ACOG) (118) sobre la seguridad del tratamiento y suplementación con VD durante el embarazo, siempre que no se superen las 2.000 UI al día, nos permite asegurar un tratamiento adecuado a embarazadas que lo necesiten para mantenerlas en niveles de suficiencia (por encima de 30 ng/ml) de VD y evitar el riesgo de efectos adversos relacionados en que ellas pueden ser afectadas, así como a los fetos y recién nacidos. Al calcular las dosis para tratar en el embarazo debemos descontar las unidades ya aportadas por el polivitamínico que estén tomando (en general entre 5 y 10 microgramos, es decir entre 200 y 400 UI) (115).

Hay varios estudios que abordaron el contenido de VD de la leche materna y el efecto de la suplementación de VD de la madre sobre la concentración de 25 (OH) D en la leche materna (118-123). El contenido de VD de la leche materna a menudo se expresa como actividad antirraquítica (ARA), es decir, el ARA es la suma de VD más 25 (OH) D. Suponiendo una ingesta de leche promedio de 780 ml por día, el ARA de la leche materna debe ser de 513 UI / L para proporcionar el mismo suministro de VD para los bebés que un suplemento diario con 400 UI de VD, el cual generalmente es recomendado para lactantes con el fin de prevenir el raquitismo (126). Sin embargo,

debe tenerse en cuenta que solo se transfieren cantidades mínimas del 25 (OH)D del suero materno a la leche materna humana, y la concentración de VD en la misma es solo aproximadamente el 20% de las concentraciones de VD en suero materno. Por lo tanto, para proporcionar suficiente contenido de VD en la leche materna para el lactante, la ingesta de VD de la madre durante la lactancia tiene que ser mucho mayor en comparación con la ingesta durante el embarazo, ya que al nacer, las concentraciones séricas de 25 (OH) D en la sangre del cordón umbilical son aproximadamente 50 a 80% de las concentraciones séricas de 25 (OH) D de la madre (124).

Una encuesta en diferentes países sobre la actividad antirraquítica de la leche materna informó una concentración media de 45 UI / L, sin que la muestra tuviera una concentración de 513 UI / L que equivaldría a una ingesta de suplementos de VD para bebés de 400 UI por día (123). En un estudio de Hollis (120), mujeres que solo alimentaban amamantando a las 4 - 6 semanas posparto fueron aleatorizadas a tomar 400, 2400 o 6400 UI de VD por día durante 6 meses. Del grupo materno asignado a 400 UI de D, se añadió a sus bebés 400 UI día de suplementos de VD por día. A los neonatos de los otros dos grupos de madres que ingerían más VD se les dió placebo (120). El resultado principal fue que los bebés, que no recibieron ningún suplemento de VD pero cuyas madres fueron asignadas a 6400 UI de VD por día, lograron el mismo estado suficiente de VD en comparación con los bebés, que recibieron un suplemento diario de VD que contenía 400 UI (120). Por lo tanto, el suministro adecuado de VD por la leche materna es posible, pero solo se puede lograr con dosis relativamente altas de suplementos de VD administrados a la madre.

En otro estudio, Oberhelman et al., observaron que al comparar una dosis única de VD de 150,000 UI en comparación con la ingesta diaria de 5000 UI durante 28 días en mujeres lactantes, las concentraciones séricas de 25 (OH) D en los lactantes fueron similares al final del estudio (121).

Parece lógica la suplementación de VD a la madre y al bebé, sin embargo, serían necesarios más estudios para determinar la dosis y frecuencia exacta. Niveles de 25(OH)D entre 30-40 ng/ml en el embarazo y lactancia aseguran óptimos resultados. Durante el embarazo no se recomienda superar los niveles séricos de 60ng/ml por potencial riesgo de toxicidad.

Como conclusión, nuestras recomendaciones conllevan a que debemos tratar a todas las gestantes y lactantes con riesgo claro de déficit, a hacer un cribado de niveles séricos cuando se considere necesario y tratar cuando exista deficiencia o insuficiencia. En caso de dificultad en la determinación la mayoría consideramos que es mejor dar las cantidades recomendadas de VD que no darlas.

### Mensajes claves

- El feto recibe VD exclusivamente de la madre.
- El déficit de VD en el embarazo se ha asociado a mayor tasa de complicaciones obstétricas y fetales.
- La administración de suplementos hasta 2000 UI día es segura y mejora los niveles séricos maternos de VD.
- Solo se transmiten cantidades mínimas de VD del suero a la leche materna.
- Para tener suficiente contenido de VD en leche materna, habría que administrar más cantidad de VD a la madre durante el embarazo o suplementar al lactante con 400 UI/día.
- Durante el embarazo no es recomendable tener niveles séricos de 25(OH)D superiores a 60ng/ml (150nmol/l).

### 8.2. Vitamina D y obesidad

La alta prevalencia de deficiencia de VD en sujetos obesos es un hallazgo bien documentado (125-127). Probablemente se debe a la dilución volumétrica en los mayores volúmenes de grasa, suero, hígado y músculo presentes en personas obesas (55). Sin embargo, no se pueden excluir otros posibles (Figura 8). La deficiencia de VD en personas obesas no parece tener consecuencias para el tejido óseo, pero puede afectar a otros órganos, a pesar de que los estudios han mostrado resultados inconsistentes y la suplementación de VD aún no ha demostrado claramente que beneficie el estado de alteración metabólico (55). Sin embargo, cuando se requiere, debido a la dilución volumétrica en pacientes obesos, se necesitan dosis más altas de VD para lograr la misma concentración sérica en comparación con los sujetos delgados (47). Una vez alcanzada, la dosis de mantenimiento no debe diferir entre los grupos de peso normal y los obesos.

La pérdida de peso es actualmente el único tratamiento comprobado que conduce a una mejora en una serie de trastornos, incluida la deficiencia de VD. La pérdida de adiposidad, especialmente la de tejido adiposo visceral, se ha asociado fuertemente con mejores resultados de salud que contribuyen a la normalización de la resistencia a la insulina, los perfiles adversos de los lípidos y la hipertensión arterial, que son todas características del síndrome metabólico (129).

Se necesitan más estudios para determinar el papel real de la deficiencia de VD en el desarrollo de la obesidad y viceversa y el efecto de la suplementación de VD. Por lo tanto, el tratamiento con VD sigue siendo controvertido,



Figura 8. Posibles causas de déficit de VD en la obesidad  
Fuente: Adaptado de (55)

pero desde luego, aconsejado en caso de déficit de VD (130).

### Mensajes clave

- Existe una alta prevalencia de déficit de VD en personas obesas.
- Entre otras posibles causas, está la dilución volumétrica.
- En casos de déficit de VD, se necesitan dosis más altas de suplementos de VD para conseguir la misma concentración sérica que las personas con peso dentro de la normalidad.

### 8.3 VD, Diabetes y Síndrome de Ovarios Polimicroquísticos (SOP)

Como sabemos, la deficiencia de VD es frecuente y está relacionada con la patogénesis de numerosas enfermedades, incluidas las anomalías metabólicas (131). La asociación entre la deficiencia de VD y la resistencia a la insulina también se ha propuesto (132). Numerosos estudios clínicos mostraron que la suplementación con VD reduce el nivel de parámetros metabólicos como el Colesterol Total (TC), la Lipoproteína de Baja Densidad (LDL), los Triglicéridos (TG), la Hemoglobina Glucosilada (HbA1c), y disminuye el indicador de resistencia a la insulina (HOMA-IR), en pacientes con DM2 (133-134). Sin embargo, no se conoce completamente cómo la VD puede reducir el riesgo de desarrollar trastornos metabólicos.

Recientemente, se han detectado RVD y enzimas que metabolizan la VD en varios tipos de células, incluidas las células  $\beta$  pancreáticas y las células sensibles a la insulina, como los adipocitos. El tejido adiposo es un sitio importante de almacenamiento de VD y una fuente importante de adipocinas y citocinas que participan en los diferentes procesos metabólicos (135). Es bien sabido que la obesidad, especialmente visceral, es uno de los principales factores de riesgo para la DM2. También se ha sugerido que el posible vínculo entre la diabetes y la obesidad es la deficiencia de VD que coexiste con la obesidad (136).

La evidencia sugiere que la VD parece ser un regulador de numerosos eventos secuenciales que son responsables de permitir que las células  $\beta$  pancreáticas secreten insulina y, por lo tanto, controlen el nivel de glucosa en sangre. (137) (Figura 9).

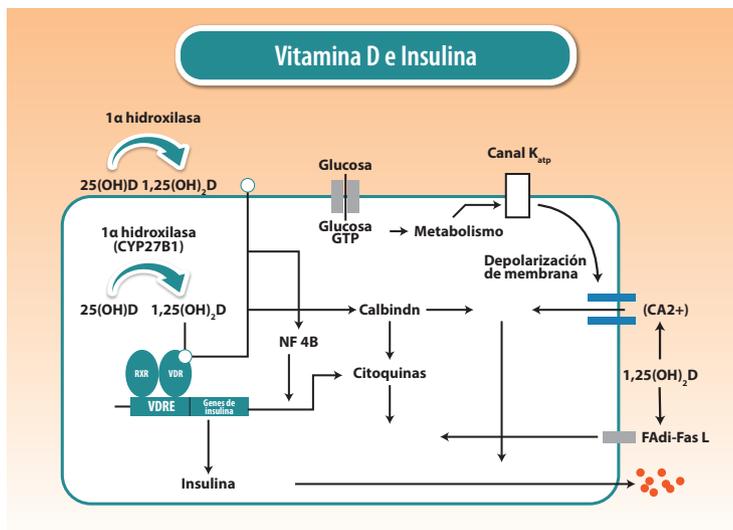


Figura 9. Vitamina D e Insulina  
Fuente: Adaptado de (137)

En un reciente meta-análisis (52), Li X y cols encontraron que, en comparación con el placebo, la suplementación oral de VD produjo mejores efectos sobre HOMA-IR en pacientes con diabetes tipo 2, aunque el resultado estuvo sujeto a una importante heterogeneidad en relación con duraciones, etnias, IMC y estados basales de VD en los estudios. Por el contrario, no se observó ningún beneficio de la suplementación con VD con respecto a la mejora de la HbA1c e insulina en ayunas (52). También señala este meta-análisis (52) que las dosis de más de 2000 UI / día se asociaron consistentemente con un mayor estado de VD después de la prueba y una mejoría mayor de los índices glucémicos. Existe debate científico sobre cual es la dosis

eficaz para conseguir los mejores efectos en personas diabéticas (13,40).

Hay datos que señalan que niveles bajos de VD se asocian con pobre control de la diabetes mellitus, así como con mayor cantidad de complicaciones tales como: polineuropatía diabética, nefropatía problemas oftalmológicos y microangiopatía (138)

Para Mirhosseini et al., (139) las duraciones más largas de la suplementación se asociaron con mayores reducciones en el control glucémico, posiblemente debido a la vida útil de 2 a 3 meses de HbA1c (139). Sin embargo, para otros autores los efectos de la suplementación con VD se manifiestan principalmente en duraciones menores de 3 meses (52,141). Una posible explicación fue la diferencia en las dosis. En realidad, la dosis promedio de los estudios incluidos en el subgrupo a corto plazo fue mucho mayor que la de los subgrupos a largo plazo (3000 versus 1833 UI / día). Además, el empeoramiento de las afecciones diabéticas con el tiempo también podría atenuar los efectos de una intervención a largo plazo (52).

Sabemos que la dosis apropiada de VD para lograr beneficios no esqueléticos aún no está clara. En la diabetes es aún más complejo, ya que existe una gran heterogeneidad debido a las diferentes duraciones, dosis y participantes involucrados en los estudios. Otras dificultades incluyen el hecho de que la mayoría de los estudios no evaluaron los efectos de la exposición al sol, la ingesta dietética y el ejercicio físico, que también pueden haber influido en el estado de la VD. Además, el uso de medicamentos antidiabéticos o terapia con insulina también podría enmascarar los beneficios de la VD, especialmente en estudios que permitieron el ajuste de la medicación durante el período de intervención. Por ello, el efecto de suplementación de la VD en esta población justifica una mayor investigación en el futuro. No cabe la menor duda que suplementar cuando hay déficit de VD es importante, sin embargo, no podemos especificar ni dosis ni duración. La mayoría de los estudios señalan dosis diarias de 2000 UI y duraciones de menos de tres meses, aunque estaría justificada la suspensión de la suplementación y pasar a dosis de mantenimiento cuando se haya llegado a rangos de normalidad de 25(OH)D en sangre.

Por otro lado, el Síndrome de Ovario Poliquístico (SOP) es uno de los trastornos endocrinos más heterogéneos en la edad reproductiva y que afecta aproximadamente al 5-10% de las mujeres. El SOP es un hiperandrogenismo químico y/o clínico asociado con anovulación crónica y ovario poliquístico. Las características clínicas incluyen infertilidad, hiperandrogenismo, obesidad, metabolismo anormal de la glucosa, resistencia a la insulina (IR),

hirsutismo y acné.

Posiblemente, la resistencia a la insulina conduce a la hiperinsulinemia y, como resultado, el aumento de la insulina promueve la secreción de andrógenos de los ovarios, lo que a su vez disminuye la cantidad de globulina de unión a la hormona sexual en suero (SHBG, por sus siglas en inglés), por lo tanto, la testosterona libre en suero es elevada y el crecimiento del folículo ovárico y la maduración se ve alterada por la hiperinsulinemia y el exceso de andrógenos.

Las mujeres con SOP, pueden tener un riesgo elevado de deficiencia de VD. Se ha observado déficit de VD en aproximadamente el 67-85% de las mujeres con SOP. Se han reportado asociaciones positivas del déficit de VD con algunas comorbilidades bien conocidas de SOP incluyendo diabetes tipo 2, resistencia a la insulina, síndrome metabólico y enfermedad cardiovascular (141). Algunos estudios informaron correlaciones positivas entre el calcio sérico total con el nivel de insulina y la resistencia a la insulina y la glucosa sérica en ayunas en la población sana de más edad. El 1,25 (OH)D probablemente tiene efecto sobre la secreción de insulina como se ha comentado con anterioridad (137,138).

En pacientes con diagnóstico de infertilidad por SOP hay datos que sugieren que tanto las tasas de implantación como de embarazo suelen ser menores en mujeres con déficit de VD (142).

En un reciente meta-análisis (141) se concluye que la suplementación con calcio y VD, puede mejorar los parámetros metabólicos y las alteraciones menstruales en los casos de SOP. También señalan que se necesitan ensayos clínicos aleatorios a largo plazo para determinar si la suplementación con VD y calcio afecta las comorbilidades del SOP y para demostrar los beneficios de la suplementación con calcio y VD en el tratamiento de mujeres con SOP.

#### **Mensajes clave**

- La deficiencia de VD es frecuente y está relacionada con la patogénesis de las anomalías metabólicas, en las que se destaca la diabetes.
- Se han detectado receptores de VD y enzimas que metabolizan la VD en las células  $\beta$  pancreáticas y las células sensibles a la insulina, como los adipocitos.
- La suplementación con VD reduce el nivel de parámetros metabólicos como el colesterol total (TC), la lipoproteína de baja densidad (LDL), los triglicéridos (TG), la hemoglobina glucosilada (HbA1c), y disminuye el indicador de resistencia a la insulina (HOMA) -IR: en pacientes con DM2.

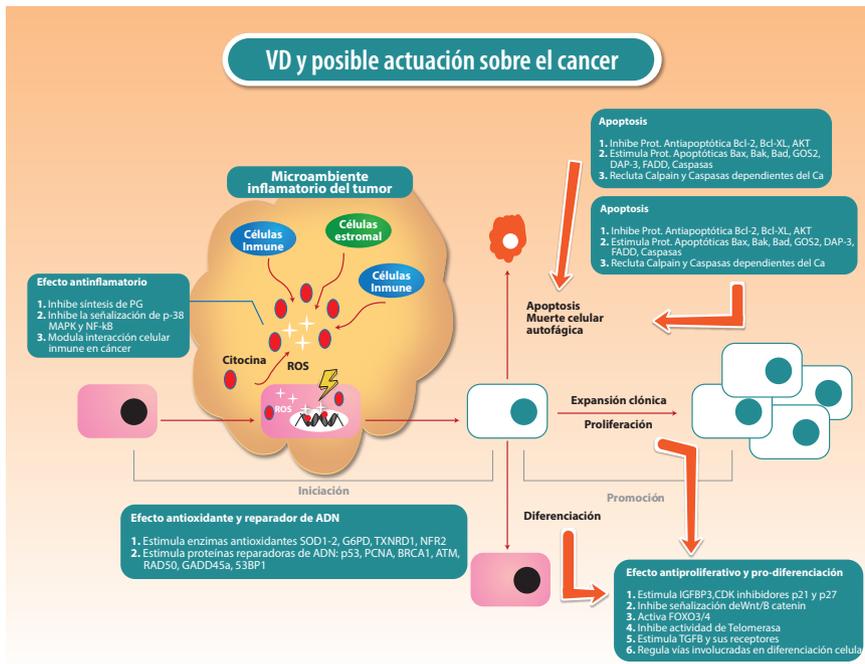
- La mayoría de los estudios señalan han sido realizados con dosis diarias de 2000 UI y duraciones de menos de tres meses.
- Las mujeres con SOP pueden tener un riesgo elevado de déficit de VD y la suplementación puede mejorar los parámetros metabólicos y las alteraciones menstruales.

#### **8.4. VD y Enfermedad Cardiovascular (ECV)**

Los niveles bajos de VD se han asociado con un mayor riesgo de ECV, como enfermedad coronaria (143), infarto de miocardio (IM) (30, 144), hipertrofia cardíaca (145), miocardiopatía (146), fibrosis (47), insuficiencia cardíaca (IC) (148). Además, se ha encontrado deficiencia de VD en enfermedades arteriales, como aneurisma (149), enfermedad arterial periférica (150), calcificación arterial (151), hipertensión (HT) (152,153) y aterosclerosis (154). Estos resultados podrían en parte explicarse, ya que el RVD controla numerosos genes implicados en procesos regulatorios de relevancia en enfermedades cardiovasculares, incluyendo la proliferación y diferenciación celular, apoptosis, estrés oxidativo, transporte de membrana, mineralización tisular y adhesión celular (155).

En animales, Assalin et al. (156) estudiaron el efecto de la deficiencia de VD en el metabolismo cardíaco, la morfología y la función, utilizando ratas Wistar macho destetadas. Estos investigadores encontraron una asociación significativa entre la deficiencia de VD y la inflamación cardíaca, el estrés oxidativo, los cambios metabólicos energéticos, la hipertrofia cardíaca, las alteraciones en la aurícula izquierda y el ventrículo izquierdo del corazón, con fibrosis y apoptosis, y disfunción sistólica (156). Estos hallazgos se asociaron con un aumento de la secreción de citoquinas, incluido el factor de Necrosis Tumoral Alfa (TNF- $\alpha$ ) y el Interferón Gamma (IFN- $\gamma$ ). Estos informes sugieren un papel importante de la deficiencia de VD en la patogénesis de la ECV y, por lo tanto, la suplementación con VD podría ser beneficiosa (Figura 10). Otro dato a tener en cuenta es que la proteína GLA, dependiente de la vitamina K; está regulada por la VD, de tal manera que el déficit de VD puede provocar un desbalance y producir una mayor calcificación arterial (157).

En pacientes en los que se administra VD, se ha visto (158,159) un menor nivel de proteína C reactiva, una mayor relajación de las células del músculo liso vascular, una disminución de la producción de renina por los riñones y una mortalidad reducida en pacientes con insuficiencia renal (160). Todos estos datos sugieren un papel protector de la VD.



**Figura 10.** VD y posible actuación sobre el cáncer  
Fuente: Adaptado de (57)

Sin embargo, los resultados clínicos no han sido homogéneos. Entre otras cosas, porque los bajos niveles de VD en muchos de los estudios pueden deberse a diferentes factores de confusión como el medio ambiente, la edad, el sexo, el estado socioeconómico y el estado nutricional. Existen discrepancias en los estudios sobre la asociación de VD y ECV. Además, Aleksova et al. (161) encontraron una curva en forma de U entre los niveles de VD y el infarto de miocardio, lo que sugiere la asociación de niveles bajos y altos de VD y ECV. Por lo tanto, se necesitan más estudios para entender mejor el papel de la VD en la ECV.

Estudios que evaluaron la suplementación con VD y marcadores de función vascular no encontraron mejoría de los marcadores de la función vascular, como tampoco mejora la función endotelial (162,163). Sin embargo, si se ha encontrado una relación inversa entre el nivel sérico de VD y colesterol total, LDL, triglicéridos y homocisteína en pacientes hiperlipidémicos, con una relación positiva con HDL (164).

En cuanto a estudios de suplementación, dosis de VD y riesgo cardiovascular, no se ha encontrado que tuvieran efecto sobre el riesgo cardiovascular, ni en un estudio de dosis mensual de 100000 UI por vía oral con 5.110 participantes (165), ni en otro estudio de suplementación con VD, a dosis de 2000 UI por un período de 5,3 años, en 25.871 participantes (166). La deficiencia de VD puede servir como un marcador novedoso y

predicador de la gravedad de las enfermedades cardiovasculares. Sin embargo, el papel beneficioso de la suplementación con VD en la ECV sigue sin ser concluyente y se necesita más investigación (57).

**Mensajes clave**

- El déficit de VD está asociado con enfermedades cardiovasculares, como enfermedad de las arterias coronarias, infarto de miocardio, insuficiencia y fibrosis cardíaca, cardiomiopatía, aterosclerosis, hipertensión y enfermedad arterial periférica.
- La suplementación con VD atenúa la inflamación y las citoquinas proinflamatorias y, por lo tanto, puede desempeñar un papel terapéutico en el tratamiento de enfermedades cardiovasculares.
- La disparidad de resultados hace necesaria la realización de más estudios, pero la posible patogénesis de la VD sobre el aparato cardiovascular hace que se esté considerando la inclusión de niveles bajos de VD en la estratificación del riesgo cardiovascular.

**8.5. VD y Cáncer**

La primera observación de una correlación inversa entre la exposición a la luz solar y la incidencia y mortalidad general por cáncer se publicó en 1941 (167). 40 años más tarde se informó de la vinculación de la luz solar con un mejor resultado en cáncer de colon (168) y posteriormente la vinculación con el cáncer de próstata (169). Desde entonces, muchos estudios epidemiológicos han respaldado y ampliado la hipótesis de la relación entre radiación UVB-VD y cáncer, en 18 tipos diferentes de cáncer (58, 170).

Existen importantes evidencias de varios cultivos celulares y estudios en animales para apoyar los efectos antitumorales de la VD (171, 172). Los datos acumulados sugieren que la VD puede regular todo el proceso de tumorigénesis, desde el inicio hasta la metástasis y las interacciones célula-microambiente (172-173). Estos mecanismos incluyen la regulación de los comportamientos celulares como la proliferación, diferenciación, apoptosis, autofagia y transición epitelial-mesenquimatoso, y la modulación de las interacciones célula-microambiente, como la angiogénesis, los antioxidantes, la inflamación y el sistema inmunitario. El papel de la VD en el cáncer ha

sido revisado ampliamente en otros estudios (172,173), proponiéndose un esquema de los posibles mecanismos antitumorales de la VD (57) (Fig. 10). Además, la acumulación de datos sugiere que las células cancerosas emplean varios mecanismos que reducen los niveles de calcitriol celular, así como disminuyen su función para protegerse de los efectos antitumorales de la VD (172,173).

En definitiva, podríamos resumir que la VD regula la expresión de genes y puede jugar un papel en la diferenciación y crecimiento celular. Muchos tipos de células malignas expresan RVD, que al unirse a los metabolitos de la VD promueven o suprimen la expresión de genes inhibiendo la proliferación, angiogénesis, potencial de invasión y de metástasis (173).

La posible protección contra el cáncer ha sido respaldada por estudios que muestran la asociación directa entre la VD y el riesgo de cáncer (58). Varios estudios han revelado una correlación inversa entre los niveles séricos de 25 (OH) D y el alto riesgo de cáncer de colon (174,175) mama (176, 177) próstata (178,179), gástrico y otros (180, 181). Una revisión sistemática de 36 estudios, indica que en pacientes recién diagnosticados de cáncer la deficiencia de VD se encuentra en un rango de 2 a 6% y de insuficiencia en un 28 a 65%, (182). Un estudio que evalúa los niveles de VD en pacientes recién diagnosticados de cáncer, encontró que un 79,7% de los pacientes eran deficientes o insuficientes de VD (183).

Debido a que los numerosos datos epidemiológicos y experimentales indican un papel beneficioso de la VD en la prevención y el tratamiento de varios tipos de cáncer, se ha investigado el uso clínico de análogos de calcitriol y de la VD (184,185). Los resultados han sido contradictorios. Así, se ha encontrado en diversos estudios y meta-análisis una relación inversa entre los niveles de 25(OH)D y la incidencia de adenoma colorrectal, incidencia y mortalidad de cáncer de colon y recto (186 ,187), sin embargo, no ha existido ninguna diferencia en otros estudios (188). Los estudios tampoco son consistentes en demostrar una asociación entre niveles de 25(OH)D y el riesgo de cáncer de mama. Un meta-análisis en 2014 encontró una reducción de la mortalidad específica por cáncer de mama de 43% en pacientes con niveles de 25(OH)D mayores de 30ng/ml, pero plantea la necesidad de estudios randomizados controlados (187). Un reciente estudio señala en sus conclusiones que la suplementación con VD es posible que reduzca el riesgo de muerte relacionado con el cáncer (189). En cuanto al cáncer de próstata, el último meta-análisis, señala que los suplementos de VD pueden ayudar a disminuir el PSA, pero no existen evidencias que puedan disminuir ni las metástasis ni la mortalidad

(190). En resumen, se está analizando si la deficiencia de VD puede contribuir al desarrollo y la progresión de muchos tipos de cánceres. Hoy no hay evidencias para recomendar VD para la prevención del cáncer y prescribir VD a pacientes con niveles normales de vitamina D. Parece aconsejable mantener niveles normales de VD en el paciente oncológico. Por otra parte, comprender en más detalle cómo el metabolismo y la señalización de la VD están desregulados en el cáncer, ayudará a desarrollar estrategias terapéuticas eficientes para superar las limitaciones del uso de la VD o sus análogos para fines clínicos.

### Mensajes clave

- Estudios epidemiológicos han demostrado que pacientes con deficiencia de VD, tienen mayor incidencia de ciertos tipos de cáncer.
- En algunos estudios, los polimorfismos en el gen RVD se han asociado con el riesgo de cáncer.
- Existen estudios contradictorios, en ocasiones por fallas metodológicas y sesgos que hacen difícil su interpretación, pero hasta el momento el resultado de revisiones sistemáticas y meta-análisis apuntan a una relación entre el déficit de VD y riesgo de determinados cánceres.
- Hasta la fecha, no todos los meta-análisis demuestran que la suplementación con VD reduzca la incidencia de cáncer, por ello no recomendamos suplementar VD con el fin preventivo de disminuir la aparición de enfermedades malignas.
- Recientes estudios señalan que la VD puede estar relacionada con una posible reducción del riesgo de muerte por cáncer.
- Por todo ello, se recomienda mantener niveles normales de VD en todo paciente con cáncer.

### 8.6. VD y Enfermedades Autoinmune

Múltiples estudios han demostrado la asociación de trastornos inmunitarios con el déficit de la VD, desde la edad pediátrica hasta la adulta (191), lo que condiciona una alteración de la regulación sobre la inmunidad innata y adquirida (192) La VD es potenciadora de la inmunidad innata y supresora de la inmunidad adquirida. De hecho, se relaciona el déficit de VD con la reactivación de alguna de las enfermedades autoinmunes, como el Lupus Eritematoso Sistémico (LES) o la artritis reumatoide (191,192). El lupus eritematoso sistémico es la enfermedad autoinmune mejor estudiada en relación a la VD, así un estudio doble ciego ha demostrado que el uso de VD disminuye índices de actividad y sobre todo índices de fatiga (192). Otras enfermedades donde se encuentra una prevalencia mayor de valores disminuidos

de VD como Psoriasis, Esclerosis sistémica, enfermedad indiferenciada del tejido conectivo, Artritis Reumatoide hacen llamar la atención, a estudiar los niveles de VD en este grupo de pacientes en el seguimiento de los mismo y en asociación a actividad clínica (193). Se deben hacer mas estudios prospectivos para evaluar la respuesta general de las enfermedad autoinmunes en relación con la VD (194), aunque en la actualidad toda paciente con LES tiene indicado, salvo contraindicación, la vitamina D como inmunomodulador (195).

En resumen, se abre una amplia gama de patologías las cuales pueden estar relacionadas con los niveles de VD, ya sea como un factor coadyuvante etiológico, o como un factor determinante en la actividad clínica y la fatiga de las enfermedades autoinmunes.

**Mensajes claves**

- Estudios han demostrado asociación de enfermedades autoinmunes con niveles bajos de VD.
- Polimorfismo del RVD (ApaI, FokI, BsmI, TaqI) se han asociado a mayor riesgo de enfermedades autoinmunes.
- Hay estudios que han demostrado la regulación de los niveles de VD los cuales se asocian al control de índices de actividad y mejoría de índices de fatiga, especialmente en el Lupus.

**9. VD Y MORTALIDAD EN GENERAL**

Los resultados de las revisiones realizadas de los diferentes estudios han sido diferentes, probablemente por los diferentes criterios de selección y las diferentes metodologías aplicadas (58). Una revisión Cochrane en 2014 encontró que la suplementación con VD disminuyó la mortalidad por todas las causas en los análisis de 56 ensayos con un total de 95.286 participantes (riesgo relativo 0,9, intervalo de confianza del 95% (0,94 a 0,99, P = 0,02) (184). Otra revisión realizada en el año 2014 que incluyó 40 ensayos con un total de 81.173 participantes también sugirió un pequeño efecto sobre la mortalidad por todas las causas (0,96, 0,93 a 1,00, P = 0,04) (196). Además, en una revisión más reciente en la que excluyeron más de 10 ensayos por razones de calidad y que incluyó además 18 ensayos controlados aleatorios publicados después de 2014, encontraron que la suplementación con VD redujo la mortalidad en los casos de cáncer, hasta en un 16% (58) (Figura 11).

Los resultados de revisiones anteriores sobre mortalidad por cáncer han sido inconsistentes.

En 2014, una revisión Cochrane de Bjelakovic y sus colegas presentaron evidencia de baja calidad en relación a que la suplementación con VD reduzca la mortalidad por cáncer (riesgo relativo 0.88, intervalo de confianza del 95% 0.78 a 0.98) (195). En paralelo, dos revisiones sistemáticas publicaron resultados similares (196,197). Sin embargo, sus meta-análisis estuvieron limitados por el número de ensayos (n≤4), la administración de una dosis generalmente baja de VD (≤1100 UI / día) e intervenciones mixtas (VD mas calcio).

En 2018, un meta-análisis realizado por Goulão (198) y sus colegas no encontró evidencia que sugiriera que la suplementación con VD sola redujera la mortalidad por cáncer (1.03, 0.91 a 1.15) (198). Sin embargo, recientemente se ha publicado un análisis (86), encontrando que la suplementación con VD redujo significativamente la mortalidad por cáncer (0.87, 0.79 a 0.96) (199)

Un hallazgo importante encontrado en uno de los estudios (58) ha sido que el efecto de la VD difiere para los suplementos de vitamina D2 y D3. Se encontró que la mortalidad por todas las causas fue significativamente menor entre los ensayos con suplementos de VD3 que en los ensayos con suplementos de vitamina D2. Del mismo modo, la suplementación con VD3 redujo el riesgo de mortalidad por cáncer, pero la vitamina D2 no. El efecto diferente sobre la mortalidad de la vitamina D2 y D3 podría explicarse por el efecto diverso sobre el aumento de las concentraciones de 25(OH)D. Históricamente, la vitamina D2 y la vitamina D3 se consideraron igualmente efectivas para elevar las concentraciones de 25 (OH)D. Actualmente, la eficacia comparativa de las vitaminas D2

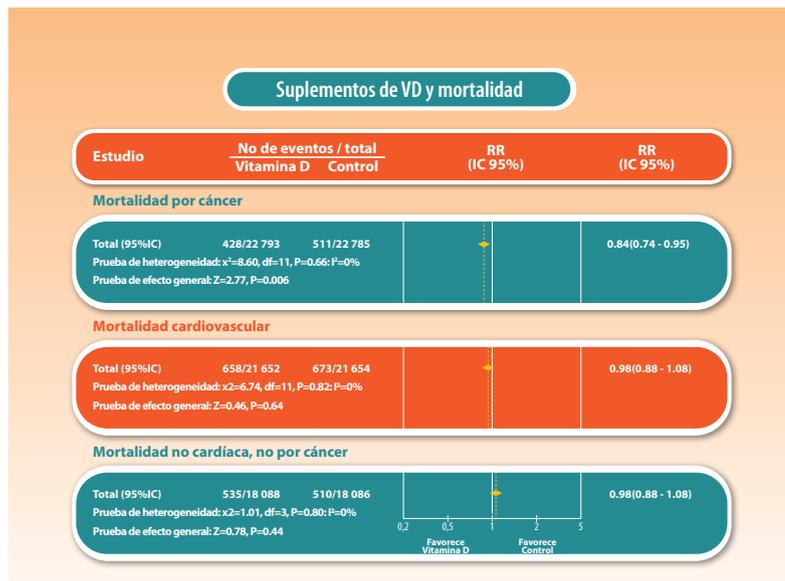


Figura 11. Suplementos de VD y Mortalidad  
Fuente: Adaptado de (58)

y D3 se ha investigado en varios ensayos de intervención, y la mayoría indica que la vitamina D3 aumenta las concentraciones de 25(OH)D de manera más eficiente que la vitamina D2 (200,201).

En estudios observacionales se ha encontrado una relación inversamente proporcional entre los niveles de 25(OH)D y el riesgo de muerte. Los eventos estudiados incluyeron muerte por enfermedad cardiovascular, cáncer y muerte por causas no vasculares u oncológicas, así como mortalidad por cualquier causa (202). Un meta-análisis sugiere que el suplemento de VD es efectivo para prevenir la mortalidad global, pero sólo en tratamientos con duración de más de 3 años. Los autores sugieren la necesidad de hacer más estudios en patologías específicas como cáncer y enfermedades cardiovasculares de duración prolongada (203).

Como podemos ver, no existe un consenso entre la relación de los niveles de VD y la disminución de la mortalidad global. Sin embargo, pareciera haber un efecto beneficioso entre niveles adecuados de la VD y la mortalidad en algunas condiciones como cáncer y edad avanzada (204), no estando tan clara en otras patologías como enfermedad cardiovascular, depresión, y sistema inmune. En la actualidad se recomienda mantener niveles adecuados de VD, ya que pareciera asociarse a padecer menos de algunas de las enfermedades señaladas. Pero es necesario realizar estudios a largo plazo para poder definir finalmente este concepto.

### **Mensajes claves**

Los estudios de observación mostraron que los niveles bajos de VD se asociaron con una mayor mortalidad por afecciones potencialmente mortales como el cáncer y las enfermedades cardiovasculares.

No existe un consenso entre la relación de los niveles de VD y la disminución de la mortalidad global. Sin embargo, pareciera haber un efecto beneficioso entre niveles adecuados de la VD y la mortalidad oncológica.

En la actualidad se recomienda mantener niveles adecuados de VD, ya que pareciera asociarse a padecer menos de algunas enfermedades señaladas. Pero es necesario realizar estudios a largo plazo para poder definir finalmente este concepto.

## **10. SUPLEMENTOS DE VD (ESQUEMAS Y DOSIS, TIEMPO, MONITOREO)**

La mayoría de los estudios informan la asociación de concentraciones séricas más altas de 25 (OH) D con mejores resultados para varias enfermedades crónicas, transmisibles y no transmisibles. La elección equilibrada de las recomendaciones a seguir depende de los resultados de salud individuales, la edad, el peso corporal, la latitud de residencia, los hábitos alimentarios y culturales.

Las recomendaciones sobre la suplementación con VD han cambiado con los años y han seguido los desarrollos científicos más recientes y las observaciones clínicas. Sin embargo, incluso las dosis actuales recomendadas por las sociedades científicas difieren significativamente entre sí y varían de 400 a 2,000 UI / día (205, 206). Esto se debe principalmente a discrepancias con respecto a la concentración considerada mínima normal de 25 (OH) D, que se definió por rangos muy amplios, entre 10 y 40 ng / ml, dependiendo de cómo los diferentes grupos de expertos percibieron la acción de la vitamina D (206, 210). La mayoría de las sociedades endocrinas, incluida la Endocrine Society (EE. UU.), y también algunas que se ocupan de la salud ósea, como la Fundación Internacional de Osteoporosis (204, 205), al igual que los últimos posicionamientos latinoamericanos (30,31) consideran que la concentración de 25 (OH) D por encima de 30 ng / ml es necesaria para lograr beneficios para la salud y son las recomendaciones en las que nos basamos nosotros. Sin embargo, otras sociedades consideran normal cifras de 25(OH)D por encima de 20ng/ml (211).

### **10.1. Recomendaciones generales**

1. La dosificación profiláctica de VD en la población general debe individualizarse según la edad, el peso corporal, la exposición al sol de un individuo, la altitud, los hábitos alimenticios y ejercicio.
2. En la población general, en caso de deficiencia de VD determinada por análisis, la administración de VD debe basarse en dosis dependientes de la concentración sérica de 25 (OH) D, la edad del paciente, el peso corporal y el estilo de vida.
3. La dosificación profiláctica de VD en los grupos de riesgo de deficiencia de VD debe implementarse de acuerdo con las recomendaciones para la población general.
4. En los grupos de riesgo, la dosificación de VD en caso de deficiencia determinada por análisis, debe basarse en dosis, dependientes de la concentración de 25 (OH) D y de la edad, además de la naturaleza de la enfermedad, el tratamiento médico y peso corporal.
5. No es necesario medir los niveles de 25(OH)D antes de los tres meses de iniciada la suplementación y/o tratamiento a menos que el paciente tenga manifestaciones que sugieran intoxicación.

### **10.2. Recomendaciones para la suplementación de Vitamina D en la población general (Figura 12)**

#### *Recién nacidos a término y bebés*

- 0–6 meses: 400 UI / día desde los primeros días de vida, independientemente de la forma de alimentación.

- 6–12 meses: 400–600 UI / día, dependiendo de la cantidad diaria de VD tomada con los alimentos.

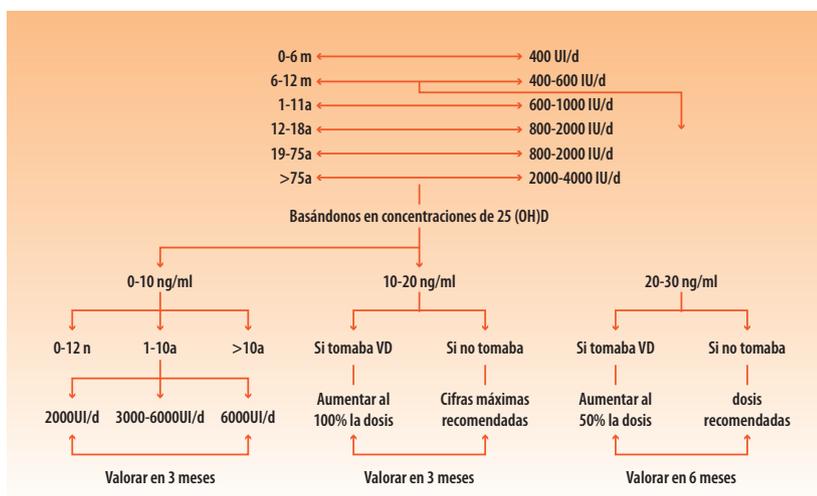


Figura 12. Suplementación de Vitamina D  
Fuente: Elaboración propia

#### Niños (1-11 años)

En niños sanos, tomar el sol con los antebrazos y las piernas descubiertos durante al menos 15 minutos entre las 10.00 y las 15.00 h, sin protector solar, no es necesaria la suplementación, aunque se puede recomendar y es segura. Si no se cumplen las pautas de exposición solar anteriores, se recomienda la suplementación de 600 a 1000 UI / día, en función del peso corporal y la ingesta de VD en la dieta.

#### Adolescentes (12-18 años) T3

En adolescentes sanos, tomar el sol con los antebrazos y las piernas descubiertos durante al menos 15 minutos entre las 10.00 y las 15.00 h, no es necesaria la suplementación, aunque puede recomendarse y es segura. Si no se cumplen las pautas de exposición al sol anteriores, se recomienda la suplementación de 800-2000 UI / día, en función del peso corporal y la ingesta de VD en la dieta.

#### Adultos (19–65 años)

En adultos sanos, tomar el sol con los antebrazos y las piernas descubiertos durante al menos 15 minutos entre las 10.00 y las 15.00 h, sin protector solar en el período de primavera-verano, no es necesaria la suplementación, aunque también se puede recomendar y es segura. Si no se cumplen las pautas de exposición al sol anteriores, se recomienda la suplementación de 800-2000 UI / día, en función del peso corporal y la ingesta de vitamina D en la dieta.

#### Personas mayores de 50 con tez oscura y personas entre 65 y 75 años

Debido a la disminución de la eficacia de la síntesis de la piel, se recomienda la administración de suplementos de VD en la dosis de 800 a 2.000 UI / día, en función del peso corporal y la ingesta dietética de VD.

#### Adultos mayores (> 75 años)

Debido a la disminución de la eficacia de la síntesis de la piel, la mala absorción potencial y el metabolismo alterado de la VD, se recomienda la administración de suplementos de 2,000–4,000 UI / día, basado en el peso corporal y la ingesta dietética de VD.

#### Mujeres embarazadas y lactantes

Las mujeres que planean un embarazo deben recibir un suministro adecuado de VD, lo mismo que la población adulta en general; si es posible bajo el control de la concentración de 25 (OH) D. Cuando se confirma el embarazo, la suplementación

debe llevarse a cabo bajo el control de la concentración de 25 (OH) D, para mantener concentraciones óptimas dentro de rangos de 30-50 ng / ml.

#### Suplementación en grupos con riesgo de deficiencia de VD

Un grupo de riesgo especial comprende individuos obesos que requieren una dosis mayor de VD con respecto a las dosis recomendadas para pares de edad similar con peso normal. En los grupos con riesgo de deficiencia de VD, la suplementación debe implementarse y seguirse bajo el control de las concentraciones de 25 (OH) D, para mantener la concentración óptima de 30–50 ng / ml. Si la evaluación de la concentración de 25 (OH) D no es posible, la dosificación se debe realizar de acuerdo con las pautas para la población general a las dosis máximas para un grupo de edad determinado.

### 10.3. Principios de suplementación y tratamiento con VD basados en concentraciones de 25 (OH) D (Figura 12)

#### Deficiencia severa 0-10 ng / ml

Verificar si la suplementación utilizada anteriormente era apropiada y corregir el manejo en consecuencia (regularización de la ingesta, dosificación, tipo de preparación y forma de suministro).

Las dosis terapéuticas deben implementarse, según la edad y el peso corporal; el ensayo de control repetido de

la concentración de 25 (OH) D debe realizarse después de 3 meses de terapia.

- Desde el nacimiento hasta los 12 meses de edad: 2,000 UI / día
- 1–18 años: 3,000–6,000 UI / día
- 18 años: 6,000 UI / día o 50.000 UI/semana

El tratamiento de la deficiencia severa debe llevarse a cabo durante 3 meses o hasta que se alcance la concentración de 25 (OH) D de 30-50 ng / ml, luego se recomienda usar una dosis de mantenimiento consecutiva, es decir, una dosis profiláctica recomendada para la población general, en relación con la edad y el peso corporal. Hay que tener en cuenta que los casos especiales como pacientes obesos, síndrome de malabsorción o pacientes con medicación concomitante que alteran el metabolismo de la VD, requieren dosis mayores de 6000 UI/día como pueden ser 10.000 UI/día, hasta llegar a alcanzar niveles de normalidad. También las dosis de mantenimiento deberán ser mayores (3000-6000UI/día).

#### *Deficiencia 10–20 ng / ml*

Verificar si la suplementación utilizada anteriormente era apropiada y corregir el manejo en consecuencia (regularizar la ingesta, dosificación, tipo de preparación y forma de suministro).

Si la suplementación con VD fue apropiada, se recomienda aumentar la dosis en un 100% y evaluar la concentración de 25 (OH) D en un período de 3 meses.

Si la VD no se complementó previamente, se recomienda comenzar la ingesta de VD a las dosis máximas recomendadas para la población general y evaluar la concentración de 25 (OH) D en un período de 3 meses.

#### *Concentración subóptima 20–30 ng / ml*

Verificar si la suplementación utilizada anteriormente era apropiada y corregir el manejo en consecuencia (regularidad de la ingesta, dosificación, tipo de preparación y forma de suministro).

Si la suplementación con VD fue apropiada, se recomienda aumentar la dosis en un 50% y considerar la evaluación de la concentración de 25 (OH) D en un período de 6 meses.

Si la VD no se complementó previamente, se recomienda comenzar la ingesta de VD a las dosis recomendadas para la población general de la misma edad y características.

#### *Concentración óptima 30–50 ng / ml*

Continuar con lo que se está haciendo

#### *Concentraciones altas 50–100 ng / ml*

Si la suplementación con VD fue apropiada, se recomienda reducir la dosis en un 50% y considerar la evaluación de la concentración de 25 (OH) D dentro del período consecutivo de 3 meses.

Si la VD se complementó con dosis superiores a las recomendadas, el suministro de VD debería interrumpirse durante 1 mes, y luego deberían iniciarse las dosis recomendadas para la población general.

#### *Por encima de 100 ng/ml*

La intoxicación por VD se define como el estado en el que la concentración de 25 (OH) D > 100 ng / ml se acompaña de hipercalcemia, hipercalciuria y supresión aparente de PTH. En casos de cifras por encima de 100 UI, que se pueden considerar tóxicas, la suplementación con VD debe suspenderse inmediatamente; se deben evaluar la calcemia y la calciuria, y se debe controlar la concentración de 25 (OH) D a intervalos de 1 mes hasta alcanzar concentraciones de 25 (OH) D de  $\leq 50$  ng / ml.

En caso de síntomas clínicos de intoxicación por VD, el tratamiento debe iniciarse inmediatamente; verificar si la suplementación utilizada anteriormente era apropiada y corregir el manejo en consecuencia (regularidad de la ingesta, dosificación, tipo de preparación y forma de suministro) Y después de alcanzar la normocalcemia, la normocalciuria y las concentraciones de 25 (OH) D  $\leq 50$  ng / ml se podría darse los suplementos de VD a las dosis recomendadas según el grupo de población al que pertenece.

Existen además de la dosis otras dos dimensiones de la suplementación con VD (que son la frecuencia y duración. Varios estudios han evaluado y confirmado la similitud de la eficacia y seguridad de una dosis equivalente a 1000 UI diarias, administradas en una sola toma de 1000 UI / día, 7000 UI / semanales o 30000 UI / mensuales durante 3 meses o incluso 100000 UI / trimestrales (30,31,212, 213).

La duración del tratamiento dependerá de la severidad de la eficiencia, en general se administra durante 3 meses. Luego de que el paciente logre los niveles séricos de 25 (OH)D entre 30-50 ng/ml se debe instaurar una dosis de mantenimiento y se recomienda evaluar nuevamente niveles séricos en 3 o 4 meses y después 2 veces al año (206).

Un ensayo con 2.256 mujeres mayores con alto riesgo de fractura de cadera, usando un bolo anual de 500,000 UI de vitamina D versus placebo, aumentó las tasas de caída (RR = 1.15; IC 95%: 1.02-1.30), con una media lograda de Concentración de 25 (OH) D de 48 ng/ml a 1 mes y 36 ng/ml a los 3 meses posteriores a la dosis, momento en el cual se habían producido la mayoría de las caídas adicionales (214). Otro ensayo probó 3 dosis mensuales de vitamina D entre 200 adultos mayores

que vivían en la comunidad y todos se habían caído en el año anterior. De los 200 participantes, el 60.5% (121 de 200) se cayó durante el período de tratamiento de 12 meses. Los dos grupos de dosis altas mensuales, 60.000 UI y 24.000 UI, no tuvieron ningún beneficio en la función de las extremidades inferiores, pero si presentaron porcentajes significativamente más altos de caídas (66.9% y 66.1%, respectivamente) en comparación con el grupo de 24,000 UI (47.9 %). Los participantes en el grupo de 24,000 UI de vitamina D (equivalente a 800 UI / día) también experimentaron una mejoría en la función las extremidades inferiores, así como la menor cantidad de caídas. Se observó un patrón consistente por las concentraciones sanguíneas de 25 (OH) D logradas, una mayor mejora funcional y la menor cantidad de caídas se observaron en el rango inferior de repleción 25 (OH) D de 10,6 a 30,3 ng/ml, mientras que no se observó ningún beneficio funcional, y por el contrario, un incremento en el número de caídas, entre 44,7–97,3 ng/ml. (215)

Ambos ensayos sugieren que los riesgos de caídas y fracturas pueden aumentar en los adultos mayores si las concentraciones de 25 (OH) D en suero alcanzan > 44,8 ng/ml, un hallazgo que requiere mayor investigación. Una explicación puede ser que existe un rango terapéutico para la vitamina D con respecto a la prevención de caídas entre las personas mayores que tuvieron una caída previa. De hecho, estos estudios apuntan al rango entre 20 a 30 ng/ml como óptimo.

Una explicación alternativa puede ser que las dosis altas en bolo de vitamina D no son ventajosas. Además, es posible que valores mas altos de 25 (OH) D, se asocien con una tendencia a caminar más, generando mayor riesgo del tipo de tropiezos y caídas, cuando se comparan con quienes están en cama o muy sedentarios. Un punto controvertido que en el momento está en análisis son las megadosis o dosis mensuales de 100.000UI o más. Estas megadosis aumentan los niveles de VD pero podrían aumentar el riesgo de caídas (216). Aún se necesitan más datos para poder recomendar su utilización.

## 11. SEGURIDAD DE LA VITAMINA D

La concentración sérica de 25 (OH) D hasta 100 ng / ml se considera segura en la población general de niños y adultos, aunque en recién nacidos prematuros, siendo un grupo específico, se ha informado un mayor riesgo de hipercalcemia en los 25 (OH) con valores D > 80 ng / ml (217). No existe evidencia hasta ahora de que estos valores puedan excederse cuando se usan las dosis apropiadas de VD. De hecho, los síntomas de toxicidad por VD se observan muy raramente (Tabla 7). Están relacionados con hipercalcemia e hipercalciuria y pueden ocurrir cuando la ingesta de VD no está controlada y es excesiva, lo que resulta en concentraciones de 25 (OH) D por encima de 100 ng / ml. Las condiciones excepcionales comprenden individuos con hipersensibilidad a la VD y también con Hipercalcemia Infantil Idiopática (IIH por sus siglas en inglés), síndrome de Williams-Beuren, enfermedades granulomatosas y algunos linfomas (218,219).

La hipersensibilidad a la VD puede deberse a un catabolismo deteriorado de calcidiol y calcitriol o una síntesis excesiva, no controlada por la retroalimentación, de calcitriol (local o sistémico) (206, 220). En caso de que se diagnostique hipersensibilidad a la VD mientras se complementa la deficiencia de VD, se sugiere mantener las concentraciones de 25 (OH) D dentro de rangos más bajos, es decir, 20-25 ng / ml en lugar de dentro de los rangos considerados óptimos, es decir, 30-50 ng / ml (206, 221).

Debe enfatizarse que, a nivel de la población general, la suplementación con VD con el uso de dosis diarias recomendadas para una edad y masa corporal determinada es segura y razonable, mientras que la incidencia de hipersensibilidad a la VD parece ser baja o al menos debería ser investigado con precisión. Además, se han determinado y estudiado los límites tolerables superiores para la población sana general para limitar el uso incontrolado de VD. (206).

En casos de intoxicación con VD completamente sintomática, como resultado de una sobredosis, el tratamiento terapéutico general incluye la hidratación con solución salina normal seguida de diuréticos de asa y el uso de glucocorticoides, bisfosfonatos, calcitonina o ketoconazol. El uso de anticonvulsivantes puede también ser una terapia efectiva. Los anticonvulsivantes y los fármacos antiépilépticos se conocen como potentes inductores de la actividad del citocromo P 450 y, en particular, su isoforma CYP3A4. La inducción de esta enzima localizada en el hígado y el intestino contribuye a un aumento del aclaramiento metabólico de los metabolitos esenciales de la vitamina D, como 25 (OH) D y 1,25 (OH) 2D (206, 220, 221).

Categoría	Valores de 25(OH)D	Síntomas
Sobredosis	50-150 ng/ml (75-375 nmol/L)	Hipercalcemia, anorexia, Náuseas, estreñimiento, depresión, cálculos renales, deterioro renal, anemia
Intoxicación	> 150-200 ng/ml (> 375-500 nmol/L)	Confusión, poliuria, polidipsia, anorexia, vómitos y debilidad muscular, a largo plazo desmineralización ósea y dolor

Tabla 7. Indicaciones para determinar el 25(OH)D Fuente Adaptado de 45

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Dusso A. El sistema hormonal de la vitamina D: lo que sabemos y lo que nos queda por saber. *Nefrología Sup Ex.* 2011; 2 (5):37-43 | doi: 10.3265/Nefrología Suplemento Extraordinario. pre2011. Jul.11071.
2. Iglesias A, Restrepo J. Historia de la vitamina D. *Rev. colomb. reumatol.* 2005; 12(1):11-32. Disponible en: <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/lil-406562>
3. Gómez de Tejada Romero MJ, Sosa Henríquez M, Del Pino Montes J, et al. Documento de posición sobre las necesidades y niveles óptimos de vitamina D. Gómez MJ et al. *Rev Osteoporos Metab Miner.* 2011; 3(1):53-64.
4. Mendes M, Darling A, Hart K, Morse S, Murphy R, Lanham-New S. Impact of high latitude, urban living and ethnicity on 25-hydroxyvitamin D status: A need for multidisciplinary action? *J Steroid Biochem Mol Biol* 2018; 188, 95-102. <https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2018.12.012>
5. Dawson-Hughes B, Mithal A, Bonjour J, Boonen S, Burckhardt P, Fuleihan G, Josse G, Lips P, Morales-Torres J, & Yoshimura N. IOF Position statement: Vitamina D recommendations for older adults. *Osteoporosis Int.* 2010; 21(7):1151-1154.
6. Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, Gordon C, Hanley D, Heaney R, Murad MH, Weaver C. Evaluation, Treatment and prevention of Vitamin D deficiency: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96(7):1911-1930.
7. Valladares T, Simões R, Bernardo W, Basso Schmitt AC, Cardoso MR, Aldrighi J. Prevalence of hypovitaminosis D in postmenopausal women: a systematic review. *Rev Assoc Med Bras.* 2019; 65(5), 691-698.
8. Lerchbaum E, Rabe T. Vitamin D and female fertility. *Curr Opin Obstet Gynecol.* 2014; 26(3):145-50. DOI: 10.1097/GCO.0000000000000065
9. Theodoratou E, Tzoulaki I, Zgaga L, Ioannidis J. Vitamin D and multiple health outcomes: umbrella review of systematic reviews and meta-analyses of observational studies and randomised trials. *BMJ.* 2014; 348:2035. DOI: 10.1136/bmj.g2035
10. Patseidou M, Haller D. Vitamin D in Adolescents: A Systematic Review and Narrative Synthesis of Available Recommendations. *J Adolesc Health.* 2019; 66(4):388-407 DOI: 10.1016/j.jadohealth.2019.08.025
11. Palacios C, Kostiuik L, Peña-Rosas JP. Vitamin D supplementation for women during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2019; 7(7).DOI: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD008873.pub4>
12. Sizar O, Khare S, Goyal A, Bansal P, Givler A. Vitamin D Deficiency. *StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020 Jan–2020 Feb 26.* Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK532266/>
13. Holick MF. Vitamin D Deficiency. *N Engl J Med* 2007; 357:266-81. Disponible en: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/nejmra070553>
14. Hilger J, Friedel A, Herr R, Rausch T, Roos F, Wahl D et al. A systematic review of vitamin D status in populations worldwide. *Br J Nutr.* 2014; 111(1):1-23. DOI: <https://doi.org/10.1017/S0007114513001840>
15. Cashman K, Dowling K, Škrabáková Z, Gonzalez-Gross M, Valtueña J, De Henauw S, Moreno S, et al. Vitamin D deficiency in Europe: pandemic? *Am J Clin Nutr.* 2016; 103(4):1033–1044 DOI: 10.3945/ajcn.115.120873
16. Mogire R, Mutua A, Kimita W, Kamau A, Bejon P, Pettifor J, Adeyemo A, Williams T, Atkinson S. Prevalence of vitamin D deficiency in Africa: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Glob Health.* 2020; 8(1):e134–e142 DOI: [https://doi.org/10.1016/S2214-109X\(19\)30457-7](https://doi.org/10.1016/S2214-109X(19)30457-7)
17. Parva N, Tadepalli S, Singh P, Qian A, Joshi R, Kandala H, Nookala V, Cheriya P. Prevalence of Vitamin D Deficiency and Associated Risk Factors in the US Population (2011-2012). *Cureus.* 2018 Jun; 10(6): e2741.. DOI: 10.7759/cureus.2741
18. Morales-Torres J. Vitamin D deficiency across Latin America. *Osteoporos Int.* 2012; 23(4):464-466.
19. Oliveri B, Plantalech L, Bagur A, Wittich AC, Rovai G, Pusiol E. et al. High prevalence of Vitamin D Insufficiency in healthy elderly people living at home in Argentina. *Eur J Clin Nutr* 2004; 58(2):337-42. DOI: 10.1038/sj.ejcn.1601786
20. Lips P, Hosking D, Lippuner K, Norquist JM, Wehren L, Maalouf G, S. Ragi-Eis, J. Chandler. The prevalence of vitamin D inadequacy amongst women with osteoporosis: an international epidemiological investigation. *J Intern Med.* 2006; 260:245- 54. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2796.2006.01685.x>
21. Saraiva GL, Cendoroglo MS, Ramos LR, Araújo LM, Vieira JG, Maeda SS, et al. Prevalence of vitamin D deficiency, insufficiency and secondary hyperparathyroidism in the elderly inpatients and living in the community of the

- city of São Paulo, Brazil. *Arq Bras Endocrinol Metabol* 2007; 51(3):437-42. DOI: 10.1590/s0004-27302007000300012
22. González G, Alvarado JN, Rojas A, Navarrete C, Velásquez CG, Arteaga E. High prevalence of vitamin D deficiency in Chilean healthy postmenopausal women with normal sun exposure: additional evidence for a worldwide concern. *Menopause* 2007; 14:(3):455-61.
  23. Rodríguez J, Valdivia G, Trincado P. Vertebral fractures, osteoporosis and vitamin D levels in Chilean postmenopausal women. *Rev Med Chil.* 2006; 135(1):31-6. DOI: 10.4067/s0034-98872007000100005
  24. Brito A, Cori H, Olivares M, Mujica M, Cediel G, López de Romaña D. Less than adequate vitamin D status and intake in Latin America and the Caribbean: A problem of unknown magnitude. *Food Nutr Bull.* 2013; 34(1):52-64 Disponible en: <https://journals.sagepub.com/doi/pdf/10.1177/156482651303400107>
  25. Hess AF, Unger LL. The cure of infantile rickets by sunlight. *JAMA* 1922 ;78(1):39-41 DOI:10.1001/jama.1922.02640540035011
  26. Steenbock H, Black A. Fat-soluble vitamins XXIII. The induction of growth-promoting and calcifying properties in fats and their unsaponifiable constituents by exposure to light. *J Biol Chem* 1925; 64:263-98
  27. Prado G, Svoboda RM, Rigel DS. What's New in Melanoma. *Dermatol Clin.* 2019; 37(2):159–168. DOI: 10.1016/j.det.2018.12.005
  28. Cucalón JM, Blay MG, Zumeta J, Blay V. Actualización en el tratamiento con colecalciferol en la hipovitaminosis D desde atención primaria. *Med Gen Fam.* 2019; 8(2): 68-78 Disponible en: <http://mgyf.org/actualizacion-en-el-tratamiento-con-colecalciferol-en-la-hipovitaminosis-d-desde-atencion-primaria/>
  29. Stalgis-Bilinski K, Boyages J, Salisbury E, Dunstan C, Henderson S & Talbot P. Burning daylight: balancing vitamin D requirements with sensible sun exposure. *Med J Aust.* 2011; 194(7):345-348. DOI: 10.5694/j.1326-5377.2011.tb03003.x
  30. Da Silva LLibre R, Barrios J, Górriz L, Arjona D, Sanjur V, López A, Troya C, Tserota K, Mayo E. Consenso de uso de vitamina D. Consenso Panameño de expertos. *Rev Med Cient [Internet].* 5 de enero de 2020 (citado 15 de marzo de 2020);32. Disponible en: <https://www.revistamedicocientifica.org/index.php/rmc/article/view/542>
  31. Vásquez-Awad D, Cano-Gutiérrez, A, Gómez-Ortiz A, González Ángel, Guzmán-Moreno R, Martínez-Reyes J, Rosero-Olarte O, Rueda-Beltz C, & Acosta-Reyes L. Vitamina D. Consenso colombiano de expertos. *Medicina.* 2017; 39(2), 140-157. Disponible en: <https://revistamedicina.net/ojsanm/index.php/Medicina/article/view/117-6>
  32. Malvy D, Guinot C, Preziosi P, et al. Relationship between vitamin D status and skin phototype in general adult population. *Photochem Photobiol* 2000; 71(4): 466-9. DOI: [https://doi.org/10.1562/0031-8655\(2000\)0710466RBVDSA2.0.CO2](https://doi.org/10.1562/0031-8655(2000)0710466RBVDSA2.0.CO2)
  33. McKinlay AF, Diffey BL. A Reference action spectrum for ultraviolet induced erythema in human skin. *Comm Int D'Eclairage J.* 1987; 6:17-22.
  34. De Gruijl FR, Sterenborg HJ, Forbes PD, et al. Wavelength dependence of skin cancer induction by ultraviolet irradiation of albino hairless mice. *Cancer Res.* 1993; 53(1):53-60.
  35. Fioletov V, McArthur L, Mathews T, Marrett L. On the relationship between erythema and vitamin D action spectrum weighted ultraviolet radiation. *J Photochem Photobiol B.* 2009; 95(1): 9-16. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jphotobiol.2008.11.014>
  36. Van der Schaft J, Ariens LF, Bruijnzeel-Koomen CA, de Bruin-Weller MS. Serum vitamin D status in adult patients with atopic dermatitis: Recommendations for daily practice. *J Am Acad Dermatol.* 2016; 75(6):1257-1259. DOI: 10.1016/j.jaad.2016.07.035
  37. Diehl JW, Chiu MW. Effects of ambient Sunlight and Photoprotection on Vitamin D Status. *Dermatol Ther* 2010; 23(1): 48-60. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1529-8019.2009.01290.x>
  38. Hartley M, Hoare S, Lithander FE, et al. Comparing the effects of sun exposure and vitamin D supplementation on vitamin D insufficiency, and immune and cardio-metabolic function: the Sun Exposure and Vitamin D Supplementation (SEDS) Study. *BMC Public Health.* 2015; 15(115). DOI: 10.1186/s12889-015-1461-7.
  39. Valero MA, Hawkins F. Metabolismo, Fuentes endógenas y exógenas de Vitamina D. *REEMO.* 2017; 16(4):63-70.
  40. Mata-Granados JM, Ferreiro-Verab C, Luque de Castro MD, Quesada Gómez JM. Determinación de los metabolitos principales de vitamina D en suero mediante extracción en fase sólida en línea con cromatografía líquida espectrometría de masas en tándem. *Rev Osteoporos Metab Miner.* 2010; 2 (2):55-60
  41. Lensmeyer GL, Wiebe DA, Binkley N, Drezner MK. HPLC method for 25-hydroxyvitamin D

- measurement: comparison with contemporary assays. *Clin Chem* 2006; 52:1120-6.
42. Holick MF. The Vitamin D deficiency pandemic: approaches for diagnosis, treatment and prevention. *Rev Endrocr Metab Disord*. 2017; 18:153-65.
  43. 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. Disponible en: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00198-010-1285-3>
  44. Cosman F, Beur SJ, Leboff MS, Lewiecki E, Tanner B, Randall S, Lindsay R. Clinicians Guide to prevention and treatment of osteoporosis. *Osteoporosis int*. 2014; 25: 2359–2381 DIO: <http://dx.doi.org/10.1007/s00198-015-3037-x>.
  45. Christakos S, Dhawan P, Verstuyf A, Verlinden, L & Carmeliet G. Vitamin D: Metabolism, Molecular Mechanism of Action, and Pleiotropic Effects. *Physiol Rev*. 2016; 96(1): 365-408. DOI: <https://doi.org/10.1152/physrev.00014.2015>
  46. Gröber U, Kisters K. Influence of drugs on vitamin D and calcium metabolism. *Dermatoendocrinol*. 2012; 4(2):158-166. DOI: 10.4161/derm.20731
  47. Cashman KD. Vitamin D Deficiency: Defining, Prevalence, Causes, and Strategies of Addressing. *Calcif Tissue Int*. 2020; 106(1):14–29
  48. Varsavsky M, Rozas P, Becerra A, Luque I , Quesada JM, Ávila V, García A, Cortés M, Naf S, Romero M, Reyes R, Jódar E, Muñoz M, en representación del Grupo de Trabajo de Osteoporosis y Metabolismo Mineral de la Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición. Recomendaciones de vitamina D para la población general. *Endocrinol. diabetes nutr*. 2017; 64(1).7-14 DOI: 10.1016/j.endinu.2016.11.002
  49. Autier P, Mullie P, Macacu A, et al. Effect of vitamin D supplementation on non-skeletal disorders: a systematic review of meta-analyses and randomised trials. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2017; 5(12):986–1004. DOI:10.1016/S2213-8587(17)30357-1
  50. Mitri J, Pittas AG. Vitamin D and diabetes. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2014; 43(1):205–232.
  51. Maddaloni E, Cavallari I, Napoli N, Conte C. Vitamin D and Diabetes Mellitus. *Front Horm Res*. 2018; 50:161–176 DOI: <https://doi.org/10.1159/00048608352>
  52. Li X, Liu Y, Zheng Y, Wang P, Zhang Y. The Effect of Vitamin D Supplementation on Glycemic Control in Type 2 Diabetes Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutrients*. 2018; 10(3):375. DOI: <https://doi.org/10.3390/nu10030375>
  53. Murdaca G, Tonacci A, Negrini S, et al. Emerging role of vitamin D in autoimmune diseases: An update on evidence and therapeutic implications. *Autoimmun Rev*. 2019; 18(9):102350. DOI:10.1016/j.autrev.2019.102350
  54. Dutta C, Kakati S, Barman B, Bora K. Vitamin D status and its relationship with systemic lupus erythematosus as a determinant and outcome of disease activity. *Horm Mol Biol Clin Investig*. 2019; 38(3): DOI:10.1515/hmbci-2018-0064
  55. Vranić L, Mikolašević I, Milić S. Vitamin D Deficiency: Consequence or Cause of Obesity? *Medicina (Kaunas)*. 2019; 55(9):541. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6780345/>
  56. Zittermann A, Pilz S. Vitamin D and Cardiovascular Disease: An Update. *Anticancer Res*. 2019; 39(9):4627–4635
  57. Jeon SM, Shin EA. Exploring vitamin D metabolism and function in cancer. *Exp Mol Med*. 2018; 50(4):20
  58. Zhang Y, Fang F, Tang J, et al. Association between vitamin D supplementation and mortality: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2019; 366: 14673. DOI: <https://doi.org/10.1136/bmj.14673>
  59. Carrasco M, Domínguez A, Martínez G, ihle S, Rojas V, Foradori A, Marín P. Niveles de vitamina D en adultos mayores saludables chilenos y su relación con desempeño funcional. *Rev Med Chile*. 2014; 142(11): 1385-1391 DOI: <http://dx.doi.org/10.4067/S0034-98872014001100004>
  60. Wu CH, Kao IJ, Hung WC, et al. Economic impact and cost-effectiveness of fracture liaison services: a systematic review of the literature. *Osteoporos Int*. 2018; 29(6):1227–1242
  61. Kamijo Y, Kanda E, Ishibashi Y, Yoshida M. Sarcopenia and Frailty in PD: Impact on Mortality, Malnutrition, and Inflammation. *Perit Dial Int*. 2018; 38(6):447–454.
  62. Sniadecki JS (1768-1838) on the cure of rickets. (1840) Cited by: W Mozolowski. *Nature*. 1939; 143:121-4.
  63. Hess A. The Prevention and Cure of Rickets by Sunlight. *Am J Public Health (NY)*.1922; 12(2):104-107.
  64. Bauer J, Freyberg R. Vitamin D intoxication with metastatic calcification. *J Am Med Assoc*. 1946;

- 130(3):1208-15.
65. MacKenna M, Freaney R. Secondary hyperparathyroidism in the elderly: means to defining hypovitaminosis D. *Osteoporos Int.* 1998; 8(2): S3-S6. DOI: 10.1007/pl00022725
  66. Anderson PH, Sawyer RK, Moore AJ, Brian M, et al. Vitamin D depletion induces RANKL-mediated osteoclastogenesis and bone loss in a rodent model. *J Bone Miner Res.* 2008; 23(11):1789-97. DOI:<https://doi.org/10.1359/jbmr.080616>
  67. DeLuca H. Overview of general physiologic features and functions of vitamin D. *Am J Clin Nutr.* 2004; 80:1689S—96S. 608.
  68. Brown SE. Vitamin D and fracture reduction: an evaluation of the existing research. *Altern Med Research.* 2008; 13(1):21-33.
  69. Gomez de Tejada MJ, Sosa M, Del Pino J, et al. Documento de posición sobre las necesidades y niveles óptimos de vitamina D. *Rev Osteoporos Metab Miner.* 2011; 3(1): 53-64. Disponible en: <http://revistadeosteoporosisymetabolismomineral.com/2017/07/11/documento-de-posicion-sobre-las-necesidades-y-niveles-optimos-de-vitamina-d/>
  70. Choi SW, Kweon SS, Choi JS, et al. The association between vitamin D and parathyroid hormone and bone mineral density: the Dong-gu Study. *J Bone Miner Metab.* 2016; 34(5):555–563
  71. Yoo KO, Kim MJ, Ly SY. Association between vitamin D intake and bone mineral density in Koreans aged  $\geq 50$  years: analysis of the 2009 Korea National Health and Nutrition Examination Survey using a newly established vitamin D database. *Nutr Res Pract.* 2019; 13(2):115–125. DOI: 10.4162/nrp.2019.13.2.115
  72. Bischoff HA, Stahelin HB, Dick W, et al. Effects of vitamin D and calcium supplementation on falls: a randomized controlled trial. *J Bone Miner Res.* 2009;18(2):343-351. DOI: <https://doi.org/10.1359/jbmr.2003.18.2.343>
  73. Simonelli C, Weiss TW, Morancey J, et al. Prevalence of vitamin D inadequacy in a minimal trauma fracture population. *Curr Med Res Opin.* 2005; 21(7):1069-1074. DOI: <https://doi.org/10.1185/030079905X50598>
  74. Gallacher SJ, McQuillian C, Harkness M, et al. Prevalence of vitamin D inadequacy in Scottish adults with non-vertebral fragility fractures. *Curr Med Res Opin.* 2005; 21:1355-1361.
  75. Bischoff-Ferrari HA, Willett WC, Wong JB, et al. Fracture prevention with vitamin D supplementation: a meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA.* 2005; 293(18):2257-2264. DOI:10.1001/jama.293.18.2257
  76. Avenell A, Gillespie WJ, Gillespie LD, et al. Vitamin D and vitamin D analogues for preventing fractures in post-menopausal women and older men. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014 2: CD000227. Doi: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD000227.pub4>
  77. Abrahamsen B, Masud T, Avenell A, et al. Patient level pooled analysis of 68,500 patients from seven major vitamin D fracture trials in US and Europe. *BMJ.* 2010; 340: b5463, DOI: 10.1136/bmj.b5463
  78. Adami S, Giannini S, Bianchi G, et al. Vitamin D status and response to treatment in postmenopausal osteoporosis. *Osteoporosis Int.* 2009; 20: 23944. Disponible en: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00198-008-0650-y>
  79. National Osteoporosis Foundation. NOF Scientific Statement. Disponible en: <http://www.nof.org/aboutosteoporosis/prevention/vitaminD>.
  80. Joint FAO/WHO Expert Consultation on Human Vitamin and Mineral Requirements. *Vitamin and Mineral Requirements in Human Nutrition.* 2nd ed. Geneva, Switzerland: WHO and FAO; 2004. Disponible en: <https://books.google.com.co/+Consultation+on+Human+Vitamin+and+Mineral+Requirements.+Vitamin+and+Mineral+Requirements+in+Human+Nutrition.&ots=I8-TYUEEDz&sig=ks2VvE2r4-3dNxffk3lQmM-Cuhs#v=onepage&q=Expert%20Consultation%20on%20Human%20Vitamin%20and%20Mineral%20Requirements.%20Vitamin%20and%20Mineral%20Requirements%20in%20Human%20Nutrition.&f=false>
  81. González, J, Guañabens N, Gomez C, et al. Guías de práctica clínica en la osteoporosis posmenopáusica, glucocorticoidea y del varón. Sociedad Española de Investigación ósea y del metabolismo. *Rev Clin Esp.* 2015; 215(9):515-526. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.rce.2015.08.003>
  82. Kanis JA, Burlet N, Cooper C, et al. European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. *Osteoporosis Int.* 2008; 19(4):399-428. DOI: 10.1007/s00198-008-0560-z
  83. Halfon M1, Phan O1, Teta D. Vitamin D: a review on its effects on muscle strenght, the risk of falls, and fragility. *Biomed Res Int.*2015;2015 DOI: <https://doi.org/10.1155/2015/953241>
  84. Shuler FD, Wingate MK, Moore GH, Giangarra C. Sports health benefits of vitamin D. *Sports Health.* 2012; 4:496–501.
  85. Endo I, Inoue D, Mitsui T, Umaki Y, Akaike M,

- Yoshizawa T, Kato S, Matsumoto T. Deletion of vitamin D receptor gene in mice results in abnormal skeletal muscle development with deregulated expression of myoregulatory transcription factors. *Endocrinology*. 2003; 144:5138–5144
86. Campbell WW, Johnson CA, McCabe GP, Carnell NS. Dietary protein requirements of younger and older adults. *Am. J. Clin. Nutr.* 2008; 88:1322–1329
  87. Houston DK, Toozee JA, Hausman DB, Johnson MA, Nicklas BJ, Miller ME, Neiberg RH, Marsh AP, Newman AB, Blair SN, et al. Change in 25-hydroxyvitamin D and physical performance in older adults. *J. Gerontol. Ser. A Biol. Sci. Med. Sci.* 2011; 66:430–436
  88. Houston DK, Toozee JA, Neiberg RH, Hausman DB, Johnson MA, Cauley JA, Bauer DC, Cawthon PM, Shea MK, Schwartz GG, et al. 25-hydroxyvitamin D status and change in physical performance and strength in older adults: The Health, Aging, and Body Composition Study. *Am. J. Epidemiol.* 2012; 176(11):1025–1034
  89. Sohl E, van Schoor NM. Vitamin D status is associated with functional limitations and functional decline in older individuals. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2013; 98:1483–1490
  90. Dam TT, von Mühlen D, Barrett-Connor EL. Sex-specific association of serum vitamin D levels with physical function in older adults. *Osteoporos. Int.* 2009; 20:751–760
  91. Houston DK, Toozee JA, Davis CC, Chaves PHM, Hirsch CH, Robbins JA, Arnold AM, Newman A.B, Kritchevsky SB. Serum 25-hydroxyvitamin D and physical function in older adults: The Cardiovascular Health Study All Stars. *J. Am. Geriatr. Soc.* 2011; 59(10):1793–1801. DOI: 10.1111/j.1532-5415.2011.03601.x
  92. Dodds RM, Granic A, Davies K, Kirkwood T, Jagger C, Sayer A. Prevalence and incidence of sarcopenia in the very old: Findings from the Newcastle 85+ study. *J. Cachexia Sarcopenia Muscle.* 2016; 7(3):28–36
  93. Roubenoff R. Sarcopenia: A Major modifiable cause of frailty in the Elderly. *J. Nutr. Health Aging.* 1999; 4(3):140–142
  94. Beaudart C, Buckinx F, Rabenda V, et al. The effects of vitamin D on skeletal muscle strength, muscle mass, and muscle power: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014; 99(11):4336–4345
  95. Khaw KSF, Visvanathan R. Falls in the Aging Population. *Clin Geriatr Med.* 2017; 33(3):357–368
  96. Bischoff-Ferrari H, Orav E, Dawson-Hughes B. Effect of cholecalciferol plus calcium on falling in ambulatory older men and women: a 3-year randomized controlled trial. *Arch Intern Med* 2006; 166 (4): 424–430.
  97. Tricco AC, Thomas SM, Veroniki AA et al. Comparisons of Interventions for Preventing Falls in Older Adults: A Systematic Review and Meta-analysis *JAMA.* 2017; 318(17):1687-1699.
  98. Dawson-Hughes B. Vitamin D and muscle function. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2017; 173:313–316
  99. Snijder M, Van Schoor N, Pluijm S, et al. Vitamin D status in relation to one-year risk of recurrent falling in older men and women. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006; 91 (8): 2980–2985.
  100. Gillespie L. D., Robertson M. C., Gillespie W. J., et al. Interventions for preventing falls in older people living in the community. *Cochrane database syst. Rev.*. 2012. Sep;9. DOI: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD007146.pub3>
  101. Ceglia L., Harris S. S. Vitamin D and its role in skeletal muscle. *Calcif. Tissue Int.* 2013; 92(2):151–162.
  102. Marcelli C, Chavoix C, Dargent-Molina P. Beneficial effects of vitamin D on falls and fractures: ¿is cognition rather than bone or muscle behind these benefits? *Osteoporos Int.* 2015; 26(1): 1–10.
  103. Brazier M, Kamel S, Maamer M, et al. Markers of bone remodeling in the elderly subject: effects of vitamin D insufficiency and its correction. *JBMR Plus.* 1995;10(11):1753–1761.
  104. Moyer V. Prevention of falls in community-dwelling older adults: U.S. Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *Ann Intern Med.* 2012; 157(3): 197–204.
  105. American Geriatrics Society Workgroup on Vitamin D Supplementation for Older Adults. Recommendations abstracted from the American Geriatrics Society Consensus Statement on vitamin D for prevention of falls and their consequences. *J Am Geriatr Soc.* 2014; 62(1): 147–152.
  106. Agarwal S, Kovilam O, Agrawal DK. Vitamin D and its impact on maternal-fetal outcomes in pregnancy: A critical review. *Crit Rev Food Sci Nutr.* 2018; 58(5):755–769.
  107. Tous M, Villalobos M, Iglesias L, Fernández-Barrés S, Arija V. Vitamin D status during pregnancy and offspring outcomes: a systematic

- review and meta-analysis of observational studies. *Eur J Clin Nutr.* 2020; 74(1):36–53
108. Wimalawansa SJ. Non-musculoskeletal benefits of vitamin D. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2018; 175:60–81 DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2016.09.016>
  109. Kaludjerovic J, Vieth R. Relationship between vitamin D during perinatal development and health. *J Midwifery Womens Health.* 2010;55(6):550-60.
  110. Althaus J. Vitamin D and pregnancy: 9 things you need to know. *OBG management*, august 2011. Disponible en: <https://www.mdedge.com/obgyn/article/64426/obstetrics/vitamin-d-and-pregnancy-9-things-you-need-know>
  111. Aghajafari F, Nagulesapillai T, Ronksley PE, Tough SC, O’Beirne M, Rabi DM. Association between maternal serum 25-hydroxyvitamin D level and pregnancy and neonatal outcomes: systematic review and meta-analysis of observational studies. *BMJ.* 2013;346: f1169. DOI: <https://doi.org/10.1136/bmj.f1169>
  112. Miliku K, Vinkhuyzen A, Blanken L, McGrath J, Eyles D, Burne T, Hofman A, et al. Maternal Vitamin D concentrations during pregnancy, fetal growth patterns, and risks of adverse birth outcomes. *Am J Clin Nutr.* 2016;103(6):1514-22.
  113. Bodnar LM, Platt RW, Simhan HN. Early-pregnancy vitamin D deficiency and risk of preterm birth subtypes. *Obstet Gynecol.* 2015 Feb;125(2):439-47.
  114. Kim YR, Seo SC, Yoo Y, Choung JT. ¿Are children with asthma in South Korea also associated with vitamin D deficiency? *Environ Health Toxicol.* 2017 Feb;32: e2017005.
  115. Palacios S, Marcos M, Calleja k, Fernandez Gomez I, Cobian F y Lopez AC. Posicionamiento de vitamina D en ginecología y obstetricia: consenso de expertos. Madrid: Edit Selene 2016
  116. De-Regil LM, Palacios C, Lombardo LK et al. Vitamin D supplementation for women during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* 2016, (1). DOI: 10.1002/14651858.CD008873.pub3.
  117. Grundmann M, and von Versen-Höynck F. Vitamin D - roles in women’s reproductive health? *Reprod. Biol. Endocrinol.* 2011, 9:(146) Disponible en: <http://www.rbej.com/content/9/1/146>
  118. Committee opinion Nº495 ACOG: Vitamin D: screening and supplementation during pregnancy. *Obstet Gynecol* 118(1):197-8 DOI: 10.1097/AOG.0b013e318227f06b
  119. Abe SK, Balogun OO, Ota E, Takahashi K, Mori R. Supplementation with multiple micronutrients for breastfeeding women for improving outcomes for the mother and baby. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2016; 2: DOI: 10.1002/14651858.CD010647.pub2
  120. Hollis BW, Wagner CL, Howard CR, Ebeling M, Shary JR, Smith PG, Taylor SN, Morella K, Lawrence RA, Hulsey TC Maternal versus infant vitamin D supplementation during lactation: A randomized controlled trial. *Pediatrics.* 2015; 136(4):625–634.
  121. Oberhelman S.S., Meekins M.E., Fischer P.R., Lee B.R., Singh R.J., Cha S.S., Gardner B.M., Pettifor J.M., Croghan I.T., Thacher T.D. Maternal vitamin D supplementation to improve the vitamin D status of breast-fed infants. A randomized controlled trial. *Mayo Clin. Proc.* 2013; 88(12):1378–1387. DOI: 10.1016/j.mayocp.2013.09.012
  122. Thiele DK, Senti JL, Anderson CM. Maternal vitamin D supplementation to meet the needs of the breastfed infant: A systematic review. *J. Hum. Lact.* 2013; 29:163–170.
  123. Stoutjesdijk E, Schaafsma A, Nhien NV, Khor GL, Kema IP, Hollis BW, Dijck-Brouwer DAJ, Muskiet FAJ. Milk vitamin D in relation to the ‘adequate intake’ for 0-6-month-old infants: A study in lactating women with different cultural backgrounds, living at different latitudes. *Br. J. Nutr.* 2017; 118:804–812
  124. O’Callaghan KM, Hennessy Á, Hull GLJ, Healy K, Ritz C, Kenny LC, Cashman KD, Kiely ME Estimation of the maternal vitamin D intake that maintains circulating 25-hydroxyvitamin D in late gestation at a concentration sufficient to keep umbilical cord sera  $\geq 25\text{--}30$  nmol/L: A dose-response, double-blind, randomized placebo-controlled trial in pregnant women at northern latitude. *Am. J. Clin. Nutr.* 2018; 108(10):77–91
  125. Weijin M, Hai C, Kui Sing A. Prevalence and Determinants of Vitamin D Deficiency Among the Overweight and Obese Singaporeans Seeking Weight Management Including Bariatric Surgery: a Relationship with Bone Health. *Obes Surg.* 2018; 28(8):2305–2312. Disponible em: <https://link.springer.com/article/10.1007/s11695-018-3142-y>
  126. Duarte C, Carvalheiro H, Rodrigues AM, et al. Prevalence of vitamin D deficiency and its predictors in the Portuguese population: a nationwide population-based study. *Arch Osteoporos.* 2020; 15(1):36. DOI: 10.1007/s11657-020-0695-x
  127. Liu X, Baylin A, Levy PD. Vitamin D deficiency and insufficiency among US adults: prevalence, predictors and clinical implications. *Br J Nutr.* 2018; 119(8):928–936.

128. Drincic A.T., Armas L.A., Van Diest E.E., Heaney R.P. Volumetric Dilution, Rather Than Sequestration Best Explains the Low Vitamin D Status of Obesity. *Obesity*. 2012; 20:1444–1448
129. Gangloff A., Bergeron J., Lemieux I., Després J.-P. Changes in circulating vitamin D levels with loss of adipose tissue. *Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care*. 2016; 19(5):464–470
130. Walsh JS, Bowles S, Evans AL. Vitamin D in obesity. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2017; 24(6):389–394
131. Wang H, Chen W, Li D, Yin X, Zhang X, Olsen N, Zheng SG. Vitamin D and Chronic Diseases. *Aging Dis*. 2017; 8:346–353
132. Tao S., Yuan Q., Mao L., Chen F.-L., Ji F., Cui Z.-H. Vitamin D deficiency causes insulin resistance by provoking oxidative stress in hepatocytes. *Oncotarget*. 2017; 8:67605–67613
133. Barzegari M, Sarbakhsh P, Mobasser M, Noshad H, Esfandiari A, Khodadadi B, Gargari BP. The effects of vitamin D supplementation on lipid profiles and oxidative indices among diabetic nephropathy patients with marginal vitamin D status. *Diabetes Metab. Syndr*. 2019; 13:542–547
134. El Hajj C, Chardigny JM, Boirie Y, Yammine K, Helou M, Walrand S. Effect of Vitamin D Treatment on Glucose Homeostasis and Metabolism in Lebanese Older Adults: A Randomized Controlled Trial. *J. Nutr. Health Aging*. 2018; 22:1128–1132
135. Abbas M.A. Physiological functions of Vitamin D in adipose tissue. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol*. 2017; 165:369–381
136. Li Y.-X., Zhou L. Vitamin D Deficiency, Obesity and Diabetes. *Cell. Mol. Biol*. 2015; 61:35–38 DOI : 10.14715/cmb/2015.61.3.8
137. Szymczak-Pajor I, Śliwińska A. Analysis of Association between Vitamin D Deficiency and Insulin Resistance. *Nutrients*. 2019; 11(4):794
138. Alam U, Drul-Devaler Y, Javed S, Malik R. Vitamin D and Diabetic Complications: True or False Prophet? *Diabetes Ther*. 2016; 7(1):11-26. DOI: 10.1007/s13300-016-0159-x
139. Mirhosseini N, Vatanparast H, Mazidi M, Kimball SM. The Effect of Improved Serum 25-Hydroxyvitamin D Status on Glycemic Control in Diabetic Patients: A Meta-Analysis. *J. Clin. Endocrinol. Metab*. 2017; 102:3097–3110
140. Nigil HN, Anton A, John J, Mittal M. Effect of vitamin D supplementation on glycemic control in patients with type 2 diabetes: A systematic review of interventional studies. *J. Diabetes Metab. Disord*. 2015; 14(3) DOI: 10.1186/s40200-015-0130-9
141. Shojaeian Z, Sadeghi R, Latifnejad Roudsari R. Calcium and vitamin D supplementation effects on metabolic factors, menstrual cycles and follicular responses in women with polycystic ovary syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Caspian J Intern Med*. 2019; 10(4):359–369.
142. Paffoni A, Ferrari S, Vigano P, Pagliardini L, Papaleo E, Candiani M, Tirelli A, Fedele L and Somigliana E. Vitamin D Deficiency and Infertility: Insights From in vitro Fertilization Cycles Alessio Somigliana. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014; 99(11): E2372–E2376 DOI: <https://doi.org/10.1210/jc.2014-1802>
143. Evans AL, Paggiosi MA, Eastell R, Walsh JS. Bone Density, Microstructure and Strength in Obese and Normal Weight Men and Women in Younger and Older Adulthood. *J. Bone Miner. Res*. 2015; 30:920–928. DOI: 10.1002/jbmr.2407.
144. Somuncu MU, Serbest NG, Akgül F, et al. The relationship between a combination of vitamin D deficiency and hyperuricemia and the severity of coronary artery disease in myocardial infarction patients. *Turk Kardiyol Dern Ars*. 2020; 48(1):10–19
145. Bolland MJ, Grey AB, Ames RW, Mason BH, Horne AM, Gamble GD, Reid IR The effects of seasonal variation of 25-hydroxyvitamin D and fat mass on a diagnosis of vitamin D sufficiency. *Am. J. Clin. Nutr*. 2007; 86(15):959–964
146. Drincic A, Fuller E, Heaney RP, Armas LAG 25-Hydroxyvitamin D Response to Graded Vitamin D3 Supplementation Among Obese Adults. *J. Clin. Endocrinol. Metab*. 2013; 98(12):4845–4851. DOI:10.1210/jc.2012-4103.
147. Carrelli A, Bucovsky M, Horst R. Vitamin D storage in adipose tissue of obese and normal weight women. *J. Bone Miner. Res*. 2017; 32:237–242.
148. Mason C, Xiao L, Imayama I, Duggan CR, Bain C, Foster-Schubert KE, Kong A, Campbell KL, Wang C-Y, Neuhouser ML, et al. Effects of weight loss on serum vitamin D in postmenopausal women. *Am. J. Clin. Nutr*. 2011; 94(1):95–103 DOI: 10.3945/ajcn.111.015552
149. Gangloff A, Bergeron J, Lemieux I, Després JP. Changes in circulating vitamin D levels with loss of adipose tissue. *Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care*. 2016; 19:464–470
150. Targher G, Bertolini L, Scala L, Cigolini M, Zenari L, Falezza G, Arcaro G. Associations between

- serum 25-hydroxyvitamin D3 concentrations and liver histology in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis.* 2007; 17(7):517–524
151. Macdonald HM, Mavroeidi A, Aucott LA, Diffey BL, Fraser WD, Ormerod AD, Reid DM. Skin Color Change in Caucasian Postmenopausal Women Predicts Summer-Winter Change in 25-Hydroxyvitamin D: Findings from the ANSAViD Cohort Study. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2011; 96(9):1677–1686.
  152. Wamberg L, Pedersen SB, Rejnmark L, Richelsen B. Causes of Vitamin D Deficiency and Effect of Vitamin D Supplementation on Metabolic Complications in Obesity: A Review. *Curr. Obes. Rep.* 2015; 4:429–440.
  153. Wood RJ Vitamin D and adipogenesis: New molecular insights. *Nutr. Rev.* 2008; 66(1):40–46 DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1753-4887.2007.00004.x>
  154. Martini LA, Wood RJ. Vitamin D Status and the Metabolic Syndrome. *Nutr. Rev.* 2006; 64:479–486
  155. Schnatz P, Manson JE. Vitamin D and Cardiovascular Disease: An Appraisal of the Evidence. *Clin Chem* 2014; 60(4): 600-9.
  156. Assalin HB, Rafacho BP, dos Santos PP, et al. Impact of the length of vitamin D deficiency on cardiac remodeling. *Circ Heart Fail.* 2013; 6(4):809-816
  157. Weng J, Zhou J, Robetson G, Lee V. Vitamin D in Vascular Calcification: A Double-Edged Sword? *Nutrients.* 2018; 10(5):652, DOI: 10.3390/nu10050652
  158. Autier P, Gandini S. Vitamin D supplementation and total mortality: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med.* 2007; 167(16): 1730-1737.
  159. Urruticoechea-Arana A, Martin-Martinez MA, Castaneda S, et al. Vitamin D deficiency in chronic inflammatory rheumatic diseases: results of the cardiovascular in rheumatology [CARMA] study. *Arthritis Res Ther.* 2015; 17(1): 211. DOI: 10.1186/s13075-015-0704-4
  160. Binkley N. Does low vitamin D status contribute to “age-related” morbidity? *J Bone Miner Res.* 2007; 22(2): V55-V58. DOI: 10.1359/jbmr.07s212
  161. Aleksova A, Beltrami AP, Belfiore R, et al. U-shaped relationship between vitamin D levels and long-term outcome in large cohort of survivors of acute myocardial infarction. *Int J Cardiol.* 2016; 223:962-966
  162. Beveridge L, Khan F, Struthers AD, et al. Effect of Vitamin D Supplementation on Markers of Vascular Function: A Systematic Review and Individual Participant Meta-Analysis. *J Am Heart Assoc.* 2018; 7(11): e008273. DOI: 10.1161/JAHA.117.008273
  163. Hussin AM, Ashor AW, Schoenmakers I, et al. Effects of Vitamin D supplementation on endothelial function: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Eur J Nutr.* 2017; 56(3):1095-1104.
  164. Glueck Ch, Jetty V, Rothschild M, et al. Associations between Serum 25-hydroxyvitamin D and Lipids, Lipoprotein Cholesterols, and Homocysteine. *North Am J Med Sci.* 2016; 8(7):284-90.
  165. Scragg R, Stewart AW, Waayer D, et al. Effect of Monthly High-Dose Vitamin D Supplementation on Cardiovascular Disease in the Vitamin D Assessment Study A Randomized Clinical Trial. *JAMA Cardiol* 2017; 2(6):608-616
  166. Manson J, Cook NR, Lee I, et al. Vitamin D supplements and prevention of cancer and cardiovascular disease. *N Engl J Med.* 2019; 380(1): 33-44.
  167. Apperly FL. The relation of solar radiation to cancer mortality in North America. *Cancer Res.* 1941; 1:191
  168. Garland CF, Garland FC. ¿Do sunlight and vitamin D reduce the likelihood of colon cancer? *Int J. Epidemiol.* 1980; 9:227–231
  169. Hanchette CL, Schwartz GG. Geographic patterns of prostate cancer mortality. Evidence for a protective effect of ultraviolet radiation. *Cancer.* 1992; 70:2861–2869
  170. Grant WB, Mohr SB. Ecological studies of ultraviolet B, vitamin D and cancer since 2000. *Ann. Epidemiol.* 2009; 19:446–454
  171. Fleet JC, DeSmet M, Johnson R, Li Y. Vitamin D and cancer: a review of molecular mechanisms. *Biochem J.* 2012; 441:61–76.
  172. Grant WB. Review of Recent Advances in Understanding the Role of Vitamin D in Reducing Cancer Risk: Breast, Colorectal, Prostate, and Overall Cancer. *Anticancer Res.* 2020; 40(1):491–499
  173. Giammanco M, Di Majo D, La Guardia M, et al. Vitamin D in cancer chemoprevention. *Pharm. Biol.* 2015; 53(10):1399–1434 DOI: <https://doi.org/10.3109/13880209.2014.988274>
  174. Garland CF, Garland F, Shaw E, et al. Serum 25-hydroxyvitamin D and colon cancer: eight-year prospective study. *Lancet.* 1989; 334(8673):1176–1178 DOI: <https://doi.org/10.1016/S0140->

- 6736(89)91789-3
175. Fuchs MA, Yuan C, Sato K, et al. Predicted vitamin D status and colon cancer recurrence and mortality in CALGB 89803 (Alliance). *Ann Oncol*. 2017;28(6):1359–1367
  176. O'Brien KM, Sandler DP, Taylor JA, Weinberg CR. Serum Vitamin D and Risk of Breast Cancer within Five Years. *Environ Health Perspect*. 2017;125(7):077004. DOI:10.1289/EHP943
  177. Hu K, Callen DF, Li J, Zheng H. Circulating Vitamin D and Overall Survival in Breast Cancer Patients: A Dose-Response Meta-Analysis of Cohort Studies. *Integr Cancer Ther*. 2018; 17(2):217–225
  178. Tretli S, Hernes E, Berg JP, Hestvik UE, Robsahm TE. Association between serum 25(OH)D and death from prostate cancer. *Br. J. Cancer*. 2009; 100:450–454
  179. Petrou S, Mamais I, Lavranos G, P Tzanetakou I, Chrysostomou S. Effect of Vitamin D Supplementation in Prostate Cancer: A Systematic Review of Randomized Control Trials. *Int J Vitam Nutr Res*. 2018; 88(1-2):100–112
  180. O'Sullivan F, van Geffen J, van Weele M, Zgaga L. Annual Ambient UVB at Wavelengths that Induce Vitamin D Synthesis is Associated with Reduced Esophageal and Gastric Cancer Risk: A Nested Case-Control Study. *Photochem Photobiol*. 2018; 94(4):797–806
  181. Guo H, Guo J, Xie W, Yuan L, Sheng X. The role of vitamin D in ovarian cancer: epidemiology, molecular mechanism and prevention. *J Ovarian Res*. 2018; 11(1):71. DOI:10.1186/s13048-018-0443-7
  182. Teleni L, Baker J, Koczwara B, et al. Clinical outcomes of Vitamin D deficiency and supplementation in cancer patients. *Nutr Rev*. 2013; 71(9): 611-621.
  183. Calmarza P, Sanz París A, Prieto López C, et al. Vitamin D levels in patients with recent cancer diagnosis. *Nutr Hosp*. 2018; 35(4): 903-908.
  184. Bjelakovic G, Glud LL, Nikolova D, et al. Vitamin D supplementation for prevention of cancer in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014; (6):CD007469. DOI: 10.1002/14651858.CD007469.pub2
  185. Keum N, Lee DH, Greenwood DC, Manson JE, Giovannucci E. Vitamin D supplementation and total cancer incidence and mortality: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Ann Oncol*. 2019; 30(5):733–743
  186. Jacobs ET, Kohler LN, Kunihiro AG, Jurutka PW. Vitamin D and Colorectal, Breast, and Prostate Cancers: A Review of the Epidemiological Evidence. *J. Cancer*. 2016; 7(3): 232-240.
  187. Maalmi H, Ordoñez-Mena JM, Schöttker B, Brenner H. Serum 25-hydroxvitamin D levels and survival in colorectal and breast cancer patients: Systematic review and meta-analysis of prospective cohort studies. *Eur J Cancer*. 2014; 50(8): 1510-1521.
  188. Song M, Lee IM, Manson JE, et al. No Association Between Vitamin D Supplementation and Risk of Colorectal Adenomas or Serrated Polyps in a Randomized Trial. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2020; S1542-3565(20)30177-4. DOI: 10.1016/j.cgh.2020.02.013
  189. Keaney JF Jr, Rosen CJ. VITAL Signs for Dietary Supplementation to Prevent Cancer and Heart Disease. *N Engl J Med*. 2019; 380(1):91-93
  190. Shahvazi S, Soltani S, Ahmadi SM, de Souza RJ, Salehi-Abargouei A. The Effect of Vitamin D Supplementation on Prostate Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis of Clinical Trials. *Horm Metab Res*. 2019; 51(1):11–21. DOI:10.1055/a-0774-8809
  191. Bouillon R, Antonio L. Nutritional rickets: Historic overview and plan for worldwide eradication. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2020; 198:105563. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2019.105563>
  192. Arnson Y, Amital H, Shoenfeld Y. Vitamin D and autoimmunity: new aetiological and therapeutic considerations. *Ann Rheum Dis*. 2007; 66(9):1137–1142
  193. Yamamoto EA, Jørgensen TN. Relationships Between Vitamin D, Gut Microbiome, and Systemic Autoimmunity. *Front Immunol*. 2020; 10:3141
  194. Bjelakovic G, Glud LL, Nikolova D, et al. Vitamin D supplementation for prevention of mortality in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011; (7):CD007470. DOI: 10.1002/14651858.CD007470.pub2
  195. Laura Durcan, Tom O'Dwyer, Michelle Petri. Management strategies and future directions for systemic lupus erythematosus in adults. *Lancet*. 2019; 393: 2332–43
  196. Bolland MJ, Grey A, Gamble GD, Reid IR. The effect of vitamin D supplementation on skeletal, vascular, or cancer outcomes: a trial sequential meta-analysis. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2014; 2(4):307-20. DOI:10.1016/S2213-8587(13)70212-2
  197. Keum N, Giovannucci E. Vitamin D supplements

- and cancer incidence and mortality: a meta-analysis. *Br J Cancer*. 2014; 111:976-80. DOI:10.1038/bjc.2014.294
198. Goulão B, Stewart F, Ford JA, MacLennan G, Avenell A. Cancer and vitamin D supplementation: a systematic review and meta-analysis. *Am J Clin Nutr*. 2018; 107(4):652-63. DOI: <https://doi.org/10.1093/ajcn/nqx047>
  199. Keum N, Lee DH, Greenwood DC, Manson JE, Giovannucci E. Vitamin D supplementation and total cancer incidence and mortality: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Ann Oncol*. 2019; 30:733-43.
  200. Tripkovic L, Lambert H, Hart K, et al. Comparison of vitamin D2 and vitamin D3 supplementation in raising serum 25-hydroxyvitamin D status: a systematic review and meta-analysis. *Am J Clin Nutr*. 2012; 95:1357-64.
  201. Wilson LR, Tripkovic L, Hart KH, Lanham-New SA. Vitamin D deficiency as a public health issue: using vitamin D2 or vitamin D3 in future fortification strategies. *Proc Nutr Soc*. 2017; 76(3):392-9. DOI:10.1017/S0029665117000349
  202. Chowdhury R, Kunutsor S, Vitezova A, Oliver-Williams C, Chowdhury S, Kieft-de-Jong J et al. Vitamin D and risk of cause specific death: systematic review and meta-analysis of observational cohort and randomised intervention studies. *BMJ*. 2014; 348: g1903
  203. Zheng Y, Zhu J, Zhou M, et al. Meta-analysis of long term vitamin D supplementation on overall mortality. *PLoS One*. 2013; 8(12): e82109. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0082109>
  204. Jun Y, Ov. Yang J, Huang J. Low serum vitamin D levels increase the mortality of cardiovascular disease in older adults. *Medicine*. 2019; 98(34): e16733 DOI: 10.1097/MD.00000000000016733
  205. Sempos CT, Heijboer AC, Bikle DD, et al. Vitamin D assays and the definition of hypovitaminosis D: results from the First International Conference on Controversies in Vitamin D. *Br J Clin Pharmacol*. 2018 ;84(10):2194–2207
  206. JgllhhPludowski P, Holick MF, Grant WB, et al. Vitamin D supplementation guidelines. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2018; 175:125–135.
  207. Lips P, Cashman KD, Lamberg-Allardt C, et al. Current vitamin D status in European and Middle East countries and strategies to prevent vitamin D deficiency: a position statement of the European Calcified Tissue Society. *Eur J Endocrinol*. 2019 ;180 (4): 23–54.
  208. American Geriatrics Society Workgroup on Vitamin D Supplementation for Older Adults. Recommendations abstracted from the American Geriatrics Society Consensus Statement on vitamin D for Prevention of Falls and Their Consequences. *J Am Geriatr Soc*. 2014 ;62(1):147–152.
  209. Camacho PM, Petak SM, Binkley N, et al. American association of clinical endocrinologists and american college of endocrinology clinical practice guidelines for the diagnosis and treatment of postmenopausal osteoporosis - 2016. *Endocr Pract*. 2016; 22(9):1–42 DOI: 10.4158/EP161435.ESGL
  210. Cianferotti L, Cricelli C, Kanis JA, et al. The clinical use of vitamin D metabolites and their potential developments: a position statement from the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO) and the International Osteoporosis Foundation (IOF). *Endocrine*. 2015; 50(1):12–26
  211. Ferreira CES, Maeda SS, Batista MC, et al. Consensus – reference ranges of vitamin D [25(OH)D] from the Brazilian medical societies. Brazilian Society of Clinical Pathology/Laboratory Medicine (SBPC/ML) and Brazilian Society of Endocrinology and Metabolism (SBEM). *J. Bras. Patol. Med. Lab.* [online]. 2017; 53(6):377-381. DOI: <https://doi.org/10.5935/1676-2444.20170060>.
  212. Takács I, Tóth BE, Szekeres L, Szabó B, Bakos B, Lakatos P. Randomized clinical trial to comparing efficacy of daily, weekly and monthly administration of vitamin D3. *Endocrine*. 2017 ;55(1):60–65. DOI:10.1007/s12020-016-1137-9.
  213. Vicenti G, Pesce V, Abate A, et al. Vitamin d deficiency in adults: searching for the proper loading dose. *J Biol Regul Homeost Agents*. 2015 ;29(4):87–94
  214. Anders KM, Stuart AL, Williamson EJ, et al. Annual high- dose oral vitamin D and falls and fractures in older women: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2010; 303:1815-22.
  215. Bischoff-Ferrari HA, Dawson-Hughes B, Orav EJ, Staehelin HB, et al. Monthly High-Dose Vitamin D Treatment for the Prevention of Functional Decline: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Intern Med*. 2016. 176(2):175-83.216. DOI: 10.1001/jamainternmed.2015.7148
  216. Reid IR, Bolland MJ. Controversies in medicine: the role of calcium and vitamin D supplements in adults. *Med J Aust*. 2019 ;211(10):468-473.
  217. Vierge M, Laborie S, Bertholet-Thomas A, et al. Intoxication néonatale à la vitamine D chez des

- anciens prématurés: une série de 16 cas [Neonatal intoxication to vitamin D in premature babies: A series of 16 cases]. *Arch Pediatr.* 2017;24(9):817–824 DOI: 10.1016/j.areped.2017.06.016
218. Vogiatzi MG, Jacobson-Dickman E, DeBoer MD; Drugs, and Therapeutics Committee of The Pediatric Endocrine Society. Vitamin D supplementation and risk of toxicity in pediatrics: a review of current literature. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014; 99(4):1132–1141
219. Tebben PJ, Singh RJ, Kumar R. Vitamin D-Mediated Hypercalcemia: Mechanisms, Diagnosis, and Treatment. *Endocr Rev.* 2016; 37(5):521–547
220. Marcinowska-Suchowierska E, Kupisz-Urbańska M, Łukaszewicz J, Płudowski P, Jones G. Vitamin D Toxicity-A Clinical Perspective. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2018; 9:550. DOI:10.3389/fendo.2018.00550
221. Taylor PN, Davies JS. A review of the growing risk of vitamin D toxicity from inappropriate practice. *Br J Clin Pharmacol.* 2018; 84(6):1121–1127









