



Sociedad Española
de Geriatria y Gerontología

Guía de buena práctica clínica en GERIATRÍA

Vitamina D en adulto mayor

© Sociedad Española de Geriátría y Gerontología
Príncipe de Vergara, 57-59. 28006 Madrid
www.segg.es

Todos los derechos reservados. Prohibida la reproducción total o parcial de esta obra por cualquier procedimiento (ya sea gráfico, electrónico, óptico, químico, mecánico, magnético, fotocopia, etc.) y el almacenamiento o transmisión de sus contenidos en soportes magnéticos, sonoros, visuales, o de cualquier otro tipo sin permiso expreso del titular del copyright.

ISBN: 978-84-09-51750-3

El contenido científico del documento es responsabilidad exclusiva de los autores.



Sociedad Española
de Geriatria y Gerontología

Guía de buena práctica clínica en GERIATRÍA

Vitamina D en adulto mayor

COORDINACIÓN

José Manuel Cancio Trujillo

Jefe Clínico. Servicio de Geriatria y Cuidados Paliativos de BSA (Badalona Servicios Asistenciales). Badalona. Barcelona

Leonor Cuadra Llopart

Médico adjunto. Servicio de Geriatria. Consorci Sanitari de Terrassa. Barcelona

Francesc Formiga Pérez

Unidad de Geriatria. Servicio de Medicina Interna. Universidad de Barcelona. Hospital Universitari de Bellvitge. L'hospitalet de Llobregat. Barcelona

Juan Manuel Pérez-Castejón Garrote

Doctor en Medicina. Especialista en Geriatria. Jefe de Estudios de la Unidad Docente de BSA (Badalona Servicios Asistenciales). Badalona. Barcelona

Ferran Roca Carbonell

Geriatra. Unidad de Caídas. Hospital Universitario de la Santa Creu de Vic. Consorcio Hospitalario de Vic. Barcelona

José Antonio Serra Rexach

Jefe del Servicio de Geriatria. Hospital General Universitario Gregorio Marañón Profesor Titular de Medicina. Facultad de Medicina. Universidad Complutense CIBER de Fragilidad y Envejecimiento Saludable. Instituto de Salud Carlos III Madrid

Francisco José Tarazona Santalbina

Tutor de residentes. Servicio de Geriatria. Hospital Universitario de La Ribera. Facultad de Medicina. Universidad Católica de Valencia Sant Vicent Màrtir. CIBER de Fragilidad y Envejecimiento Saludable. Instituto de Salud Carlos III Madrid

José Viña Ribes

Catedrático de Fisiología de la Universidad de Valencia. Jefe de grupo CIBERFES en la Fundación INCLIVA

AUTORES

Paula Aldama Marín

Médico residente. Servicio de Geriátria.
Hospital General Universitario Gregorio
Marañón. Madrid

Juan José Arechederra Calderón

F.E.A Geriátria. Hospital Universitario de
Guadalajara. Residencia Valdeluz Ferial
Guadalajara

M^a Caridad Arenas Martínez

F.E.A Geriátria. Servicio Geriátria. Hospital
Puerta de Hierro. Majadahonda. Madrid

Jorge Artero Ortiz

Médico adjunto. Servicio de Geriátria.
Hospital General Universitario Gregorio
Marañón. Madrid

José Manuel Cancio Trujillo

Jefe Clínico. Servicio de Geriátria y
Cuidados Paliativos de BSA (Badalona
Servicios Asistenciales). Badalona
(Barcelona)

Santiago Castejón Hernández

Médico adjunto. Servicio de Geriátria.
Consorci Sanitari de Terrassa. Barcelona

Jaime Corcuera Catalá

Médico residente. Servicio de Geriátria.
Hospital Universitario Ramón y Cajal.
Madrid

Leonor Cuadra Llopert

Médico adjunto. Servicio de Geriátria.
Consorci Sanitari de Terrassa. Barcelona

Carmen Elías de Molins Peña

Geriatra. Servicio Geriátria. Hospital San
José. Teruel

Francesc Formiga Pérez

Unidad de Geriátria. Servicio de Medicina
Interna. Universidad de Barcelona.
Hospital Universitari de Bellvitge.
L'hospitalet de Llobregat. Barcelona

Victoria Garay Airaghi

F.E.A Geriátria. Hospital Universitario
de Guadalajara

Elisa García Tercero

Geriatra. Hospital de la Ribera. Alzira.
Comunidad Valenciana

Cristina García-Domínguez

Servicio de Medicina Interna, Hospital
Royo Villanova, Zaragoza. Grupo de
Investigación Freshage, Departamento
de Fisiología, Facultad de Medicina,
Universidad de Valencia y CIBERFES,
Fundación Investigación Hospital
Clínico Universitario/INCLIVA. Valencia

Esther García-Domínguez

Grupo de Investigación Freshage,
Departamento de Fisiología, Facultad
de Medicina, Universidad de Valencia
y CIBERFES, Fundación Investigación
Hospital Clínico Universitario/INCLIVA.
Valencia

Saleta Goñi Rosón

FEA Geriatria. Hospital Central de la
Cruz Roja San José y Santa Adela.
Madrid

Paula Lavandera Verdera

Médico residente. Servicio de
Geriátria. Hospital General
Universitario Gregorio Marañón.
Madrid

Ana López Iglesias

Médico Adjunto. Servicio de Geriátria.
Hospital Ramón y Cajal. Madrid

Ángela Macías Valle

Facultad de Ciencias de la Actividad
Física y el Deporte. Universidad
Politécnica de Madrid. Madrid

Beatriz Neira Martín

Médico Especialista en Geriatría
Servicio de Envejecimiento y Salud.
Hospital Nuestra Señora de Meritxell.
Andorra.

Juan Manuel Pérez-Castejón Garrote

Doctor en Medicina. Especialista en Geriatría. Jefe de Estudios de la Unidad Docente de BSA (Badalona Servicios Asistenciales). Badalona. Barcelona

Ferran Roca Carbonell

Geriatra. Unidad de Caídas. Hospital Universitario de la Santa Creu de Vic. Consorcio Hospitalario de Vic. Barcelona

Daniel Rosselló Jiménez

Médico residente. Servicio de Geriatría. Consorci Sanitari de Terrassa. Barcelona

Miguel Sánchez Ortiz

Médico Especialista en Geriatría.
Hospital San José. Teruel

José Antonio Serra Rexach

Jefe del Servicio de Geriatría. Hospital General Universitario Gregorio Marañón Profesor Titular de Medicina. Facultad de Medicina. Universidad Complutense CIBER de Fragilidad y Envejecimiento Saludable. Instituto de Salud Carlos III Madrid

Francisco José Tarazona Santabalbina

Tutor de residentes. Servicio de Geriatría. Hospital Universitario de La Ribera. Facultad de Medicina. Universidad Católica de Valencia Sant Vicent Màrtir. CIBER de Fragilidad y Envejecimiento Saludable. Instituto de Salud Carlos III Madrid

ÍNDICE

PRÓLOGO.....	9
1. ASPECTOS BIOLÓGICOS. MECANISMOS DE ACCIÓN DE LA VITAMINA D.	11
1.1. Sistema endocrino de la vitamina D	12
1.2. Moléculas: colecalciferol, calcifediol y calcitriol	13
1.2.1. Colecalciferol	13
1.2.2. Calcifediol	13
1.2.3. Calcitriol	14
1.3. Definición de deficiencia de la vitamina D para la salud ósea y extraósea.....	15
2. EPIDEMIOLOGÍA DE LA INSUFICIENCIA Y DÉFICIT DE VITAMINA EN LA POBLACIÓN MAYOR	21
2.1. Introducción	22
2.2. Factores relacionados con el déficit de vitamina D	23
2.2.1. Factores que afectan a la síntesis cutánea de vitamina D ...	23
2.2.2. Factores nutricionales.....	25
2.2.3. Factores que pueden modificar el metabolismo de la vitamina D ...	26
2.2.4. Determinantes genéticos.....	27
2.3. Epidemiología del déficit de vitamina D	28
2.3.1. Prevalencia de la hipovitaminosis D en personas mayores...29	
2.3.1.1. <i>Prevalencia en personas mayores en España</i>	30
2.4. Conclusiones	33
3. ROL DE LA VITAMINA D EN LA SALUD ÓSEA Y EN LA PREVENCIÓN DE CAÍDAS	37
3.1. Introducción	38
3.2. Relación entre vitamina D, calcio y huesos	42
3.3. Conclusiones de los últimos ensayos clínicos aleatorizados (ECA). 44	
3.3.1. <i>Densidad mineral ósea</i>	44
3.3.2. <i>Fracturas</i>	45
3.3.3. <i>Riesgo de caídas</i>	48
3.3.4. <i>Osteoartritis</i>	51
4. VITAMINA D Y SISTEMA INMUNE.....	57
4.1. Introducción.....	58
4.2. Fisiología de la vitamina D	58
4.3. Efectos de la vitamina D sobre la inmunidad innata.....	58
4.3.1. Macrófagos y monocitos.....	58

4.3.2. Presentadoras de antígenos y Natural Killer (NK)	58
4.3.3. Función endotelial y permeabilidad vascular	59
4.3.4. Epitelio intestinal y células de Paneth	59
4.4. Efectos de la vitamina D sobre la inmunidad adaptativa	60
4.4.1. Linfocitos T	60
4.4.2. Linfocitos B	61
4.5. Actualización Bibliográfica Vitamina D y sistema inmune	61
4.5.1. El papel de la vitamina D en las Enfermedades Infecciosas..	61
4.5.2. El papel de la vitamina D en las Enfermedades Autoinmunes...	64
4.5.3. Inmunosenescencia y vitamina D	66
4.5.4. Concepto de respuesta individual a la vitamina D	66
4.5.5. Concepto de resistencia adquirida a la vitamina D en Enferme- dades Infecciosas y Autoinmunes	67
4.5.6. Pautas de tratamiento de la vitamina D en relación al Sistema Inmune: Enfermedades Infecciosas y Autoinmunes	68
4.5.6.1. Enfermedades Infecciosas	68
4.5.6.2. Enfermedades Autoinmunes	70
4.6. Conclusiones	71
5. VITAMINA D Y COGNICIÓN	79
5.1. Introducción	80
5.2. Estudios preclínicos	80
5.3. Relación entre la vitamina D y la cognición	81
5.4. Suplementación de vitamina D y cognición	82
5.4.1. En pacientes con deterioro cognitivo	82
5.4.2. En población sana	84
5.5. Discusión	85
5.6. Conclusiones	86
6. PAPEL DE LA VITAMINA D EN EL MÚSCULO, FRAGILIDAD Y SARCOPENIA	89
6.1. Músculo	90
6.1.1. Estructura del músculo. Tipos de fibras musculares	90
6.1.2. Cambios en el músculo con la edad	90
6.1.3. Vitamina D y músculo	91
6.1.3.1. <i>Expresión del receptor VDR</i>	91
6.1.3.2. <i>Efecto de la vitamina D en la expresión de los genes relacionados con atrofia y la hipertrofia muscular</i> ...	92
6.1.3.3. <i>Efecto de la vitamina D en la mitocondria</i>	93
6.1.3.4. <i>Efecto de la vitamina D en el tejido adiposo</i>	93
6.1.3.5. <i>Hipovitaminosis D y función muscular</i>	94
6.2. Sarcopenia y vitamina D	95
6.2.1. Concepto, prevalencia y factores de riesgo	95

6.2.2.	Histopatología (cambios en el músculo con la sarcopenia) ..	95
6.2.3.	Vitamina D y rendimiento físico	96
6.2.4.	Recomendaciones de tratamiento con vitamina D en sarcopenia	96
6.3.	Fragilidad y vitamina D	98
6.3.1.	Concepto, prevalencia y factores de riesgo	98
6.3.2.	Recomendaciones de tratamiento con vitamina D en fragilidad ...	98

7. VITAMINA D EN DIABETES Y SALUD CARDIOVASCULAR 103

7.1.	Vitamina D y diabetes	104
7.1.1.	Introducción	104
7.1.2.	Fisiopatología: Mecanismos moleculares	105
7.1.3.	Déficit de vitamina D y Diabetes en el mundo real	107
7.1.4.	Complicaciones micro y macrovasculares.....	109
7.1.4.1.	<i>Neuropatía diabética</i>	109
7.1.4.2.	<i>Pie diabético</i>	110
7.1.4.3.	<i>Nefropatía diabética</i>	110
7.1.4.4.	<i>Retinopatía diabética</i>	111
7.1.5.	Otras comorbilidades asociadas	112
7.1.5.1.	<i>Osteoporosis</i>	112
7.1.5.2.	<i>Depresión</i>	112
7.1.5.3.	<i>Deterioro cognitivo</i>	113
7.2.	Vitamina D y Síndrome Metabólico.....	113
7.3.	Vitamina D y Dislipemia	114
7.4.	Vitamina D e Hipertensión Arterial	115
7.4.1.	Normotensos sin déficit de vitamina D.....	116
7.4.2.	Normotensos con déficit de vitamina D.....	117
7.4.3.	Hipertensos con niveles normales de vitamina D.....	117
7.4.4.	Hipertensos con déficit de vitamina D	117

8. ALGORITMO DIAGNÓSTICO Y TERAPÉUTICO 127

8.1.	Diagnóstico del Déficit de Vitamina D.....	
8.1.1.	Factores de riesgo e indicaciones de la medición de niveles de vitamina D	128
8.1.2.	Técnicas diagnósticas	128
8.1.3.	Niveles recomendados de vitamina D.....	128
8.2.	Tratamiento del Déficit de Vitamina D.....	132
8.2.1.	Principios activos que emplear en el déficit de vitamina D .	132
8.2.2.	¿Cuándo está indicado tratar?.....	135
8.2.3.	Tratamiento no farmacológico	136
8.2.4.	Tratamiento farmacológico.....	137
8.2.5.	Situaciones especiales.....	141

PRÓLOGO

El entorno científico respecto a la vitamina D ha ido modulando el conocimiento sobre la importancia de esta vitamina que, realmente, metabólicamente se comporta como una hormona. Ancestralmente minusvalorada por la falsa percepción de que las poblaciones mediterráneas no presentaban las manifestaciones más severas de su déficit, como lo que en sus tiempos se conocía como raquitismo. Nos encontramos, a día de hoy, con un amplio conocimiento sobre sus efectos más allá del metabolismo óseo, acción conocida desde tiempos remotos. Sin embargo, y este es el principal objetivo de este documento, la vitamina D tiene un papel muy importante a nivel cardiovascular, cognitivo, inmunológico, en la salud muscular y el riesgo de presentar fragilidad en el mayor y, como no podía faltar, su relación con la salud ósea y la incidencia de fracturas mediado también por el incremento del riesgo de caídas que supone el déficit de esta vitamina. Por ese motivo se han incluido también unos capítulos dedicados al metabolismo de la vitamina D, a la epidemiología de su insuficiencia y déficit y a las propuestas terapéuticas para la resolución de los mismos.

Es un orgullo para los coordinadores de estos ocho capítulos que este documento de la Sociedad Española de Geriatria y Gerontología (SEGG) que ahora ve la luz haya sido redactado por jóvenes y prometedores geriatras que van a dar muchas alegrías más, tanto en el ámbito clínico como en el investigador y docente, a la generada por la calidad de estas recomendaciones que ahora presentamos. A lo largo de estos ocho capítulos, bajo la supervisión de los coordinadores de cada uno de los módulos, se repasan las publicaciones más recientes sobre la implicación de la vitamina D en el correcto función de órganos y sistemas previamente mencionados así como del riesgo de desarrollo de síndromes geriátricos en caso de insuficiencia o déficit de esta vitamina.

Deseamos que el documento sea de interés para los clínicos vinculados a la atención a los adultos mayores y que estas páginas con tanta ilusión redactadas aprovechen para mejorar la práctica clínica en ese contexto de formación continuada que caracteriza nuestra profesión y también nuestra profesionalidad.

Sin más, agradecemos a los lectores el hecho de haberse enfrascado en este apasionante universo del metabolismo de la vitamina D y sus importantes acciones para la correcta homeostasis de nuestro organismo.

1. Aspectos biológicos: mecanismos de acción de la vitamina D

Esther García-Domínguez

Grupo de Investigación Freshage, Departamento de Fisiología, Facultad de Medicina, Universidad de Valencia y CIBERFES, Fundación Investigación Hospital Clínico Universitario/INCLIVA, Valencia, España

Ángela Macías Valle

Facultad de Ciencias de la Actividad Física y el Deporte, Universidad Politécnica de Madrid, Madrid, España

Cristina García-Domínguez

Grupo de Investigación Freshage, Departamento de Fisiología, Facultad de Medicina, Universidad de Valencia y CIBERFES, Fundación Investigación Hospital Clínico Universitario/INCLIVA, Valencia, España

1.1. SISTEMA ENDOCRINO DE LA VITAMINA D

La vitamina D es un término amplio que engloba todos los productos formados en el organismo a lo largo de toda la secuencia metabólica implicada en la creación de esta vitamina. Esta cascada metabólica comienza con formas aun inactivas en la piel de los mamíferos, capaces de sintetizar los primeros eslabones metabólicos, y con su ingesta en la dieta, hasta alcanzar el último escalón metabólico y forma realmente activa de la vitamina D. Con frecuencia, el término vitamina D se emplea para referirse a cada uno de los metabolitos en su consecutiva creación (1–3). Según su estructura bioquímica, la vitamina D es un secoesteroide lipofílico. En su descubrimiento, un siglo atrás, se limitó su función dentro del grupo de vitaminas; hoy en día, el conocimiento de su compleja ruta metabólica y sus numerosas interacciones celulares justifica que se haya ampliado su campo de acción hasta el punto de reconocerse su propio y complejo sistema endocrino de la vitamina D (SEVD), representado en la Figura 1 (4).

El SEVD es regulador y principal punto de control de la homeostasis calcio-fósforo. El correcto control de este eje garantiza una adecuada salud y mineralización de los huesos. Los niveles de fosfato y calcio ionizado en plasma se modulan mediante el control de su excreción renal, absorción intestinal y movilización ósea (6).

El metabolito activo final de la vitamina D se modula de acuerdo a la concentración de calcio en el organismo. Si la calcemia es baja, los receptores sensibles del calcio ubicados en la glándula paratiroides movilizan la secreción de hormona paratiroidea. El resultado final será la síntesis de calcitriol, metabolito activo de la vitamina D regulado de forma estrecha por su propia concentración, por la hormona paratiroidea, la concentración sérica de calcio y fósforo y el factor de crecimiento fibroblástico 23 (7).

La literatura científica basada en estudios experimentales del SEVD pone de relieve también múltiples acciones extraóseas. La vitamina D regula vías de señalización metabólica y múltiples citoquinas del sistema inmunitario, entre las cuales destaca la coordinación de macrófagos alveolares, células dendríticas y linfocitos en la defensa pulmonar (8). En la misma localización, activa la expresión de genes que codifican la proteína surfactante (9). El SEVD está involucrado en la regulación funcional del sistema cardiovascular, con una intervención elemental en la cascada de coagulación (10), así como en las funciones vitales de la reproducción, la activación y desarrollo muscular liso y esquelético y la regulación de la proliferación celular, por ejemplo, la diferenciación celular de las capas que conforman la piel (11,12). Así pues, y como veremos más adelante, la desregulación de la vitamina D en ejes biológicos tan cruciales está asociada

a las enfermedades predichas por estos efectos extraóseos (5).

1.2. MOLÉCULAS: COLECALCIFEROL, CALCIFEDIOL Y CALCITRIOL

1.2.1. Colecalciferol

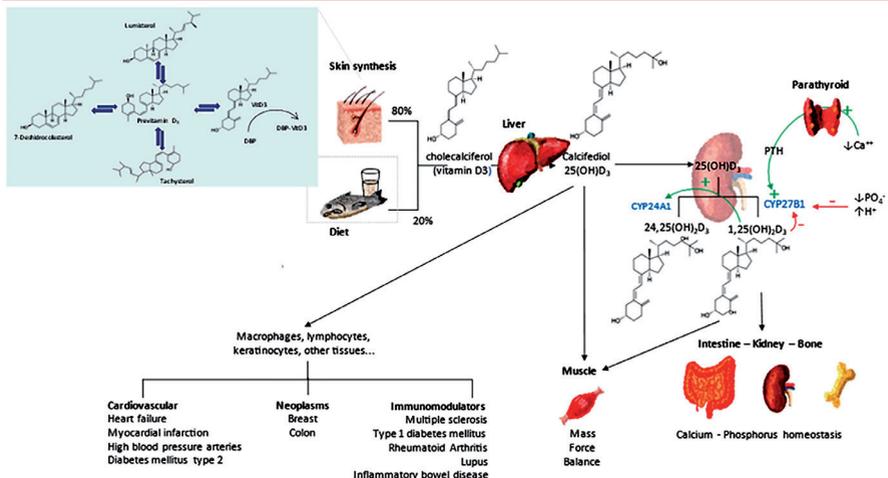
El coilecalciferol alude al estado de vitamina D3, forma predominante de vitamina D en la naturaleza (13). Esto es debido a que los propios mamíferos la originamos de forma endógena por medio de la radiación UVB. Además, representa la principal fuente dietética para el ser humano, mayoritariamente en alimentos de origen animal como el pescado azul, la yema del huevo y la carne. Los alimentos vegetales aportan en menor medida vitamina D en forma de vitamina D2 o ergocalciferol (14).

La vitamina D2 se diferencia de la D3 por un doble enlace en la cadena lateral y un grupo metilo adicional. Ambos son análogos derivados de la vitamina D3 y derivados basados en la estructura básica de la vitamina D2 (15). Desde el momento en que se sintetiza en la epidermis o se ingieren con los alimentos, ambas formas de vitamina D se absorben de forma rápida (2 a 6 horas) en hígado, tejido adiposo y músculo. Esto permite una rápida incorporación y punto de inicio de su sistema endocrino (11).

1.2.2. Calcifediol

La ruta metabólica de la vitamina D prosigue en el hígado tras la síntesis cutánea (80%) o ingesta de coilecalciferol y ergocalciferol (20%). La

Figura 1: Sistema endocrino de la vitamina D. Metabolismo y acciones. Imagen obtenida de Quesada-Gomez JM, Lopez-Miranda J, Entrenas-Castillo M, Casado-Díaz A, Nogues y Solans X, Mansur JL, et al. Vitamin D Endocrine System and COVID-19: Treatment with Calcifediol. Nutrients. 2022;14(13):2716



enzima CYP2R1 introduce un grupo hidroxilo en la posición del carbono 25 de los compuestos (16,13). El resultado final es el 25-hidroxicolecalciferol (25(OH)D₃) o calcifediol y, en menor medida, el 25-hidroxi-ergocalciferol. La suma de los dos es lo que genéricamente conocemos como 25-hidroxi-vitamina D (25(OH)D).

El calcifediol es el metabolito del sistema con la concentración sanguínea más alta y vida media más prolongada (2 a 3 semanas), sin tener en cuenta la vida media funcional del colecalciferol, que, almacenado en tejido, tiene una vida media de 60 días. Sumado a ello, es el precursor inmediato circulante e inactivo de la vitamina activa, denominándose en la literatura “prehormona”. Todos estos motivos justifican su empleo como marcador del estado nutricional de la vitamina D en el ser humano. De este modo, es posible definir los estados de normalidad, déficit o exceso que permita establecer valores de referencia de su ingesta (5).

1.2.3. Calcitriol

Una vez formada, la 25-hidroxi-vitamina D llega al túbulo proximal del riñón gracias al torrente sanguíneo. Allí, tendrá lugar una segunda hidroxilación mediada por la enzima CYP27B1. Es en este momento donde se origina el metabolito activo de este complejo sistema. Esta vez, el grupo hidroxilo se introduce en la posición del carbono 1, conociéndose el producto final como 1,25-dihidroxicolecalci-

ferol (1,25(OH)₂D₃) o calcitriol. Para comprender la actividad biológica que es capaz de realizar en el organismo, podemos comparar la actividad metabólica del calcitriol procedente del colecalciferol, con las hormonas esteroideas activas y su precursor el colesterol (17).

La localización renal garantiza un riguroso punto de control, dado que allí se sitúan células de importante implicación endocrina y se logra la regulación directa por parte de la ya mencionada hormona paratiroidea, los factores de crecimiento de fibroblastos, el calcio y fósforo séricos en sangre y el precursor calcifediol (5). Es cierto que se ha descrito esta segunda hidroxilación y creación del calcitriol en otras células del cuerpo como piel, pulmón, placenta, células del sistema inmunitario y el propio hueso, pero de acción exclusivamente local y con una regulación menos estricta (11).

El calcitriol, pese a ser el responsable de ejercer acción sobre sus células diana, tiene una vida media corta de 5 a 8 horas (11). Durante este periodo de actividad, el calcitriol se une con alta afinidad al receptor de vitamina D (RVD). Este receptor, miembro de la superfamilia de receptores nucleares (16,13) y factor de transcripción nuclear, es el máximo determinante del alcance de la acción endocrina y autocrina de la vitamina D (12). La unión del calcitriol y el RVD permite el desarrollo de los efectos beneficiosos de la vitamina D, tanto a nivel del metabo-

lismo mineral-óseo como a nivel extraesquelético a partir de cambios en la expresión génica de las células diana, la síntesis de proteínas o la diferenciación y función celular (5).

1.3. DEFINICIÓN DE DEFICIENCIA DE LA VITAMINA D PARA LA SALUD ÓSEA Y EXTRAÓSEA

La deficiencia de vitamina D es uno de los cuadros clínicos más comunes en todo el mundo. Independientemente de la región geográfica, el origen étnico, la altitud o la latitud, más del 50% de la población vive con déficit de vitamina D (18,19). Basándonos en los criterios de la Sociedad de Endocrinología sobre vitamina D, un nivel de 25(OH)D inferior a 30 ng/ml debe considerarse como déficit (16). La vitamina D interviene en muchos procesos fisiológicos, siendo esencial para la homeostasis del calcio en todo el cuerpo, manteniendo los niveles séricos de calcio dentro de un rango estrecho mediante la regulación de este proceso en los huesos y el intestino (20). Una concentración deficiente de vitamina D conlleva una peor absorción del calcio en los huesos y el intestino. Esto resulta en el aumento de la producción de la hormona paratiroidea, la cual elimina eficientemente el calcio del esqueleto para mantener su nivel en la sangre, que es esencial para las actividades neuromusculares y metabólicas (21).

El defecto de mineralización en el esqueleto provoca una variedad de deformidades esqueléticas en niños pe-

queños conocidas como raquitismo (22). En adultos, una deficiencia prolongada de vitamina D puede conducir a la osteomalacia, una enfermedad ósea metabólica caracterizada por una mineralización ósea disminuida, mientras que suministros reducidos de calcio se asocian con una masa ósea reducida y osteoporosis (23). Cerca de 200 millones de personas en todo el mundo padecen osteoporosis. En 27 países europeos, la prevalencia de osteoporosis es del 5,5% (22,1% en mujeres y 6,6% en hombres) (24). Los adultos jóvenes y de mediana edad pierden un promedio del 0,5 % de su masa esquelética cada año y durante un período de 10 a 20 años pueden perder hasta un 5 a 10 %, exacerbándose así el riesgo de sufrir osteoporosis y fracturas (18). El riesgo de sufrir osteoporosis aumenta además con la edad, y es mayor en mujeres posmenopáusicas (comienzan a perder entre un 3 y un 5% de su masa ósea) debido a la pérdida de la estimulación del estrógeno en el esqueleto (23,24).

En presencia de osteoporosis los huesos se vuelven más frágiles y por tanto aumenta el riesgo de fracturas y caídas (23). La deficiencia de vitamina D tiene además el consiguiente riesgo de padecer dolor óseo punzante, así como debilidad y dolor musculares (18). Tomados en conjunto los hallazgos de ensayos clínicos realizados entre 2017-2020 que incluye una revisión reciente (25), es poco probable que la suplementación con vitamina D

sola pueda reducir el riesgo de fracturas en adultos mayores. Sin embargo, una combinación de suplementos de calcio y vitamina D, especialmente en aquellos con niveles deficientes de vitamina D y consumo deficiente de calcio, puede reducir modestamente el riesgo de fracturas de cadera y otras fracturas importantes en aproximadamente un 20%.

El déficit de vitamina D no sólo afecta a la salud ósea. Considerando que la transcripción del gen que codifica el receptor de vitamina D puede regular aproximadamente el 3% del genoma humano, y que varios tejidos y células del cuerpo presentan receptores de vitamina D, numerosos estudios han sugerido que la deficiencia de vitamina D puede contribuir a la patogenia de numerosas afecciones (20,24). De hecho, la evidencia demuestra que una concentración baja de 25(OH)D se considera un factor de riesgo de enfermedades como el cáncer, la diabetes tipo 2, enfermedades cardiovasculares y enfermedades autoinmunes entre otras (20).

Muchos estudios observacionales han asociado un nivel bajo de vitamina D con un mayor riesgo de cáncer o un mal pronóstico (20). Parece haber un beneficio de la suplementación con vitamina D sobre la mortalidad por cáncer, especialmente cuando el seguimiento es superior a 4 años (26). Un ensayo clínico aleatorizado de suplementos diarios de vitamina D en dosis altas durante 5 años, que incluye un

total de 25.871 pacientes, redujo la incidencia de cáncer avanzado (metastásico o mortal) en la cohorte general de adultos sin diagnóstico de cáncer al inicio del estudio, con una mayor reducción del riesgo en individuos con peso normal (27).

Además, es posible que exista un empeoramiento en casos de deficiencia de vitamina D en cuanto a las enfermedades autoinmunes. Esto es debido a que el sistema inmunitario adaptativo está regulado negativamente por el calcitriol y, por lo tanto, la deficiencia de vitamina D puede predisponer a las personas a padecer enfermedades autoinmunes (9). Se ha planteado la hipótesis de que existe un estímulo estacional para la infección por influenza; por lo general, aparece a mediados o finales del invierno, una época en la que los niveles de 25(OH)D están en su punto más bajo (28).

Las células β de los islotes pancreáticos tienen un receptor de vitamina D y la 1,25(OH)₂D estimula la producción de insulina. En enfermedades crónicas como la diabetes mellitus tipo 2, la suplementación con vitamina D ha demostrado una reducción del 10% del riesgo de progresión de diabetes en personas con sobrepeso y pre-diabetes. Además, se ha informado que la mejora en el estado de la vitamina D en pacientes diabéticos tipo 2 mejora la resistencia a la insulina (29).

Con respecto a las enfermedades cardiovasculares los resultados de estu-

dios observacionales en humanos están en línea con los datos preclínicos. En un metaanálisis de casi 850.000 personas, unas concentraciones séricas bajas de 25(OH)D se asociaron con un mayor riesgo de sufrir eventos cardiovasculares (30). Entre los principales eventos se incluyen eventos cardíacos isquémicos, miocardiopatía, insuficiencia cardíaca congestiva, accidente cerebrovascular e incluso la mortalidad cardiovascular (25).

Existen numerosos factores que contribuyen a la deficiencia de vitamina D. La mayor causa es la limitada exposición al sol, siendo esta la principal fuente responsable del aporte de vitamina D (20). El uso de protector solar también reduce la síntesis de vitamina D en la piel en más del 95% (22). La mala alimentación y la baja ingesta de vitamina D también son muy frecuentes. Así mismo, la deficiencia se manifiesta más en unas personas que en otras. Con la edad, la piel pierde la capacidad de producir vitamina D, por lo que las personas mayores tienen más dificultad para producir niveles séricos óptimos de 25(OH)D. Las personas con tonos de piel oscuros presentan una protección solar natural, por lo que requieren mayor tiempo de exposición al sol que personas con tonos de piel blancos para conseguir la misma cantidad de vitamina D (22). También existe una asociación inversa entre la concentración de 25(OH)D y un índice de masa corporal mayor de 30 kg/m², por lo que la obesidad

también está asociada a la deficiencia de vitamina D (22). Esto podría explicarse por la escasa exposición al sol de esta población ligada a hábitos sedentarios y por la reducción de la biodisponibilidad de la vitamina D, que está relacionada con el incremento en el almacenamiento de vitamina D en el tejido adiposo (20). Los autores de un estudio de aleatorización mendeliana que analizó 21 cohortes con un total de 42.024 pacientes concluyeron que la obesidad debe verse como un factor de riesgo causal importante que representa aproximadamente un tercio de los casos de deficiencia de vitamina D (31) (15). Factores genéticos, las enfermedades renales y hepáticas y la actividad física también influyen en la reducción de concentración de vitamina D (19,20).

En vista de los posibles efectos beneficiosos de la correcta concentración de vitamina D sobre la salud en general, es importante prevenir o corregir dicha deficiencia. Entre las estrategias para prevenir la deficiencia de vitamina D parece necesaria una mayor exposición de la piel a la luz solar. Sin embargo, esta estrategia presenta numerosas limitaciones, como las circunstancias climáticas o los hábitos de vida, así como las restricciones culturales o religiosas para la exposición al sol. Además, dado que la luz ultravioleta puede producir cáncer de piel y que el daño de los rayos ultravioleta aumenta con la duración y la intensidad de la luz ultravioleta, probable-

mente no sea prudente recomendar una mayor exposición solar, especialmente en personas jóvenes con mayor sensibilidad al daño del ADN. Sólo la exposición a corto plazo a la luz ultravioleta en una gran superficie de la piel parece ser la estrategia mejor y más segura (22,25). Una mayor ingesta de alimentos ricos en vitamina D también sería otra opción, pero no existe suficiente pescado azul en el océano para corregir la deficiencia de vitamina D en todo el mundo. Por último, la suplementación con vitamina D₂ o D₃ ha sido la estrategia más usada, aunque las opciones varían según el país, siendo la vitamina D₃ el suplemento más usado a nivel mundial. El calcifediol y la vitamina D₃ son efectivos para lograr y mantener concentraciones óptimas de 25(OH)D en la población general (19).

REFERENCIAS

1. Maestro MA, Molnár F, Carlberg C. Vitamin D and Its Synthetic Analogs. *J Med Chem.* 8 de agosto de 2019;62(15):6854-75.
2. Vieth R. Vitamin D supplementation: cholecalciferol, calcifediol, and calcitriol. *Eur J Clin Nutr.* noviembre de 2020;74(11):1493-7.
3. DeLuca HF. History of the discovery of vitamin D and its active metabolites. *BoneKEy Rep.* 8 de enero de 2014;3:479.
4. Thiel A, Hermanns C, Lauer AA, Reichrath J, Erhardt T, Hartmann T, et al. Vitamin D and Its Analogues: From Differences in Molecular Mechanisms to Potential Benefits of Adapted Use in the Treatment of Alzheimer's Disease. *Nutrients.* enero de 2023;15(7):1684.
5. Quesada-Gomez JM, Lopez-Miranda J, Entrenas-Castillo M, Casado-Díaz A, Nogues y Solans X, Mansur JL, et al. Vitamin D Endocrine System and COVID-19: Treatment with Calcifediol. *Nutrients.* enero de 2022;14(13):2716.
6. Gil Á, Plaza-Díaz J, Mesa MD. Vitamin D: Classic and Novel Actions. *Ann Nutr Metab.* 2018;72(2):87-95.
7. Norman AW. From vitamin D to hormone D: fundamentals of the vitamin D endocrine system essential for good health. *Am J Clin Nutr.* 1 de agosto de 2008;88(2):491S-499S.
8. L Bishop E, Ismailova A, Dimeloe S, Hewison M, White JH. Vitamin D and Immune Regulation: Antibacterial, Antiviral, Anti-Inflammatory. *JBMR Plus.* enero de 2021;5(1):e10405.
9. Gayan-Ramirez G, Janssens W. Vitamin D Actions: The Lung Is a Major Target for Vitamin D, FGF23, and Klotho. *JBMR Plus.* diciembre de 2021;5(12):e10569.
10. Pilz S, Verheyen N, Grübler MR, Tomaschitz A, März W. Vitamin D and cardiovascular disease prevention. *Nat Rev Cardiol.* julio de 2016;13(7):404-17.
11. Bikle DD. Vitamin D: Production, Metabolism and Mechanisms of Action. En: Feingold KR, Anawalt B, Blackman MR, Boyce A, Chrousos G, Corpas E, et al., editores. *Endotext* [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000 [citado 18 de abril de 2023].

- Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK278935/>
12. Bouillon R, Marcocci C, Carmeliet G, Bikle D, White JH, Dawson-Hughes B, et al. Skeletal and Extraskeletal Actions of Vitamin D: Current Evidence and Outstanding Questions. *Endocr Rev.* 1 de agosto de 2019;40(4):1109-51.
 13. Cardoso MP, Pereira LAL. Native vitamin D in pre-dialysis chronic kidney disease. *Nefrología.* 1 de enero de 2019;39(1):18-28.
 14. Borel P, Caillaud D, Cano NJ. Vitamin D Bioavailability: State of the Art. *Crit Rev Food Sci Nutr.* 29 de julio de 2015;55(9):1193-205.
 15. Ross AC, Manson JE, Abrams SA, Aloia JF, Brannon PM, Clinton SK, et al. The 2011 Report on Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D from the Institute of Medicine: What Clinicians Need to Know. *J Clin Endocrinol Metab.* 1 de enero de 2011;96(1):53-8.
 16. Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, Gordon CM, Hanley DA, Heaney RP, et al. Evaluation, Treatment, and Prevention of Vitamin D Deficiency: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 1 de julio de 2011;96(7):1911-30.
 17. DeLuca HF. Vitamin D: Historical Overview. *Vitam Horm.* 2016;100:1-20.
 18. Holick MF. Vitamin D: a d-lightful solution for health. *J Investig Med Off Publ Am Fed Clin Res.* agosto de 2011;59(6):872-80.
 19. Jodar E, Campusano C, de Jongh RT, Holick MF. Calcifediol: a review of its pharmacological characteristics and clinical use in correcting vitamin D deficiency. *Eur J Nutr.* 2 de marzo de 2023;1-19.
 20. Renke G, Starling-Soares B, Baesso T, Petronio R, Aguiar D, Paes R. Effects of Vitamin D on Cardiovascular Risk and Oxidative Stress. *Nutrients.* enero de 2023;15(3):769.
 21. Holick MF. Vitamin D and Health: Evolution, Biologic Functions, and Recommended Dietary Intakes for Vitamin D. En: Holick MF, editor. *Vitamin D: Physiology, Molecular Biology, and Clinical Applications* [Internet]. Totowa, NJ: Humana Press; 2010 [citado 18 de abril de 2023]. p. 3-33. (Nutrition and Health). Disponible en: https://doi.org/10.1007/978-1-60327-303-9_1
 22. Nair R, Maseeh A. Vitamin D: The «sunshine» vitamin. *J Pharmacol Pharmacother.* abril de 2012;3(2):118-26.
 23. Gennari C. Calcium and vitamin D nutrition and bone disease of the elderly. *Public Health Nutr.* abril de 2001;4(2B):547-59.
 24. De Martinis M, Allegra A, Sirufo MM, Tonacci A, Pioggia G, Raggiunti M, et al. Vitamin D Deficiency, Osteoporosis and Effect on Autoimmune Diseases and Hematopoiesis: A Review. *Int J Mol Sci.* 17 de agosto de 2021;22(16):8855.
 25. Bouillon R, Manousaki D, Rosen C, Trajanoska K, Rivadeneira F, Richards JB. The health effects of vitamin D supplementation: evidence from human studies. *Nat Rev Endocrinol.* febrero de 2022;18(2):96-110.

26. Diabetes Prevention Program Research Group. Long-term effects of lifestyle intervention or metformin on diabetes development and microvascular complications over 15-year follow-up: the Diabetes Prevention Program Outcomes Study. *Lancet Diabetes Endocrinol.* noviembre de 2015;3(11):866-75.
27. Chandler PD, Chen WY, Ajala ON, Hazra A, Cook N, Bubes V, et al. Effect of Vitamin D3 Supplements on Development of Advanced Cancer. *JAMA Netw Open.* 18 de noviembre de 2020;3(11):e2025850.
28. Holick MF. Vitamin D: extraskeletal health. *Endocrinol Metab Clin North Am.* junio de 2010;39(2):381-400, table of contents.
29. Mohr SB, Garland CF, Gorham ED, Garland FC. The association between ultraviolet B irradiance, vitamin D status and incidence rates of type 1 diabetes in 51 regions worldwide. *Diabetologia.* agosto de 2008;51(8):1391-8.
30. Chowdhury R, Kunutsor S, Vitezova A, Oliver-Williams C, Chowdhury S, Kieft-de-Jong JC, et al. Vitamin D and risk of cause specific death: systematic review and meta-analysis of observational cohort and randomised intervention studies. *BMJ.* 1 de abril de 2014;348:g1903.
31. Vimalaswaran KS, Berry DJ, Lu C, Tikkanen E, Pilz S, Hiraki LT, et al. Causal relationship between obesity and vitamin D status: bi-directional Mendelian randomization analysis of multiple cohorts. *PLoS Med.* 2013;10(2):e1001383.

2. Epidemiología de la insuficiencia y déficit de vitamina D en la población mayor

Daniel Rosselló Jiménez

Médico residente. Servicio de Geriatría.
ConSORCI Sanitari de Terrassa (Barcelona)

Santiago Castejón Hernández

Médico adjunto. Servicio de Geriatría.
ConSORCI Sanitari de Terrassa (Barcelona)

Leonor Cuadra Llopert

Médico adjunto. Servicio de Geriatría.
ConSORCI Sanitari de Terrassa (Barcelona)

2.1. INTRODUCCIÓN

La función fisiológica más conocida de la vitamina D, actualmente denominada sistema endocrino de la vitamina D (SEVD), es la regulación del metabolismo del calcio y del fósforo, a fin de mantener las concentraciones de estos iones estables en sangre, y la mineralización adecuada del esqueleto. Además, la vitamina D presenta una serie de efectos pleiotrópicos debido a la presencia de receptores de vitamina D en diversos órganos, que van a condicionar una serie de acciones extraósneas.

Se ha establecido la determinación de niveles séricos de 25(OH)D como indicador del estado de la vitamina D en el organismo.

Existe controversia en cuanto a la definición de deficiencia, insuficien-

cia y niveles séricos adecuados/óptimos de vitamina D. Estos conceptos se definieron en función de la repercusión teórica de la concentración sérica de 25(OH)D sobre la función ósea. De hecho, el nivel sérico de 25(OH)D para una salud ósea óptima se definió como aquél que se relacionaba con la máxima absorción intestinal de calcio y al mismo tiempo, con los niveles más bajos de hormona paratiroidea (1).

Atendiendo a las diferentes guías, europeas y americanas, se establecen diferentes puntos de corte para determinar dichos conceptos. El *Institute of Medicine* (IOM) en los EUA, establece como niveles adecuados aquellos superiores a 20 ng/ml en población general mientras que la *National Osteoporosis Society* (NOS) los determina a partir de 30 ng/ml en población

Tabla 1. Definición de insuficiencia y deficiencia de vitamina D en función de niveles séricos de 25(OH)D según las diferentes sociedades científicas

	IOM	NOS	IOF, ES, AGS	SEIOMM
Deficiencia	< 12 ng/mL (< 30 nmol/L)	< 10 ng/mL (< 25 nmol/L)	< 20 ng/mL (< 50 nmol/L)	< 10 ng/mL (< 25 nmol/L)
Insuficiencia	12-20 ng/mL (30-50 nmol/L)	10-30 ng/mL (25-75 nmol/L)	20-30 ng/mL (50-75 nmol/L)	10-30 ng/mL (25-75 nmol/L)
Niveles adecuados	> 20 ng/mL (> 50 nmol/L)	> 30 ng/mL (> 75 nmol/L)	> 30 ng/mL (> 75 nmol/L)	> 30 ng/mL (> 75 nmol/L)

Fuente: Extraído de Cuadra¹

IOM: Institute of Medicine; NOS: National Osteoporosis Society; IOF: International Osteoporosis Foundation; ES: Endocrine Society; AGS: American Geriatrics Society. SEIOMM: Sociedad Española de Investigación Ósea y del Metabolismo Mineral.

con factores de riesgo de osteoporosis (1,2).

Recientemente, la Sociedad Española de Investigación Ósea y del Metabolismo Mineral (SEIOMM) ha considerado como niveles adecuados aquellos superiores a 30 ng/ml (3).

En la tabla 1 se muestra el resumen las definiciones según las diferentes sociedades científicas (1).

Algunos de los factores relacionados con el déficit de vitamina D son la falta de exposición solar, la menor síntesis o la hiperpigmentación cutáneas. Otras causas son la obesidad, condición que implica un secuestro de la vitamina D a nivel de la grasa corporal; la malabsorción intestinal como ocurren en enfermedades como la celiaquía o la enfermedad de Crohn o antecedentes de cirugía bariátrica. También pueden incidir los tratamientos con fármacos que aumentan el catabolismo de la vitamina D y patologías renales como la insuficiencia renal o el síndrome nefrótico, que implican disminución de la síntesis de 1,25(OH)D (4).

2.2 FACTORES RELACIONADOS CON EL DÉFICIT DE VITAMINA D

La deficiencia de vitamina D está condicionada por múltiples factores. Las principales fuentes de vitamina D son la exposición solar y el aporte desde la dieta. Existen pocos alimentos que contengan un alto contenido en vitamina D y de éstos sólo una minoría forman parte de la dieta habitual.

Así, los factores más relevantes que se han relacionado con los niveles de vitamina D pueden dividirse en cuatro grandes grupos:

2.2.1 Factores que afectan a la síntesis cutánea de vitamina D.

- *Exposición solar*: se trata del determinante más importante, puesto que la mayor fuente de vitamina D en humanos es mediante la acción de la radiación UVB (290-315nm). Se estima que la síntesis cutánea proporciona entre el 80-100% de los requerimientos de vitamina D del organismo (5). Estudios en mujeres danesas expuestas a la luz solar diariamente, durante una semana en las Islas Canarias (España) demostraron incrementos de 21 nmol/L (8,40 ng/ml) equivalente a 800 UI de vitamina D3 oral diaria. Varias guías recomiendan exposiciones diarias de entre 7 y 30 minutos en manos, brazos y cara dependiendo de la latitud, fototipo y estación del año. La exposición a la luz solar, a su vez, está condicionada por una serie de factores moduladores:

- o Estación del año: la síntesis de vitamina D puede verse limitada o incluso llegar a ser prácticamente inexistente en días nublados (6). En Alemania se realizó un estudio en personas mayores (> 64 años) que mostró que muy probablemente una persona con niveles plasmáticos de vitamina D suficientes en agosto podría presentar niveles deficientes en marzo (7). Este componente estacional también se ha descrito en diferentes poblaciones de

Canadá, Grecia, Australia, Dinamarca y Turquía (8).

- o Latitud: en zonas ubicadas más allá de los 40° de latitud, tanto norte como sur, la síntesis de vitamina D se ve alterada durante los meses de invierno. Esto se debe a que, en estas latitudes, los rayos del sol no alcanzan la altitud necesaria en invierno como para proporcionar la suficiente luz solar (6). En Europa, se ha estudiado la “disponibilidad de radiación UVB efectiva para la síntesis de vitamina D” con un modelo de radiación UV. Los resultados mostraron que la radiación UVB disminuía con el aumento de la latitud, definiéndose el “invierno de la vitamina D” como el número de meses en los que la radiación era tan baja que no permitía la síntesis de vitamina D. En países como Inglaterra, Dinamarca y Finlandia este valor fue de 6 meses, mientras que, en países con latitudes superiores, como Noruega o Islandia, obtuvieron 7 meses, respectivamente. Sin embargo, en Alemania fue de 4 meses y en Grecia, de una latitud similar a España, de 2 (9).

- o Altitud: conforme la altitud aumenta, la radiación solar es mayor. En zonas de alta montaña, la capa atmosférica que deben recorrer los rayos solares es más delgada, por lo que conforme aumenta la altitud, también lo hace la radiación UV. Por cada 1000 metros de incremento de altitud, la radiación UV aumenta de un 10-12% de media (9), lo que implicaría mayor fabricación de vitamina D.

- o Tipo de vestimenta: llevar ropa protectora limita la exposición a los rayos solares y, por tanto, influye en la absorción de la vitamina D, especial-

mente en algunas culturas en las que el uso de ropa de verano está limitado, sobre todo en el género femenino.

- o Protección solar. La correcta aplicación de productos conteniendo Factor de Protección Solar (FPS) de 15 o más impide casi al completo la producción de vitamina D. Dado que la exposición excesiva al sol es el principal factor de riesgo para muchas neoplasias de piel, se han llevado a cabo numerosas campañas publicitarias y de concienciación que recomiendan limitar esta exposición y promueven el uso de protección solar. Esto conlleva el aumento del uso de cremas de protección solar, así como cosméticos que incluyen factor de protección solar (5).

- *Edad.* Los cambios en la piel que ocurren con la edad son numerosos, los cuales influyen en la capacidad de síntesis de vitamina D, que se ve disminuida. De hecho, se ha demostrado que las concentraciones de 7-dehidrocolesterol, precursor de la vitamina D en la piel, son menores a medida que aumenta la edad, siendo un descenso edad-dependiente (10).

La composición corporal se modifica con la edad: la grasa corporal aumenta y la masa muscular se reduce. Se calcula que las mujeres y los hombres pierden un 20% y un 25% de la masa corporal magra, respectivamente, entre los 35 y los 70 años (6). Se ha demostrado que el aumento de grasa corporal se asocia a menores concentraciones séricas de 25(OH)D, ha-

llándose una relación inversa entre la concentración de 25(OH)D sérica y el porcentaje de grasa corporal (11).

- *Contenido de melanina de la piel:* contenidos altos de melanina en la piel limitarían la producción de vitamina D. Estudios *in vivo* han demostrado que la producción de vitamina D es menor en personas de piel oscura (fototipo VI en la escala de Fitzpatrick) respecto a las de piel más clara (fototipo III en la escala de Fitzpatrick) que fueron sometidas a la misma dosis de exposición. De hecho, se constató que para llegar al mismo nivel de vitamina D sérica, un individuo con fototipo VI necesitaba seis veces más dosis que la que se proporcionó a los de fototipo III (12).

En estudios llevados a cabo en poblaciones de EUA y Canadá, se han objetivado diferencias sustanciales en cuanto a las concentraciones de 25(OH)D. En el *National Health and Nutrition Examination Survey* (NHANES) 2007-2010, se objetivó que la prevalencia de 25(OH)D < 30 ng/ml en blancos no hispanos, hispanos y negros no hispanos fue del 2,3, 6,4 y 24%, respectivamente mientras que en Canadá (*Canadian Health Measures Survey*) la prevalencia fue del 6% en individuos blancos respecto al 20% en canadienses no-blancos. En Europa, encontramos prevalencias entre el 28 y el 65%, dependiendo del país y del grupo étnico (5).

2.2.2 Factores nutricionales

Se estima que la vitamina D ingerida sólo cubriría el 10% de los requerimientos de vitamina D del organismo. Dado que el contenido de vitamina D es bajo en la mayoría de los alimentos, el aporte de ésta a través de la dieta es bajo en la mayoría de los países, excepto aquellos en los que el pescado graso se consume en grandes cantidades. En Europa, la ingesta diaria media se estimó en < 5µg en la mayoría de ellos, con excepción de los países escandinavos. La ingesta media diaria se ve especialmente disminuida en determinados segmentos de la población, tales como niños o personas mayores. De igual modo, en EUA, la toma diaria media se estimó en <10 µg, incluyendo la toma de alimentos enriquecidos en vitamina D (2).

- *Hábitos dietéticos.* Entre los alimentos con mayor contenido de vitamina D, podemos destacar el aceite de hígado de bacalao, pescados grasos como el salmón, la caballa o la sardina y algunos cereales enriquecidos. Los huevos, la mantequilla, algunas margarinas y el hígado contienen pequeñas cantidades de vitamina D, por lo que se deberían ingerir grandes cantidades de estos alimentos para obtener la cantidad suficiente de vitamina D. Además, los vegetales/verduras contienen poca vitamina D. Por ello, las personas que optan por opciones como el veganismo o que no consumen productos lácteos, necesitarán obtener la vitamina D

de la exposición al sol, productos de soja, cereales enriquecidos y/o suplementos alimenticios (6).

- *Suplementación.* Se han llevado a cabo ensayos clínicos aleatorizados en los que se ha demostrado la efectividad de la suplementación en términos de mejora de los niveles de vitamina D, independientemente de si se suplementaba con D2 (ergocalciferol) o D3 (colecalfiferol). La suplementación, tiene la ventaja de ser capaz de proveer de un nutriente específico en una forma altamente absorbible. Por el contrario, tiene la limitación de ser únicamente efectiva en personas que adquieren estos productos específicamente, estimándose que el consumo de suplementos o complementos alimentarios es menor del 40% (5).

- *Alimentos fortificados y biofortificación.* En muchos países, la adición de vitamina D a alimentos seleccionados ha demostrado ser una buena política en términos de salud pública. Concretamente en Canadá y en los EUA, desde la década de los 1920 se ha agregado vitamina D a la leche, siendo en gran parte responsable de la eliminación del raquitismo por deficiencia de vitamina D en los niños. Sin embargo, el bajo consumo de productos lácteos fortificados por parte de algunas personas de edad avanzada y de algunas poblaciones de piel oscura todavía se asocia con un riesgo mucho mayor de deficiencia de vitamina D entre estos grupos (5). En Europa, a partir del 2006 es de aplicación el Reglamen-

to (CE) N° 1925/2006 sobre la adición de vitaminas, minerales y otras sustancias determinadas a los alimentos, en el que aparecen el colecalfiferol y el ergocalciferol como fórmulas vitamínicas y sustancias minerales que pueden añadirse a los alimentos (13).

Además, el problema de focalizarse en fortificar un solo alimento (leche) o grupo (lácteos) es que no se consigue el efecto deseado en no consumidores, por lo que se han propuesto nuevas estrategias, como por ejemplo la biofortificación. Ésta se basa en la intervención a nivel de la agricultura, usando por ejemplo técnicas transgénicas para aumentar la cantidad de vitaminas y minerales en vegetales. De este modo, tanto el consumo de vegetales como el de animales alimentados mediante estos vegetales ayudaría a unos mayores niveles de vitamina D en muchos más alimentos. Se tiene experiencia con huevos fortificados, habiéndose demostrado efectividad en prevenir el descenso en 25(OH)D sérica durante los meses de invierno (5).

2.2.3. Factores que pueden modificar el metabolismo de la vitamina D

- *Factores que modifican la absorción intestinal de vitamina D* como los fibrosos o las resinas quelantes. Por ejemplo, la colestiramina es una resina de intercambio de iones comúnmente utilizada para reducir el colesterol y como tratamiento del prurito por estasis bi-

liar. Liga las sales biliares en el intestino y disminuye la absorción de vitaminas liposolubles, incluida por tanto la absorción de vitamina D. Se han descrito varios casos de osteomalacia en sujetos con resección del íleon tratados con colestiramina, condición que revierte con el aporte de vitamina D (14).

- *Alteraciones renales.* La pérdida progresiva de la función renal conduce a una reducción de calcitriol y alteración de la homeostasis de calcio, fósforo y PTH, entre otros, los cuales influyen a su vez sobre la activación del receptor de vitamina D (RVD) y el desarrollo de hiperparatiroidismo secundario. La nefropatía crónica no sólo reduce la 1-hidroxilasa renal y la cantidad de 25(OH)D filtrada, sino también el contenido renal de megalina y la absorción de 25(OH)D por parte de los monocitos y los macrófagos, lo que perjudica notablemente tanto la activación endocrina del RVD como la autocrina (15).

- *Alteraciones hepáticas.* El hígado es el órgano donde se produce la primera hidroxilación del colecalciferol (vitamina D₃). Por tanto, la insuficiencia hepática, especialmente severa, puede interferir en este proceso, derivando en situaciones de insuficiencia o deficiencia de vitamina D. Inicialmente se creía que este hecho sólo afectaba a pacientes con enfermedades colestásicas. Sin embargo, hay evidencia de que pacientes con otras enfermedades hepáticas crónicas, como aquellas ocasionadas por el alcohol, el virus de la hepatitis C o la esteatohepati-

tis, presentan también niveles subóptimos por la afectación de la 25-hidroxilación. Se ha descrito que los niveles insuficientes de vitamina D en la enfermedad hepática crónica se asocian con un incremento de infecciones bacterianas, complicaciones por hipertensión portal, severidad de la fibrosis hepática y mortalidad. En estudios realizados con pacientes con hepatopatía crónica, se ha comprobado que los valores séricos de 25(OH)D disminuían a medida que empeoraba el grado funcional hepático (16).

- *Consumo de fármacos.* Especialmente aquellos que aceleran el catabolismo de la vitamina D, como por ejemplo algunos fármacos antiepilépticos o corticoides. Por ejemplo, el uso de carbamazepina, fenitoína, fenobarbital, lamotrigina, oxcarbazepina, primidona o valproato sódico se asocian con riesgo de disminución de la densidad mineral ósea que puede conducir a osteopenia y a fracturas osteoporóticas (17). Esto está favorecido porque estos medicamentos pueden inducir la expresión del CYP3A4 en el hígado e intestino delgado, acelerando el catabolismo de la vitamina D y contribuyendo a su deficiencia, aunque el mecanismo causal entre la inducción del CYP y la deficiencia de vitamina D requeriría más estudios (18).

2.2.4 Determinantes genéticos

Varios estudios en gemelos sugieren que los niveles de vitamina D vienen

determinados, de manera importante, por los genes. Además, algunos estudios de asociación de genoma completo (GWAS, del inglés *Genome-Wide Association Studies*) han identificado algunos genes involucrados en la síntesis, metabolismo o transporte de la vitamina D que serían capaces de explicar entre el 5-10% de las variaciones en los niveles de vitamina D. De hecho, se conoce el polimorfismo en el gen que codifica la proteína de unión a la vitamina D, siendo el máximo responsable de las variaciones de causas genéticas en los niveles de 25(OH)D, aunque por el momento, se desconocen las implicaciones fisiológicas y clínicas (5).

2.3 EPIDEMIOLOGÍA DEL DÉFICIT DE VITAMINA D

La epidemiología del déficit de vitamina D ha sido ampliamente estudiada. Se debe tener en cuenta que no existe un único criterio para definir la deficiencia de vitamina D y que, por tanto, los datos sobre su prevalencia pueden variar en función de los límites de niveles séricos de 25(OH)D establecidos en cada estudio.

Además, muchos de los estudios se han realizado a unas determinadas latitudes y en momentos del año distintos, por lo que los resultados no serían directamente comparables. En este sentido, se han realizado revisiones sistemáticas a nivel mundial incluyendo 195 estudios publicados entre 1990 y 2011, llevados a cabo en

44 países y que incluyeron a más de 168.000 participantes con una media de edad de 51 años. Los resultados mostraron gran variabilidad, presentando un rango de 25(OH)D sérica media de 4,9-136 nmol/L (2-54,5 ng/ml). Estratificando los resultados por niveles séricos de 25(OH)D, el 88,1% de la muestra presentó niveles inferiores a 30 ng/ml, el 37,3% niveles por debajo de 20 ng/ml y el 6,7% inferiores a los 10 ng/ml. A la hora de analizar los resultados, la falta de datos de poblaciones de América Latina impidió realizar el metaanálisis de esta región (19). No se encontraron diferencias significativas en cuanto a la edad, pero sí entre diversas regiones, con valores de 25(OH)D sérico significativamente mayores en Norte América (Canadá, EUA y Hawái) respecto a Europa o África/Oriente Medio. Las mujeres tendieron a presentar niveles menores, principalmente en Oriente Medio/África y Asia/Pacífico, hecho que se podría explicar por motivos culturales como la manera de vestir, que implicaría una menor exposición solar e impediría la síntesis a nivel de la piel (19).

Según datos del estudio *National and Nutrition Examination Survey (NHANES)*, la prevalencia estimada de déficit de vitamina D (25(OH)D < 12,02 ng/ml) en la población general en EUA es del 5,9%, mientras que la estimación referente a la insuficiencia (25(OH)D < 20 ng/ml) es del 24% (5).

Respecto a Canadá, y según datos del *Canadian Health Measures Surveys*

(CHMS), la prevalencia estimada de déficit de vitamina D (25(OH)D < 12,02 ng/ml) en la población general es del 7,4%, mientras que se estimó una prevalencia del 36,8% respecto a la insuficiencia (25(OH)D < 20 ng/ml) (5).

En los estudios realizados en países en vías de desarrollo se han objetivado prevalencias muy altas de deficiencia de vitamina D, con porcentajes superiores al 20%, ya sea en población general o en algún subgrupo determinado en países como Mongolia, India, Pakistán, Afganistán o Túnez. En India, por ejemplo, se ha estimado que la prevalencia entre los adultos y la población geriátrica estaría entre el 56-65% (5).

En cuanto a Europa, la prevalencia estimada de déficit de vitamina D (25(OH)D < 12,02 ng/ml) fue del 13% en la población general, mientras que la estimación referente a la insuficiencia (25(OH)D < 20 ng/ml) es del 40,4% (5). Además, varias revisiones han objetivado un gradiente aparente Norte-Sur, con países escandinavos mostrando en general, valores más elevados que los del sur, hecho que se podría explicar por variables como mayor tonalidad de la piel en los países del sur, dietas ricas en pescado rico en aceites grasos en los países del norte o incluso la mayor suplementación de vitamina D en países escandinavos (19).

En conclusión, en EUA se puede observar una menor prevalencia de déficit y de insuficiencia de 25(OH)D res-

pecto a Canadá y Europa, hecho que se podría explicar por la fortificación de varios alimentos (leche, zumo, cereales) en los EUA (5,19). Europa presentaría las prevalencias más elevadas en cuanto a déficit e insuficiencia de 25(OH)D, aunque con gran heterogeneidad entre países con presencia de gradiente Norte-Sur y con la población más envejecida. En la figura 1 se muestra las diferentes prevalencias de países de Europa y Norteamérica.

2.3.1 Prevalencia de la hipovitaminosis D en personas mayores

En el metaanálisis llevado a cabo por Hilger *et al.*, se realizó un estudio exploratorio para personas mayores (> 65 años) en el que se halló que los valores medios de 25(OH)D sérico para personas institucionalizadas fueron más bajos que en las no institucionalizadas, especialmente en Europa y en la región Asia/Pacífico. Además, se objetivó que, a nivel europeo, las personas mayores en Suecia presentan niveles más altos que las personas mayores en otros países europeos (19).

En cuanto a Europa, se dispone de estudios amplios en personas mayores a partir de los resultados del estudio Euronut SENECA, donde se investigó la dieta y la salud en las personas mayores de 19 ciudades de entre 10.000 y 20.000 habitantes en 12 países europeos (20). La selección de participantes y la recogida de datos se realizaron de acuerdo con un protocolo estan-

darizado recogiendo todas las muestras entre enero-marzo de 1989. A partir de los datos de 824 participantes, se concluyó que los niveles medios de 25(OH)D sérica variaron entre 25 nmol/L (10,02 ng/ml) (Anogia, Archanes en Grecia) y 59 nmol/L (23,64 ng/ml) (Yverdon, Suiza) para los varones y entre 21 nmol/L (8,41 ng/ml) (Anogia, Archanes en Grecia y Betanzos en España) y 48 nmol/L (19,23 ng/ml) (Yverdon, Suiza) en mujeres. Las concentraciones más bajas, por tanto, fueron halladas en Grecia y España y se encontraron diferencias estadísticamente significativas ($p < 0,001$) entre varones y mujeres, siendo menores en estas últimas. Este estudio concluyó también que las concentraciones de 25(OH)D $< 12,02$ ng/ml eran ampliamente prevalentes entre las personas mayores en Europa y que a diferencia de lo esperado, se observaron valores medios menores en países del sur de Europa (20).

2.3.1.1 Prevalencia en personas mayores en España

Concretamente en España, se ha objetivado que la prevalencia de la hipovitaminosis D en los adultos mayores es superior a la de los jóvenes. Las causas principales son la baja ingesta alimentaria y una exposición solar insuficiente, circunstancia especialmente frecuente en los individuos que viven en centros residenciales (21).

En el estudio europeo Euronut-SENCA se reportaron niveles séricos de

25(OH)D inferiores a 12 ng/ml en el 52% de la población española, donde se obtuvo una media de 10 ng/ml¹ (20).

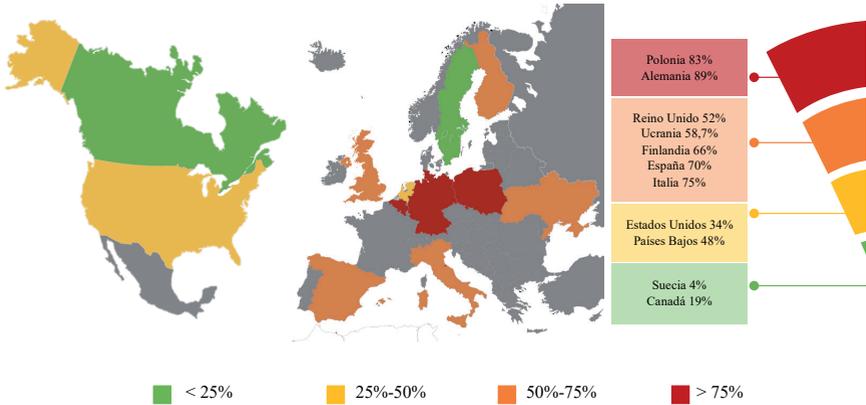
Más recientemente, se han publicado resultados de prevalencias de hipovitaminosis D muy variables, con valores entre el 30-87%, aunque no todas las muestras provienen de la población general dado que algunas se han obtenido en Consultas Externas de Reumatología o en pacientes hospitalizados, lo que limita la comparabilidad (1).

A continuación, se muestra un resumen sobre los principales estudios realizados sobre el estado de la vitamina D y la prevalencia de hipovitaminosis D en España en personas mayores de 65 años (1) (Tabla 2).

- *Niveles séricos de 25(OH)D.* Se han reportado niveles séricos medios de 25(OH)D de entre 17 y 28 ng/ml de zonas comprendidas en latitudes de entre 37° y 43° y no son homogéneos en cuanto a la edad y perfil del paciente, puesto que se incluyen grupos diversos (mujeres posmenopáusicas, mayores de 85 o incluso mayores de 90 años).

En cuanto al factor de la edad, las personas más mayores impresionan al tener los niveles más altos con una media de 28 ng/mL (23), mientras que las mujeres menopáusicas presentaron niveles de 19 ng/mL (22). En los estudios que evalúan a pacientes ambulatorios y pacientes institucionalizados,

Figura 1: Mapa de prevalencia de deficiencia de vitamina D (< 20 ng/ml) en Europa y América del Norte en personas mayores de 65 años



las medias se encuentran entre 10,2 y 17 ng/mL.

- *Prevalencia de déficit de vitamina D.* Se muestra una gran variabilidad en las prevalencias de hipovitaminosis D. El estudio con mayor participación se trata de una cohorte de personas de 85 años en Sant Feliu del Llobregat (Barcelona, España), y se realizó durante todo el año, incluyendo 312 sujetos. Se halló una prevalencia de niveles < 25 ng/ml del 52,5% (23). En un estudio similar, aunque con media de edad menor (72 ± 5) y llevados a cabo exclusivamente en invierno también en la provincia de Barcelona, se reportó una prevalencia del 80% (24). Gómez-Alonso *et al.*, en un grupo de 134 personas mayores de 65 años obtuvieron una prevalencia del 72% de niveles < 18 ng/ml (25) y Quesada (n=190) a nivel de toda España,

y estudiada durante todo el año, obtuvo una prevalencia de niveles < 30 ng/ml del 76% (26). El mismo autor, en Córdoba halló una prevalencia del 100% de niveles < 15 ng/mL en 1989 en una muestra de 21 pacientes tanto residentes en domicilio como en residencia. En Madrid, Mateo-Pascual *et al.* obtuvo resultados ligeramente superiores, con una prevalencia del 86,3% de niveles < 30 ng/ml (27). También se ha estudiado poblaciones de personas nonagenarias ($94,5 \pm 5$), en las que se incluyeron 44 pacientes en los que se obtuvieron niveles medios de $11,7 \pm 7$ ng/mL con una prevalencia de niveles de $25(OH)D < 25$ ng/ml del 91% (28). En mujeres posmenopáusicas, en un estudio llevado a cabo en Granada en 161 personas, la prevalencia de niveles < 15 ng/ml fue del 39% (22).

Tabla 2. Prevalencia de hipovitaminosis D en España en personas mayores de 65 años

Autor (año)	Ubicación Coordenadas Estación año	Población	N, Edad Género	Media nivel sérico 25(OH) D (ng/mL)	Prevalencia déficit vitamina D
Mezquita Raya (22) (2001)	Granada 37°10' Primavera	Domicilio	161 Post-menop. M	19 ± 8	39% (15 ng/ml)
Vaqueiro (24) (2006)	Sabadell 41°35' Invierno	Domicilio	239 72 ± 5 H/M	17 ± 7,5	80% (25 ng/ml)
Gómez Alonso (25) (2003)	Oviedo 41°35' Invierno- Primavera	Domicilio	134 > 65 H/M	17 ± 8	72% (18 ng/ml)
Quesada (30) (2013)	España 43°28' Anual	Domicilio	190 71 ± 5 M	22 ± 10	44% (20 ng/ml) 76% (30 ng/ml)
Mateo Pascual (27) (2014)	Madrid 40°24' Invierno-Pri- mavera	Domicilio	468 76 ± 7,7	20,3 ± 11,7	32,5% (15 ng/ml) 86,3% (30 ng/ml)
Formiga (23) (2010)	Barcelona 41°23' Anual	Domicilio	312 >85 H/M	28 ± 30	14,4% (11 ng/ml) 52,5% (25 ng/ml)
Quesada (26) (1989)	Córdoba 37°06' Primavera	Domicilio Residencia	21 70-85 H/M	15 ± 10	100% (15 ng/ml)
Niño Martín (29) (2008)	Valladolid 41°38' Anual	Domicilio Residencia	197: 76 ± 8 146: 83 ± 7 H/M	15 ± 8 17 ± 7	79% (20 ng/ml) 91% (20 ng/ml)
Formiga (28) (2006)	Barcelona 41°23' Anual	Domicilio Residencia	44 94,5 ± 2,9 H/M	11,7 ± 7	56,3% (11 ng/ml) 90,6% (25 ng/ml)
Larrosa (21) (2001)	Sabadell 41°35' Invierno	Residencia	100 78,5 ± 7 H/M	10,2 ± 5,3	87% (25 ng/ml)

Nota al pie de tabla: Género: M: mujeres. H: hombres. Edad en años. Post-menop = postmeno-
pau sia. Adaptado de Navarro Valverde C et al (31)

- *Personas mayores institucionalizadas/hospitalizadas.* Se han llevado a cabo estudios específicos en población geriátrica institucionalizada en los que se ha evaluado la prevalencia de la hipovitaminosis D. Larrosa *et al.*, estudiaron 100 individuos (Sabadell, Barcelona) con una media de edad de 78,3 años obteniéndose una prevalencia del 87%, con un valor medio de 10,2 ng/ml (21). Otros estudios han comparado personas mayores de 65 años en distintas situaciones (población general, pacientes institucionalizados en residencia y pacientes ingresados en servicios hospitalarios) en la zona de Valladolid (29). En este caso, se definió la deficiencia como niveles de 25(OH)D < 25 nmol/l (10,02 ng/ml) y la insuficiencia para niveles < 50 nmol/L (20,03 ng/ml), hallando prevalencias de deficiencia del 52% en pacientes hospitalizados, del 32% en pacientes en residencia y del 31% en pacientes ambulatorios. En cuanto a la prevalencia de insuficiencia, los resultados fueron de 92%, 91% y 79%, respectivamente (29).

2.4 CONCLUSIONES

- Existe diversidad de criterios a la hora de establecer la definición de deficiencia e insuficiencia de vitamina D.
- Las diferentes sociedades científicas, europeas y americanas, por consenso han considerado que los niveles séricos de 25(OH)D adecuados en la población general son aquellos su-

periores a 20 ng/ml. En la población con factores de riesgo (como osteoporosis, debilidad muscular, caídas y fracturas) se consideran necesarios niveles superiores a 30 ng/ml.

- En España, la prevalencia de deficiencia de vitamina D (25(OH)D < 20 ng/ml) en mayores de 65 años es entre el 39% y el 91%, llegando a ser del 100% en el caso de personas mayores institucionalizadas.

- El principal factor relacionado con el déficit de vitamina D en las personas mayores es la menor síntesis cutánea, en parte debido a los propios cambios de la piel con el envejecimiento y a la menor exposición solar. Otro factor relacionado es el nutricional, teniendo en cuenta que la mayoría de los alimentos ricos en vitamina D no forman parte de la dieta habitual, por lo que sería aconsejable recurrir a alimentos fortificados o suplementar para cubrir los requerimientos diarios.

BIBLIOGRAFÍA

1. Cuadra Llopart L. Evolució funcional de les persones grans amb fractura de maluc per fragilitat. Efectivitat de dues pautes de suplementació de Vitamina D. Universitat Autònoma de Barcelona; 2022.
2. Bouillon R. Comparative analysis of nutritional guidelines for vitamin D. *Nat Rev Endocrinol.* 2017 Aug 7;13(8):466–79.
3. Casado E, Quesada J, Naves M, Peris P, Jódar E, Giner M, et al. Recomen-

- ciones de la SEIOMM en la prevención y tratamiento del déficit de vitamina D. *Revista de Osteoporosis y Metabolismo Mineral*. 2021;13(2):84–97.
- Aguilar del Rey FJ. Protocolo de tratamiento de la deficiencia de vitamina D. *Med Clin (Barc)*. 2014 Feb 4;142(3):125–31.
 - Cashman KD. Vitamin D Deficiency: Defining, Prevalence, Causes, and Strategies of Addressing. *Calcif Tissue Int*. 2020 Jan 8;106(1):14–29.
 - Thompson J, Manore M, Vaughan L. Nutrición. Capítulo 19. La nutrición en el ciclo vital: los últimos años. España: Pearson Addison Wesley; 2008. 801 p.
 - Klenk J, Rapp K, Denking MD, Nagel G, Nikolaus T, Peter R, et al. Seasonality of vitamin D status in older people in Southern Germany: implications for assessment. *Age Ageing*. 2013 May 1;42(3):404–8.
 - Tavera-Mendoza LE, White JH. Cell Defenses and the Sunshine Vitamin. *Sci Am*. 2007;297(5):62–72.
 - World Health Organization, International Commission on Non-Ionizing Radiation Protection. Global solar UV index: a practical guide. World Health Organization; 2002.
 - MacLaughlin J, Holick MF. Aging decreases the capacity of human skin to produce vitamin D3. *Journal of Clinical Investigation*. 1985 Oct 1;76(4):1536–8.
 - Snijder MB, van Dam RM, Visser M, Deeg DJH, Dekker JM, Bouter LM, et al. Adiposity in Relation to Vitamin D Status and Parathyroid Hormone Levels: A Population-Based Study in Older Men and Women. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005 Jul;90(7):4119–23.
 - Clemens TL, Henderson SL, Adams JS, Holick MF. Increased skin pigment reduces the capacity of skin to synthesize vitamin D3. *The Lancet*. 1982 Jan;319(8263):74–6.
 - Parlamento Europeo, Consejo de la Unión Europea. Reglamento (CE) No1925/2006 del Parlamento Europeo y del Consejo de 20 de diciembre de 2006 sobre la adición de vitaminas, minerales y otras sustancias determinadas a los alimentos. *Diario Oficial de la Unión Europea*. 2006 Dec 30;1–13.
 - Moro Álvarez MJ. Fármacos que inducen osteomalacia. *Rev esp enferm metab óseas (Ed impr)*. 2001 jul;10(4):132–5.
 - Bover J, Egido J, Fernández-Giráldez E, Praga M, Solozábal-Campos C, Torregrosa J V, et al. Vitamin D, vitamin D receptor and the importance of its activation in patients with chronic kidney disease. *Nefrología*. 2015;35(1):28–41.
 - Fernández Fernández N, Linares Torres P, João Matias D, Jorquera Plaza F, Olcoz Goñi JL. Déficit de vitamina D en la enfermedad hepática crónica, análisis clínico epidemiológico y tras aporte vitamínico. *Gastroenterol Hepatol*. 2016 May 1;39(5):305–10.
 - Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Informe mensual sobre medicamentos de uso humano y productos sanitarios. Madrid; 2011 oct.
 - Wang Z, Schuetz EG, Xu Y, Thummel KE. Interplay between vitamin D and

- the drug metabolizing enzyme CYP3A4. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2013 Jul;136(1):54–8.
19. Hilger J, Friedel A, Herr R, Rausch T, Roos F, Wahl DA, et al. A systematic review of vitamin D status in populations worldwide. *British Journal of Nutrition*. 2014 Jan 14;111(1):23–45.
 20. van der Wielen RPJ, de Groot LCP-GM, van Staveren WA, Löwik MRH, van den Berg H, Haller J, et al. Serum vitamin D concentrations among elderly people in Europe. *The Lancet*. 1995 Jul;346(8969):207–10.
 21. Larrosa M, Gratacòs J, Vaqueiro M, Prat M, Campos F, Roqué M. Prevalencia de hipovitaminosis D en una población anciana institucionalizada. Valoración del tratamiento sustitutivo. *Med Clin (Barc)*. 2001 Jan;117(16):611–4.
 22. Mezquita-Raya P, Muñoz-Torres M, de Dios Luna J, Luna V, Lopez-Rodriguez F, Torres-Vela E, et al. Relation Between Vitamin D Insufficiency, Bone Density, and Bone Metabolism in Healthy Postmenopausal Women. *Journal of Bone and Mineral Research*. 2001 Aug 1;16(8):1408–15.
 23. Formiga F, Ferrer A, Almeda J, San Jose A, Gil A, Pujol R. Utility of geriatric assessment tools to identify 85-years old subjects with vitamin D deficiency. *J Nutr Health Aging*. 2011 Feb 27;15(2):110–4.
 24. Vaqueiro M, Lluïsa Baré M, Anton E, Andreu E, Gimeno C. Valoración del umbral óptimo de vitamina D en la población mayor de 64 años. *Med Clin (Barc)*. 2006 Nov 4;127(17):648–50.
 25. Gómez Alonso C, Naves Díaz M, Rodríguez García M, Fernández Martín JL, Cannata Andía JB. Review of the concept of vitamin D “sufficiency and insufficiency”. *Nefrología*. 2003;23 Suppl 2:73–7.
 26. Quesada JM, Jans I, Benito P, Jimenez JA, Bouillon R. Vitamin D Status of Elderly People in Spain. *Age Ageing*. 1989;18(6):392–7.
 27. Mateo-Pascual C, Julián-Viñals R, Alarcón-Alarcón T, Castell-Alcalá MV, Iturzaeta-Sánchez JM, Otero-Piume A. Déficit de vitamina D en una cohorte de mayores de 65 años: prevalencia y asociación con factores sociodemográficos y de salud. *Rev Esp Geriatr Gerontol*. 2014 Sep 1;49(5):210–6.
 28. Formiga F, Ferrer A, Riera-Mestre A, Chivite D, Nolla JM, Pujol R. High percentage of vitamin d deficiency in nonagenarians. *J Am Geriatr Soc*. 2008 Nov;56(11):2147–8.
 29. Niño Martín V, Pérez Castrillón JL. Niveles de vitamina D en población mayor de 65 años. *Revista Española de Enfermedades Metabólicas Óseas*. 2008 Jan 1;17(1):1–4.
 30. Quesada-Gomez JM, Diaz-Curiel M, Sosa-Henriquez M, Malouf-Sierra J, Nogues-Solan X, Gomez-Alonso C, et al. Low calcium in take and inadequate vitamin D status in postmenopausal osteoporotic women. *Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology* 2013; 136: 175–7.
 31. Navarro Valverde C., Quesada Gómez J.M. Deficiencia de vitamina D en España: ¿realidad o mito? *Rev*

- Osteoporos Metab Miner.2014; 6 (Supl 1): 5-10.
32. Palacios C, Gonzalez L. Is vitamin D deficiency a major global public health problem? J Steroid Biochem Mol Biol. 2014 Oct;144(PART A):138-45.
33. Shchubelka K. Vitamin D status in adults and children in Transcarpathia, Ukraine in 2019. BMC Nutr. 2020 Dec 6;6(1):48.

3. Rol de la vitamina D en la salud ósea y en la prevención de caídas

Victoria Garay Airaghi

F.E.A. Geriátría. Hospital Universitario de Guadalajara

Juan José Arechederra Calderón

F.E.A Geriátría. Hospital Universitario de Guadalajara. Residencia Valdeluz Ferial Guadalajara

José Manuel Cancio Trujillo

Jefe Clínico. Servicio de Geriátría y Cuidados Paliativos de BSA (Badalona Servicios Asistenciales), Badalona (Barcelona)

3.1 Introducción

La osteoporosis es la enfermedad del metabolismo óseo más frecuente y se caracteriza por una disminución significativa de la densidad mineral ósea que va acompañada de alteraciones en la microarquitectura del hueso, lo que resulta en el incremento de la fragilidad del esqueleto y, por consiguiente, en aumento del riesgo de fracturas.

La función principal del sistema endocrino de la vitamina D a nivel óseo es preservar la homeostasis del calcio sérico; por ello, la deficiencia de vitamina D provoca un hiperparatiroidismo secundario que normaliza el calcio sérico mediante un aumento de síntesis renal de hormona D. (1)

Actualmente, disponemos de evidencia científica que justifica la necesidad de tratar con calcio y vitamina D a todos los pacientes con osteoporosis y deficiencia de vitamina D, independientemente del tratamiento que reciban para la osteoporosis. (2,3,4)

La vitamina D no es una vitamina en el sentido estricto de la palabra, ni tampoco un componente esencial de la dieta, en realidad no es una vitamina sino una prohormona, necesaria durante toda la vida. Las vitaminas D2 (ergocalciferol) y D3 (colecalfiferol) son las dos formas principales de vitamina D. La vitamina D3 puede obtenerse directamente de fuentes animales, pero se sintetiza principalmente en la piel de forma natural tras la exposición a la luz ultravioleta B

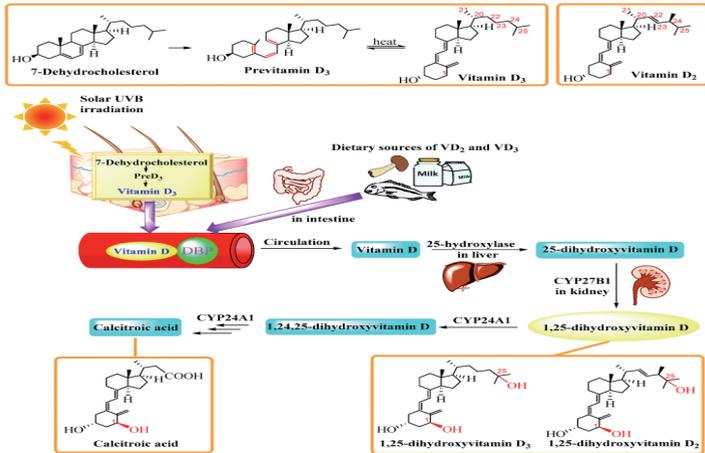
(UVB). El compuesto abierto en anillo previtamina D3, se genera a partir de la irradiación del 7-dehidrocolesterol (7-DHC) en la epidermis de la piel, a la que sigue una isomerización térmica para formar vitamina D3. (2)

Podemos clasificar las funciones de la vitamina D en genómicas y no genómicas, así como, en funciones clásicas y funciones no clásicas. La forma activa ejerce sus efectos a través de la unión a su receptor, que no se encuentra solo en los tejidos que definen sus acciones llamadas “clásicas”, que incluyen el hueso (5), el aparato digestivo y el riñón, sino que está ampliamente distribuido en el resto de tejidos. Estos disponen de la enzima CYP27B1 que es capaz de producir 1-25(OH)₂ D desde sus precursores circulantes, tejidos diana que modulan las denominadas acciones “no clásicas”. Aspectos que han recibido atención en los últimos años.

Mediante la acción de la enzima hepática 25-hidroxilasa (CYP2R1/CYP27A1 y otras) se produce la hidroxilación de colecalfiferol y ergocalciferol para formar la 25-hidroxivitamina D3 (calcidiol o calcifediol) y la 25-hidroxivitamina D2 (ercalcidiol), respectivamente.

La 1- α -hidroxilasa del riñón está regulada, mediante un mecanismo de retroalimentación, por la hormona paratiroidea (PTH), cuyo aumento conlleva un incremento en la producción de calcitriol, que, a su vez inhibe la producción de PTH. La hipofosfatemia y el factor

Figura 1: La fotoproducción y el metabolismo de la vitamina D (Adaptado de Zhang S 2021) (6)



de crecimiento fibroblástico 23 (FGF23) también regulan la 1- α -hidroxilasa, aumentando y disminuyendo respectivamente la producción de calcitriol.

La unión del calcitriol al receptor de la vitamina D (VDR), un factor de transcripción nuclear presente en células de múltiples órganos, determina la acción endocrina sistémica y auto/paracrina del Sistema Endocrino de la Vitamina D (SEVD). (5) En la sangre, los metabolitos del SEVD son transportados en un 88% por la proteína transportadora de la vitamina D (DBP), y en un 10% por la albúmina, circulando tan solo un 1-2% de forma libre.

La forma activa puede inducir la expresión de la enzima 24-hidroxilasa (24-OHase) una vez completada la tarea, que potencia el catabolismo de la 1,25(OH)2D en 1,24,25-hidroxitami-

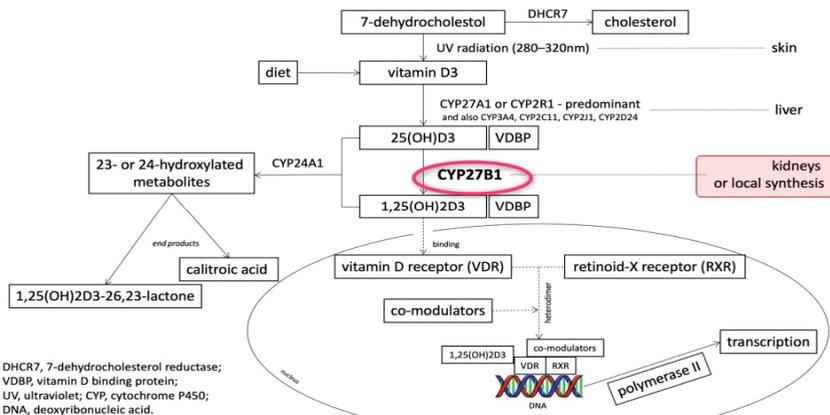
na D, que puede oxidarse sucesivamente en el ácido calcitrico, biológicamente inerte.

Diversos estudios, sugieren que los factores genéticos también influyen en gran medida en las concentraciones séricas de 25(OH)D, y diversos estudios de asociación genómica han identificado genes implicados en la síntesis, metabolismo o transporte de la vitamina D. (7)

Así el polimorfismo de un único nucleótido (SNP) en el gen VDR puede afectar al grado de expresión génica y, por tanto, el nivel de la proteína. En el amplio alcance de las funciones de la vitamina en el gen VDR como clave en el intento de explicar variaciones en fenotipos específicos que podrían estar relacionados con el metabolismo de la vitamina D.

ROL DE LA VITAMINA D EN LA SALUD ÓSEA Y EN LA PREVENCIÓN DE CAÍDAS

Figura 2: Ubicación de la actividad de CYP27B1 en la ruta metabólica de la vitamina D (Adaptado de Latacz et al 2020) (9)



La entrada de calcitriol en el núcleo y su unión a VDR causa en éste un cambio conformacional cuyas consecuencias son su unión a secuencias del DNA (denominadas elementos de respuesta a vitamina D o VDREs) formando un heterodímero con la proteína RXR (receptor del ácido 9-cis-retinoico) y alteraciones epigenéticas mediadas por enzimas que modulan la acetilación y metilación de histonas que conducen a la descompactación de la cromatina, la separación de correpresores y la atracción de co-activadores transcripcionales a VDR. Todo esto lleva finalmente a un aumento en minutos o pocas horas de la velocidad de transcripción de los numerosos genes a los que se une el complejo VDR-RXR.

Otros SNP también se han relacionado con el metabolismo de la vitamina D y las vías de señalización. Por ejemplo,

rs10741657 es una variación genética en CYP2R1 que puede causar un deterioro de la actividad de la 25-hidroxilasa con la consiguiente reducción de la síntesis de 25(OH)D. Otros SNP candidatos que se han estudiado cada vez más son rs6013897 en CYP27B1, rs6013897 en CYP24A1, y rs12785878 en DHCR7. El rs10783219 en el gen GC/DBP puede afectar a la proteína de unión de la vitamina D, dando lugar a una menor afinidad con 25(OH)D3 y 1,25(OH)2D3, lo que también da lugar a bajas concentraciones séricas de 25(OH)D y 1,25(OH)2D3. séricas de 25(OH)D (8).

La principal función fisiológica de la vitamina D y sus metabolitos es mantener la homeostasis del calcio para el funcionamiento metabólico, transducción de señales y la actividad neuro-

muscular. Junto con la hormona paratiroidea (PTH), regula el metabolismo del calcio y el fósforo y mejora la absorción de calcio en el intestino y la reabsorción de calcio filtrado en el riñón. La $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ es la única hormona que induce las proteínas implicadas en la absorción intestinal activa de calcio.

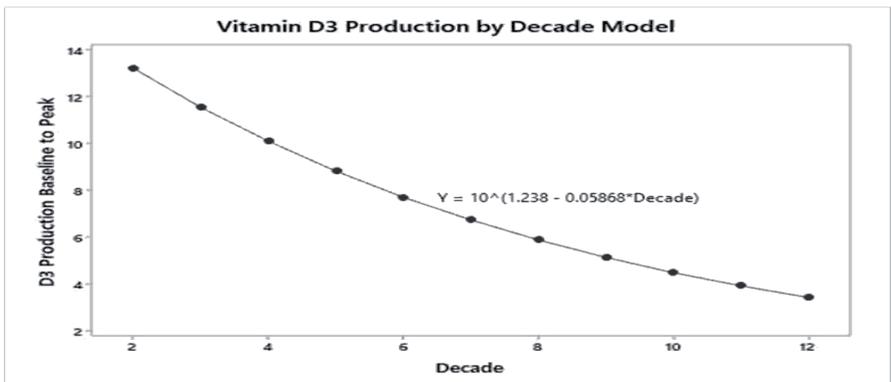
Aunque el metabolito $25(\text{OH})\text{D}$ no tiene ninguna función fisiológica, se utiliza ampliamente como indicador para determinar el estado de vitamina D de una persona dado que refleja el suministro de vitamina D procedente de la exposición solar, la dieta y la síntesis endógena. Sino también porque es la principal forma circulante de vitamina D, con un periodo de semidesintegración largo, con una semivida larga (en la circulación) de 2-3 semanas, y no está sometida a un estricto control homeostático.

En cambio, la $1,25(\text{OH})_2\text{D}$, aunque forma activa, no es un indicador adecuado dado que está regulado homeostáticamente y tiene una semivida corta (<4 h).

La medición de la $25(\text{OH})\text{D}$ sérica se realiza mediante ensayo inmunoenzimático automatizado, radioinmunoanálisis, inmunoenzimáticos automatizados, cromatografía líquida de alto rendimiento (HPLC) y la cromatografía líquida acoplada a la espectroscopia de masas en tándem (LC-MS/MS). En la actualidad, la HPLC con detección MS/MS se ha establecido como el patrón oro en suero de $25(\text{OH})\text{D}$.

La carencia de vitamina D es un importante problema de salud pública mundial en todos los grupos de edad. Sabemos que la producción de D_3 a los 70 años es aproximadamente la mitad de la que se producía a los 20

Figura 3: Producción de vitamina D en relación a la edad (Adaptado de Chalcraft et al 2020) (10)



años, aunque se mantiene a lo largo de la vida.

Todavía no hay consenso sobre los niveles séricos óptimos de 25(OH)D, ya que diferentes organizaciones e instituciones tienen sus propias definiciones de sus niveles y recomendaciones para la suplementación, lo que dificulta la creación de una definición precisa de la deficiencia de vitamina D.

A pesar de la falta de consenso, se asume que unos niveles séricos de 25(OH)D inferiores a 20 ng/mL (50 nmol/L), pueden provocar un aumento de la hormona paratiroidea (PTH). Un aumento de la dicha hormona interviene en la movilización del calcio del hueso, lo que provoca una reducción de la masa ósea. (11)

3.2 Relación entre vitamina D, calcio y huesos.

La función principal de la vitamina D es proporcionar y mantener una cantidad adecuada de calcio y fósforo en el organismo para facilitar una función metabólica óptima (Figura 4). Los pacientes que sufren de déficit vitamina D absorben sólo el 10-15% del calcio y el 50-60% del fósforo de la dieta. Cuando se tiene suficiente vitamina D, la absorción de calcio y fósforo puede aumentar un 30-40% y un 80%, respectivamente. (12)

Acciones de la 1,25(OH)D:

- Es producida por el riñón bajo el control de la PTH por las glándu-

las paratiroides. La PTH estimula su producción y, a su vez, inhibe la síntesis y secreción de PTH.

- Mejora la absorción intestinal de calcio y fósforo en el intestino delgado y la reabsorción de calcio en el riñón.

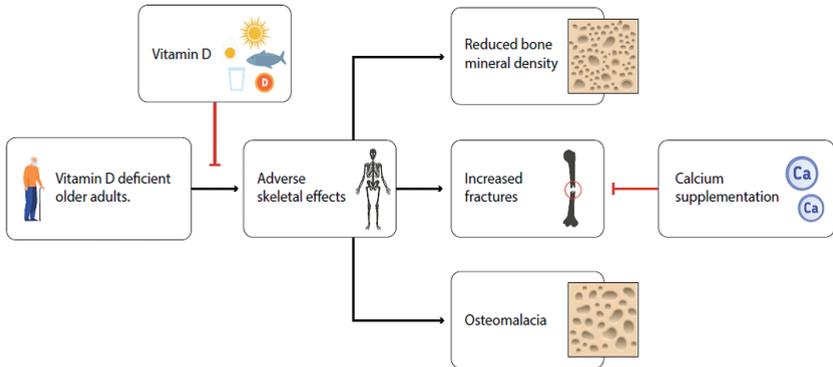
- Regula la formación y la resorción óseas mediante la estimulación de la proliferación de preosteoblastos y la diferenciación en osteoblastos.

- Estimula la expresión de RANKL por los osteoblastos, lo que estimula la diferenciación y posterior activación de los preosteoclastos en osteoclastos maduros, las células formadoras de hueso que liberan calcio (Ca²⁺) y fósforo inorgánico (Pi) del hueso para mantener los niveles de calcio y fósforo en la sangre.

Factores, como el fósforo sérico, el calcio y el factor de crecimiento de fibroblastos 23 pueden aumentar o disminuir la producción renal de 1,25(OH)2D.

La señalización de osteoblastos VDR participa en el metabolismo del calcio principalmente durante un balance de calcio negativo. Cuando la acción del VDR en el intestino está alterada o la ingesta de calcio dietético es baja, la absorción intestinal de calcio disminuye. El calcio del hueso se moviliza para preservar los niveles normales de calcio sérico, para ello, aumentan los niveles de 1,25(OH)D3 y PTH, lo que incrementará la resorción ósea y reducirá la mineralización de la matriz ósea.

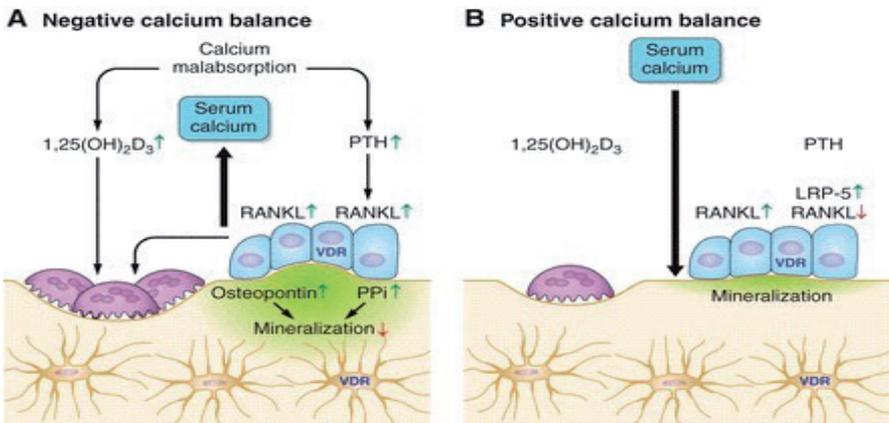
Figura 4: Efectos esqueléticos de la deficiencia de vitamina D en los huesos de ancianos y su papel para prevenirlos (Adaptado de Giustina et al 2022) (13)



Durante un balance de calcio normal o positivo, los niveles séricos normales de 1,25(OH)₂D₃ promueven la absorción intestinal de calcio. Esta vía aportará suficiente calcio para una mineralización adecuada de la matriz ósea. La señalización de VDR en osteopro-

genitores aumenta la expresión de RANKL y estimula la osteoclastogénesis, mientras que la acción de VDR en osteoblastos maduros tiene acciones anticatabólicas, al disminuir la expresión de RANKL, y efectos anabólicos al estimular la señalización de LRP-5.

Figura 5: Efectos esqueléticos de la señalización de 1,25(OH)₂D₃ (Adaptado de Christakos S et al 2016) (14)



En los huesos con deficiencia de vitamina D, el aumento de la hormona paratiroidea induce a los osteoblastos a expresar el ligando del activador del receptor de NF- κ B (RANKL) en su superficie celular y a secretar RANKL soluble en la matriz extracelular. Tanto el RANKL de superficie como el RANKL soluble interactúan con el receptor activador de NF- κ B en la superficie de las células precursoras de osteoclastos que se diferencian de las células de colonias de macrófagos (M-CFU). La interacción RANK-RANKL conduce a la diferenciación de las células precursoras de osteoclastos en osteoclastos multinucleados que se activan para ejercer su actividad de resorción ósea. (5)

Induciendo la secreción de ácidos como el ácido cítrico, el ácido láctico y el ácido clorhídrico, y de enzimas como

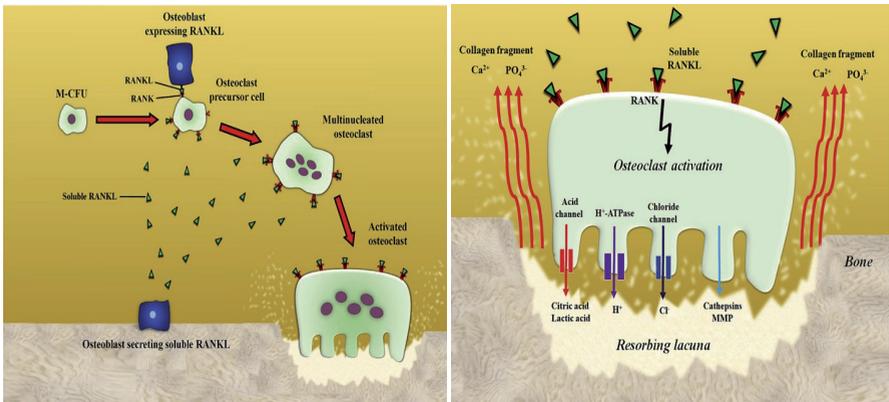
las catepsinas y la metaloproteinasa de la matriz (MMP), lo que provoca la liberación de fragmentos de colágeno, calcio y fosfato del hueso a la matriz extracelular.

3.3 Conclusiones de los últimos ensayos clínicos aleatorizados (ECA):

3.3.1 Densidad mineral ósea (DMO)

La medición de la masa ósea (DMO) es el método más sencillo para el diagnóstico de la osteoporosis. Varios estudios han demostrado una asociación positiva entre los niveles séricos de 25(OH)D y la DMO. En relación a la revisión de Kazuhiko (13) observamos que autores como: Bischoff-Ferrari et al. mostraron una asociación positiva significativa entre los niveles séricos de 25(OH)D y la DMO total de cade-

Figura 6: Activación receptor RANKL (Adaptado de Charoengnam et al 2019) (5)



ra en adultos mayores blancos, mexicano-americanos y negros de EE.UU. Nakamura et al. han descubierto que las concentraciones séricas más elevadas de 25(OH)D se asocian a un aumento de la DMO del cuello femoral en mujeres japonesas posmenopáusicas que viven en casa. Además, se requiere una concentración sérica de 25(OH)D de al menos 70 nmol/L para conseguir una DMO del cuello femoral elevada, y se necesitan al menos 30 ng/mL para conseguir unos niveles normales de hormona paratiroidea y prevenir una DMO baja. Mezquita-Raya et al. han descubierto que la DMO de la columna lumbar está significativamente asociada a los niveles de 25(OH)D en 161 mujeres posmenopáusicas sanas. Malavolta et al. han revelado una correlación positiva significativa entre la DMO de columna y cadera y los niveles de 25(OH)D en 156 mujeres posmenopáusicas italianas. Yamauchi et al. demostraron que la DMO estaba significativamente correlacionada con los niveles de 25(OH)D tras ajustar por edad, índice de masa corporal y niveles séricos de creatinina y hormona paratiroidea en 202 mujeres japonesas posmenopáusicas. Liu et al. evaluaron a 4595 participantes (2281 hombres y 2314 mujeres) de ≥ 50 años que participaron en la Encuesta Nacional de Examen de Salud y Nutrición 2001-2006. Los resultados mostraron que los niveles séricos de 25(OH)D se correlacionaban positivamente con la DMO lumbar en adultos mayores.

3.3.2 Fracturas

Las fracturas son un importante problema de salud pública, especialmente entre los adultos mayores. Las fracturas óseas, tanto de cadera como de otras localizaciones, son cada vez más frecuentes en la población mayor y son una de las principales causas de dependencia, institucionalización y mortalidad.

Numerosos estudios a lo largo de los últimos años están estudiando la posible asociación entre las fracturas y el déficit y suplementación de vitamina D. En relación a la incidencia de fracturas, existen numerosos estudios y metaanálisis, realizados en pacientes con distintos grados de osteoporosis. La mayoría de ellos, utilizando carbonato de calcio y colecalciferol, demostraron un efecto en la reducción de fracturas, incluidas las de cadera (1). Como se describe a continuación, actualmente existe cierta controversia en este campo, pues también existen otros metaanálisis con resultados opuestos (16).

Un meta-análisis publicado en abril de 2020 en la revista *Nutrients* por Ian R Reid y Mark J Bolland sobre la suplementación de calcio y/o vitamina D en la prevención de fracturas por fragilidad concluye que la suplementación solo con vitamina D no muestra efectos sobre las fracturas totales (36 ensayos, $n = 44.790$, riesgo relativo [RR] 1,00; IC del 95%: 0,93; 1,07) o la fractura de cadera (20 ensayos, n

= 36.655, RR 1,11; IC del 95%: 0,97; 1,26) (16).

Otras investigaciones alertan de los riesgos de la suplementación excesiva, en este meta-análisis se estudia la seguridad de la vitamina D en función de la dosis utilizada. En la mayoría de los estudios han utilizado dosis de 400-1000 UI/día, estas dosis no se han asociado con efectos adversos, y en general se considera que las dosis de hasta 2000 UI/día son seguras. Sin embargo, los ensayos muestran que la vitamina D de 4000 UI/día, 60.000 UI/mes o 300.000-500.000 UI/año aumenta el riesgo de caídas y/o fracturas. El umbral de beneficios óseos de la vitamina D (25)(OH)D >30 nmol/L) se alcanza con dosis de 400-1000 UI/día, por lo que no se justifica el uso de estas dosis elevadas. Las dosis de suplementos superiores a 2000 UI/día sólo deben utilizarse en circunstancias excepcionales y con un seguimiento adecuado. (20)

En el meta-análisis publicado en enero de 2022 en la revista *Endocrinology and Metabolism* (17), se concluye que la administración de suplementos de vitamina D con dosis diarias de 800 a 1.000 UI se asoció con menores riesgos de fractura osteoporótica y caída (riesgo relativo, 0,87 y 0,91), mientras que los estudios con < 800 o > 1.000 UI/día no lo hicieron. Además, la administración diaria de vitamina D se asoció con la reducción del riesgo de caídas, mientras que la dosis intermitente no lo hizo.

Además, los pacientes con déficit de vitamina D mostraron una reducción significativa del riesgo de caídas tras la administración de suplementos de vitamina D.

También hay estudios que apuntan en la dirección contraria. Sin ir más lejos, en el meta-análisis publicado en octubre de 2022 en *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* (18) realiza una revisión sistemática de los meta-análisis de ensayos controlados sobre la suplementación de vitamina D y fracturas en adultos. No se observó ninguna reducción del riesgo de fractura en las revisiones sistemáticas y meta-análisis que evaluaban exclusivamente a individuos que recibían vitamina D sola en comparación con placebo/control. La discordancia en los resultados entre las revisiones sistemáticas y los meta-análisis se debe a la inclusión de diferentes ensayos, en relación con los períodos de búsqueda y los criterios de inclusión, y a la metodología variable (uso de intención de tratar, por protocolo o análisis de casos completos de ensayos individuales).

En el estudio publicado en julio de 2022 en *The New England Journal of Medicine* por Joann E. Manson y su equipo en Estados Unidos sobre la suplementación de vitamina D y las fracturas en adultos mayores participaron aproximadamente 25.000 pacientes. La conclusión del artículo es que la administración de suplementos de vitamina D no dio lugar a un riesgo signi-

ficativamente menor de fracturas comparado con placebo entre los adultos de mediana edad y mayores generalmente sanos que no se sometieron a pruebas de déficit de vitamina D, baja masa ósea u osteoporosis. (19)

En una actualización reciente publicada en octubre de 2022 del grupo de trabajo de ESCEO (Aspectos Clínicos y Económicos de la Osteoporosis, la Osteoartritis y las Enfermedades Musculoesqueléticas) sobre el papel de los suplementos de vitamina D en el tratamiento de las enfermedades musculoesqueléticas publicaron las conclusiones de varios estudios. En un estudio observacional prospectivo realizado en 1.662 hombres de edad avanzada residentes en la comunidad y seguidos durante un periodo de 4 años, se observó una asociación en forma de U con un mayor riesgo de fractura en los hombres con valores de 25(OH)D inferiores a 36 nmol/L o superiores a 75 nmol/L. (20) En una revisión Cochrane, que tuvo en cuenta 11 estudios en los que participaron más de 27.000 pacientes, la vitamina D por sí sola no previno las fracturas de cadera ni ninguna fractura. Por otra parte, la combinación de vitamina D y calcio sí redujo la incidencia de fracturas de cadera en un 16% según 9 estudios en casi 50.000 pacientes y el riesgo de cualquier fractura en un 5% teniendo en cuenta 10 estudios en los que participaron casi 50.000 pacientes. De hecho, en 3.270 mujeres francesas institucionalizadas con una edad media de 85 años y un valor de

referencia de 25(OH) D en suero de 35 nmol/L, un suplemento de 800 UI de vitamina D y 1.200 mg de calcio durante 18 meses redujo la incidencia de fracturas de cadera y no vertebrales. (21)

En resumen, los estudios de intervención en sujetos de edad avanzada con deficiencia de vitamina D demostrada por un nivel bajo de 25(OH)D en suero, han mostrado un efecto beneficioso de la administración de suplementos de vitamina D (800-2000 UI/día) y calcio sobre cualquier fractura y las fracturas de cadera. Los adultos con deficiencia de vitamina D con niveles de 25(OH)D inferiores a 75 nmol/L podrían beneficiarse de la administración de suplementos de vitamina D y calcio que los sitúen en un intervalo de 25(OH)D de 50-100 nmol/L. Por otro lado, es poco probable que los adultos con niveles de 25(OH)D en el rango de 50-100 nmol/L se beneficien de la suplementación con vitamina D. Además, la administración de suplementos de vitamina D que da lugar a niveles de 25(OH)D superiores a 100 nmol/L probablemente aumenta el riesgo de fracturas.

La discrepancia entre los estudios podría deberse principalmente a la heterogeneidad de las características de los estudios, particularmente la administración a pacientes deficientes o con niveles ya suficientes, las diversas formas de administración de vitamina D, en combinación o no con calcio, el número insuficiente de participantes y la corta duración del seguimiento.

3.3.3 Riesgo de caídas

El déficit de vitamina D toma gran protagonismo dentro de la valoración integral del paciente que sufre caídas. Aparte de otras intervenciones como: revisar polifarmacia, definir de un programa de ejercicio individualizado, realizar despistaje orgánico completo (hipersensibilidad del seno carotídeo, hipotensión ortostática, trastorno hidroelectrolítico, infección, alteraciones cardiovasculares, etc), corregir déficits sensoriales y factores ambientales entre otros; el déficit de vitamina D está relacionado con un mayor riesgo de caídas. (22)

Suplementar este déficit como diana terapéutica sencilla y eficaz no ha mostrado los resultados concluyentes esperables. Múltiples estudios han indagado sobre esta cuestión con conclusiones discordantes, probablemente debido a la variabilidad en sus diseños: selección de la muestra, estado nutricional, niveles de vitamina D previos (con la dificultad añadida de establecer un consenso en cuanto puntos de corte y umbrales a tratar), toma de calcio añadida o no, osteoporosis establecida, posología y dosificación, tiempo de observación, seguimiento posterior, etc.

Según la revisión de Cochrane la relación entre la suplementación de la vitamina D y la prevención de las caídas no pudo ser confirmada de forma categórica. (23) Esto no ha desalentado a los investigadores ya que se observó

que la suplementación sí se mostraba beneficiosa en individuos con niveles previamente bajos de vitamina D, situación desgraciadamente habitual en población anciana que vive institucionalizada. La evidencia disponible sigue siendo controvertida y la suplementación del déficit todavía se encuentra en debate.

¿Es posible que la suplementación de la vitamina D intervenga en otros matices que de forma conjunta hagan realista pensar en ella como tratamiento válido para prevenir caídas? Debemos tener en cuenta diferentes parámetros dentro del complejo proceso coordinado que es la marcha habitual (24): la inestabilidad postural, el equilibrio, la velocidad de la marcha, la debilidad muscular, entre otros.

Con respecto a la inestabilidad postural, disponemos de publicaciones de hace más de una década que comenzaron a abrir líneas de investigación sobre el rol de la hipovitaminosis D en este factor de riesgo de caídas. En el estudio transversal de Boersma (25) se documentó una peor postura, pobre límite de estabilidad y menor velocidad de la marcha en aquellos pacientes con déficit de vitamina D (<30 nmol/L). Dicha hipótesis debería ser corroborada por estudios prospectivos.

Recientes investigaciones señalan al hiperparatiroidismo como entidad patológica que influya en el equilibrio de nuestros pacientes ¿Es posible que

haya sido enfocado únicamente como entidad secundaria-dependiente al déficit de vitamina D? La segunda hidroxilación de la vitamina D tiene lugar a nivel renal y está íntimamente regulada por la hormona PTH, por lo que se ha propuesto a la parathormona este papel protagonista previamente asignado a la hipovitaminosis D en solitario. Altos niveles de PTH presentan manifestaciones conocidas (independientemente sean los niveles de vitamina D): a nivel musculoesquelético (atrofia, debilidad, fatiga, mayor riesgo fracturas), fragilidad, osteosarcopenia y mayor riesgo de caídas. Teniendo en cuenta todos estos hallazgos sumado a la controversia sobre la suplementación de la vitamina D hacen pensar en la importancia de investigar mejor el papel de la PTH. Se han objetivado mayores caídas en paciente con altas concentraciones de PTH que sugieren que dicha hormona presenta un papel más determinante en caídas por mecanismos todavía no bien definidos. (26)

En un estudio transversal del grupo de trabajo brasileño (27) se determinó que altos niveles de parathormona presentaban una asociación negativa en el equilibrio estático (pérdida de centro de gravedad con ojos cerrados sobre superficie rígida medida por posturografía) y en el dinámico (Test get Up and Go, Four Steps Square test y parámetros de la marcha registrados en tapiz digital). Estos resultados fueron estadísticamente significa-

tivos tras ajuste de niveles de vitamina D, función renal, depresión, estado nutricional, edad, polifarmacia y sexo. La PTH no se relacionó con número de caídas en el año previo, solo se encontró esta relación con presentar una baja funcionalidad en el test de Get Up and Go. Este estudio es pionero en reflejar la asociación entre altos niveles de PTH y afectación en ambos tipos de equilibrio (no sólo en el estático como publicaciones previas) en población más anciana (n=127, mediana 79 años, RI 72-83). Como limitación presenta sesgo de selección ya que son pacientes con historia previa de caídas y no consigue definir la capacidad predictora de caídas, como sí se definió en Sambrook et al (28), ya que no estudia cambios longitudinales de niveles séricos de la misma. Es interesante considerar un screening de caídas en pacientes con hiperparatiroidismo primario/secundario aunque son necesarios futuros estudios longitudinales. Dado que se trata de un estudio transversal, la relación causa efecto no se puede establecer, pero sí arroja información valiosa para futuros estudios controlados aleatorizados.

La disminución de la velocidad de la marcha ha sido relacionada con bajos niveles de testosterona, inflamación, estrés oxidativo y bajos niveles de vitamina D. Este mismo grupo de trabajo indagó sobre la posibilidad de relacionar altos niveles de PTH con reducción en la velocidad de la marcha. Se realizó una revisión sistemática pione-

ra (29) de 681 artículos donde de los 8 estudios seleccionados, tres mostraron relación directa entre la PTH y la velocidad de la marcha. Por otro lado, esta revisión presenta grandes fortalezas: extensa búsqueda bibliográfica en más de tres bases de datos, múltiples revisores trabajando de forma independiente realizando valoraciones exhaustivas de calidad de diseño y riesgo de sesgos; con muestras representativas de la población en nuestra práctica clínica.

¿Y qué relación podemos encontrar con baja masa y fuerza muscular? según defiende Visser et al, (30) los pacientes con bajos niveles de vitamina D basales (<25 nmol/L) fueron 2,57 en fuerza de prensión y 2,14 en masa muscular veces más predispuestos a sufrir sarcopenia comparados con aquellos pacientes con niveles de vitamina D elevados (>50 nmol/L). En cuanto a los niveles de PTH, altos niveles de PTH (>3 nmol/L) fueron relacionados con riesgo de sarcopenia en comparación con niveles bajos presentando OR 1,71 en fuerza de prensión y OR 2,35 en masa muscular. Esta asociación fue similar en hombres y mujeres.

Entonces, ¿aun así sería plausible considerar la suplementación de la vitamina D y optimizar sus niveles para reducir la incidencia de caídas en pacientes ancianos vulnerables con déficit establecido? Los estudios controlados aleatorizados han sido poco consistentes con respecto al riesgo de

caídas, algunos de ellos sugieren que la suplementación 800-1000 UI diarias pueden reducir las caídas, mientras otros objetivan que no existen beneficios, y aparte otros documentan alto riesgo de caídas en pacientes que reciben altas dosis. Toda esta evidencia se basa en estudios con diferentes dosificaciones de suplementación, heterogeneidad en estratificar determinación de vitamina D en sangre y seguimiento.

Destacamos en este apartado el estudio STURDY trial (31). Este estudio plantea si una suplementación con altas dosis de vitamina D reduciría la incidencia de caídas en adultos con ya elevado riesgo de caer y con concentraciones séricas de vitamina D de 10-29 ng/mL. Se sospechaba que no sólo se reducirían las caídas en estos sujetos seleccionados ya con déficit vitamínico basal, si no que mejorarían los resultados si este déficit experimentaba un cambio positivo y/o alcanzaban un umbral satisfactorio (>30 ng/mL). Aparte, los investigadores realizaron una revisión bibliográfica exhaustiva en la que documentaba un marco de seguridad de administración de altas dosis de esta suplementación. Los pacientes (sanos de comunidad, >70 años, con riesgo de caídas identificado como: caída traumática en el último año, dos caídas sin daño en año previo, trastornos de la marcha, asistancia en marcha, síndrome post-caída) fueron randomizados en cuatro pautas de tratamiento diarias: 200 UI,

1000 UI, 2000 UI y 4000 UI; todo con un seguimiento de 2 años. Monitorización de niveles de vitamina D en sangre a los 3, 12 y 24 meses tras aleatorización. Los resultados arrojaron datos desalentadores: a pesar de una buena adherencia terapéutica, estricto seguimiento, monitorización y alta participación y no se observaron diferencias estadísticamente significativas en riesgo de primera caída ni caída recurrente en pacientes que no experimentaron cambios en niveles de vitamina D con aquellos que sí experimentaban un incremento o incluso alcanzaban umbral adecuado de los mismos. Tampoco se apreció un mayor riesgo de caídas en aquellos pacientes con peores concentraciones basales, aunque sí se observó una mayor incidencia de caída recurrente en aquellos que recibían dosis diarias superiores a 2000 UI con respecto al grupo de 200 UI, dato que coloca a la pauta de altas dosis como potencialmente dañina.

Por otro lado, en un meta-análisis de estudios controlados aleatorizados publicado por Kong et al, 2022 (32), debate de forma más detallada la posología de dicha suplementación y la reducción del riesgo de caídas y fracturas. Se determinó que la suplementación estaba asociada con la reducción de caídas pero no de fracturas. La dosis diaria de 800-1000 UI de vitamina D fue asociada con menor riesgo de fractura osteoporótica y caída con un RR 0,87 mientras los estudios que salían de este umbral no lo asociaban.

La pauta intermitente no redujo caídas y la continua sí lo objetivó. No hubo diferencias tras ajuste por edad, sexo, vitamina D basal, duración del seguimiento, ni con el riesgo de caída ni de fractura osteoporótica. Aunque parece ser que esta posología podría reducir el riesgo, este amplio debate necesita más investigaciones futuras para definir no sólo la posología, sino la suplementación adicional o no de calcio, con una muestra más representativa de la población geriátrica y comorbilidades dentro de una valoración integral multidisciplinar.

Finalmente podemos concluir que, a pesar de no existir una clara evidencia a favor de que la suplementación aislada mediante vitamina D en un paciente con riesgo de fracturas y caídas sea capaz de cambiar el curso, existe un consenso global respecto la determinación de niveles séricos de vitamina D en todos aquellos pacientes riesgo, especialmente en aquellos casos en los que se inicie un programa de tratamiento (actividad física), con el objetivo de identificar aquellos pacientes deficitarios que se puedan beneficiar de inicio de suplementación con vitamina D.

3.3.4 Osteoartritis

La osteoartritis es la forma de artritis más frecuente en la población general, liderando como causa de discapacidad en adultos mayores. La posible asociación entre esta entidad y bajos

niveles de vitamina D está en auge en la literatura científica. Veronese (33) encontró que bajos niveles de vitamina D estaban relacionados con la presencia de osteoartritis y dolor derivado de ello particularmente cuando la mano y la cadera estaban implicadas en una muestra con una edad media de 74,2 años. Con respecto a la osteoartritis en la rodilla, Heidari (34) encontró una diferencia estadísticamente significativa entre déficit vitamínico y esta patología en pacientes menores de 60 años. Zhang (35) evaluó a una muestra de 418 pacientes con una o más rodillas afectadas clínica y radiológicamente y los resultados mostraron que aquellos pacientes con bajos niveles de vitamina D (<15 ng/mL) presentaban más del doble de riesgo de progresar en su enfermedad que aquellos participantes con niveles más elevados (>15 ng/mL).

Por otro lado, otros estudios no obtienen estos hallazgos, así Muraki (36) objetivó que bajos niveles de vitamina D no fueron relacionados con osteoartritis documentada radiológicamente. Y Konstari (37) publicó que la hipovitaminosis D no fue efectiva en predecir la alta incidencia de osteoartritis en rodilla y cadera que observó en la muestra. La relación entre vitamina D, incidencia y progresión de la osteoartritis está en debate en el momento actual. En resumen, los estudios clínicos disponibles proporcionan evidencia limitada sobre el posible efecto protector de la vitamina D sobre la pérdida de

cartílago y el empeoramiento a nivel radiológico.

Bibliografía:

1. Sosa Henriquez M, Gómez de Tejada, MJ. Calcium and vitamin D supplementation in the management of osteoporosis. What is the advisable dose of vitamin D? *Rev Osteoporos Metab Miner.* 2021;13(2):77-83.
2. Cummings SR, Martin JS, McClung MR, Siris ES, Eastell R, Reid IR, et al. Denosumab for prevention of fractures in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med.* 2009;361(8): 756-65. 28.
3. Cosman F, Crittenden DB, Adachi JD, Binkley N, Czerwinski E, Ferrari S, et al. Romosozumab treatment in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med.* 2016;375(16): 1532-43.
4. Casado E, Quesada JM, Naves M, Peris P, Jódar E, Giner M, Neyro JL, Del Pino J, Sosa M, De Paz HD, Blanch-Rubió J. Recomendaciones de la SEIOMM en la prevención y tratamiento del déficit de vitamina D.
5. Charoenngam N, Shirvani A, Hollick MF. Vitamin D for skeletal and non-skeletal health: What we should know. *J Clin Orthop Trauma.* 2019 Nov-Dec;10(6):1082-1093.
6. Zhang S, Miller DD, Li W. Non-Musculoskeletal Benefits of Vitamin D beyond the Musculoskeletal System. *Int J Mol Sci.* 2021 Feb 21;22(4):2128.
7. Lins TC, Vieira RG, Grattapaglia D & Pereira RW. Population analysis of vi-

- tamin D receptor polymorphisms and the role of genetic ancestry in an admixed population. *Genetics and Molecular Biology* 2011 34 377–385.
8. Sepulveda-Villegas M, Elizondo-Montemayor L & Trevino V. Identification and analysis of 35 genes associated with vitamin D deficiency: a systematic review to identify genetic variants. *Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology* 2020 196 105516.
 9. Latacz M, Snarska J, Kostyra E, Fiedorowicz E, Savelkoul HF, Grzybowski R, Cieślińska A. Single Nucleotide Polymorphisms in 25-Hydroxyvitamin D3 1-Alpha-Hydroxylase (CYP27B1) Gene: The Risk of Malignant Tumors and Other Chronic Diseases. *Nutrients*. 2020 Mar 18;12(3):801. doi: 10.3390/nu12030801.
 10. J.R. Chalcraft, L.M. Cardinal, P.J. Wechsler, B.W. Hollis, K.G. Gerow, B.M. Alexander, J.F. Keith, D.E. Larson-Meyer, Vitamin D synthesis following a single bout of sun exposure in older and younger men and women. *Nutrients* 12, 2237 (2020).
 11. Passeron, T.; Bouillon, R.; Callender, V.; Cestari, T.; Diepgen, T.L.; Green, A.C.; van der Pols, J.C.; Bernard, B.A.; Ly, F.; Bernerd, F.; et al. Sunscreen photoprotection and vitamin D status. *Br. J. Dermatol.* 2019, 181, 916–931.
 12. Nair, R.; Maseeh, A. Vitamin D: The “sunshine” vitamin. *J. Pharmacol. Pharmacother.* 2012, 3, 118–126.
 13. Giustina A, Bouillon R, Dawson-Hughes B, Ebeling PR, Lazzaretti-Castro M, Lips P, Marcocci C, Bilezikian JP. Vitamin D in the older population: a consensus statement. *Endocrine*. 2022 Oct 26;1–14. doi: 10.1007/s12020-022-03208-3.
 14. Christakos S, Dhawan P, Verstuyf A, Verlinden L, Carmeliet G. Vitamin D: Metabolism, Molecular Mechanism of Action, and Pleiotropic Effects. *Physiol Rev.* 2016 Jan;96(1):365-408.
 15. Kazuhiko Arima, Satoshi Mizukami, Takayuki Nishimura, Yoshihito Tomita, Hiroki Nakashima, Yasuyo Abe and Kiyoshi Aoyagi. Epidemiology of the association between serum 25-hydroxyvitamin D levels and musculoskeletal conditions among elderly individuals: a literature review. Arima et al. *Journal of Physiological Anthropology* (2020) 39:38.
 16. Reid IR, Bolland MJ. Calcium and/or Vitamin D Supplementation for the Prevention of Fragility Fractures: Who Needs It? *Nutrients*. 2020 Apr 7;12(4):1011.
 17. Sung Hye Kong, Han Na Jang, Jung Hee Kim, Sang Wan Kim, Chan Soo Shin. Effect of Vitamin D Supplementation on Risk of Fractures and Falls According to Dosage and Interval: A Meta- Analysis. *Endocrinol Metab* 2022;37:344-358.
 18. Marlene Chakhtoura, Dania S. Bacha, Charbel Gharios, Sara Ajjour, Mariam Assaad, Yara Jabbour, Francesca Kahale, Aya Bassatne, Stephanie Antoun, Elie A. Akl, Roger Bouillon, Paul Lips, Peter R. Ebeling, and Ghada El-Hajj Fuleihan. Vitamin D Supplementation and Fractures in Adults: A Systematic Umbrella Review of Meta- Analyses of Controlled Trials. *The Journal of*

- Clinical Endocrinology & Metabolism, 2022, Vol. 107, No. 3, 882-898.
19. Meryl S. LeBoff, M.D., Sharon H. Chou, M.D., Kristin A. Ratliff, B.A., Nancy R. Cook, Sc.D., Bharti Khurana, M.D., Eunjung Kim, M.S., Peggy M. Cawthon, Ph.D., M.P.H., Douglas C. Bauer, M.D., Dennis Black, Ph.D., J. Chris Gallagher, M.D., I-Min Lee, M.B., B.S., Sc.D., Julie E. Buring, Sc.D., and JoAnn E. Manson, M.D., Dr.P.H. Supplemental Vitamin D and Incident Fractures in Midlife and Older Adults. *N Engl J Med* 2022;387:299-309.
 20. Thierry Chevalley · Maria Luisa Brandi · Kevin D. Cashman · Etienne Cavalier · Nicholas C. Harvey · Stefania Maggi · Cyrus Cooper · Nasser Al-Daghri · Oliver Bock · Olivier Bruyère · Mario Miguel Rosa · Bernard Cortet · Alfonso J. Cruz-Jentoft · Antonio Cherubini · Bess Dawson-Hughes · Roger Fielding · Nicholas Fuggle · Philippe Halbout · John A. Kanis · Jean-Marc Kaufman · Olivier Lamy · Andrea Laslop · Maria Concepción Prieto Yerro · Régis Radermecker · Jotheeswaran Amuthavalli Thiyagarajan · Thierry Thomas · Nicola Veronese · Marten de Wit · Jean-Yves Reginster · René Rizzoli. Role of vitamin D supplementation in the management of musculoskeletal diseases: update from an European Society of Clinical and Economical Aspects of Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases (ESCEO) working group. *Aging Clinical and Experimental Research*
 21. Kazuhiko Arima, Satoshi Mizukami, Takayuki Nishimura, Yoshihito Tomita, Hiroki Nakashima, Yasuyo Abe and Kiyoshi Aoyagi. Epidemiology of the association between serum 25-hydroxyvitamin D levels and musculoskeletal conditions among elderly individuals: a literature review. *Arima et al. Journal of Physiological Anthropology* (2020) 39:38.
 22. Montero-Odasso M, van der Velde N, Martin FC, Petrovic M, Pin Tan M, Ryg J, et al. World guidelines for falls prevention and management for older adults: a global initiative the Task Force on Global Guidelines for Falls in Older Adults. *Age Ageing* [Internet]. 2022 [cited 2022 Dec 14];51:1–36.
 23. Gillespie LD, Robertson MC, Gillespie WJ, Sherrington C, Gates S, Clemson L, et al. Interventions for preventing falls in older people living in the community. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2012 Sep 12 [cited 2022 Dec 14];2021(6).
 24. Annweiler C, Schott AM, Berrut G, Fantino B, Beauchet O. Vitamin D-related changes in physical performance: A systematic review. *J Nutr Health Aging* [Internet]. 2009 Dec 3 [cited 2022 Nov 14];13(10):893–8.
 25. Boersma D, Demontiero O, Amiri ZM, Hassan S, Suarez H, Geisinger D, et al. Vitamin D status in relation to postural stability in the elderly. *J Nutr Health Aging* [Internet]. 2012 Mar 15 [cited 2022 Nov 14];16(3):270–5.
 26. Suriyaarachchi P, Gomez F, Curcio CL, Boersma D, Murthy L, Grill V, et al. High parathyroid hormone levels are associated with osteosarcopenia in older individuals with a history of

- falling. *Maturitas* [Internet]. 2018 Jul 1 [cited 2022 Dec 16];113:21–5.
27. de França NAG, Murthy LS, Phu S, Liberts E, Vogrin S, Araujo Martini L, et al. High parathyroid hormone levels are associated with poor balance in older persons: A cross-sectional study. *Maturitas* [Internet]. 2019 Mar 1 [cited 2022 Nov 14];121:57–62.
 28. Sambrook PN, Chen JS, March LM, Cameron ID, Cumming RG, Lord SR, et al. Serum Parathyroid Hormone Is Associated with Increased Mortality Independent of 25-Hydroxy Vitamin D Status, Bone Mass, and Renal Function in the Frail and Very Old: A Cohort Study. *J Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 2004 Nov 1 [cited 2022 Dec 16];89(11):5477–81.
 29. Murthy LS, de França NAG, Duval GT, Vogrin S, Annweiler C, Duque G. Higher Concentrations of Parathyroid Hormone (PTH) are Associated with Reduced Gait Velocity in Adults: A Systematic Review. *Arch Gerontol Geriatr* [Internet]. 2022 Mar 1;99:104579.
 30. Visser M, Deeg DJH, Lips P. Low Vitamin D and High Parathyroid Hormone Levels as Determinants of Loss of Muscle Strength and Muscle Mass (Sarcopenia): The Longitudinal Aging Study Amsterdam. *J Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 2003 Dec 1 [cited 2022 Dec 14];88(12):5766–72.
 31. Michos ED, Kalyani RR, Blackford AL, Sternberg AL, Mitchell CM, Juraschek SP, et al. The Relationship of Falls With Achieved 25-Hydroxyvitamin D Levels From Vitamin D Supplementation: The STURDY Trial. *J Endocr Soc* [Internet]. 2022 Jun 1 [cited 2022 Nov 22];6(6):1–12.
 32. Kong SH, Jang HN, Kim JH, Kim SW, Shin CS. Effect of Vitamin D Supplementation on Risk of Fractures and Falls According to Dosage and Interval: A Meta-Analysis. *Endocrinol Metab* [Internet]. 2022 Apr 30 [cited 2022 Nov 22];37(2):344–58.
 33. Veronese N, Maggi S, Noale M, De Rui M, Bolzetta F, Zambon S, et al. Serum 25-hydroxyvitamin D and osteoarthritis in older people: the Progetto Veneto Anziani study. *Rejuvenation Res*. 2015;18(6):543–53.
 34. Heidari B, Heidari P, Hajian-Tilaki K. Association between serum vitamin D deficiency and knee osteoarthritis. *Int Orthop*. 2011;35(11):1627–31.
 35. Zhang FF, Driban JB, Lo GH, Price LL, Booth S, Eaton CB, et al. Vitamin D deficiency is associated with progression of knee osteoarthritis. *J Nutr*. 2014;144(12):2002–8.
 36. Muraki S, Dennison E, Jameson K, Boucher BJ, Akune T, Yoshimura N, et al. Association of vitamin D status with knee pain and radiographic knee osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage*. 2011;19(11):1301–6.
 37. Konstari S, Kaila-Kangas L, Jaaskelainen T, Heliovaara M, Rissanen H, Marniemi J, et al. Serum 25-hydroxyvitamin D and the risk of knee and hip osteoarthritis leading to hospitalization: a cohort study of 5274 Finns. *Rheumatology (Oxford)*. 2014;53(10):1778–82.

4. Vitamina D y Sistema Inmune

Beatriz Neira Martín

Médico Especialista en Geriatría
Servicio de Envejecimiento y Salud.
Hospital Nuestra Señora de Meritxell,
Andorra

Miguel Sánchez Ortiz

Médico Especialista en Geriatría. Hospital
San José. Teruel

Ferran Roca Carbonell

Geriatra. Unidad de Caídas. Hospital
Universitario de la Santa Creu de Vic.
Consorcio Hospitalario de Vic. Barcelona

4.1. INTRODUCCIÓN

La vitamina D es clásicamente conocida por su papel esencial en el metabolismo fosfato-cálcico, para el mantenimiento óseo, pero también juega un papel fundamental como una hormona inmunomoduladora. Tanto el Receptor de Vitamina D (VDR) como las enzimas metabolizadoras, son expresadas por varios tipos de células inmunitarias, incluidos los linfocitos, monocitos, macrófagos y células dendríticas. Los estudios experimentales han demostrado que la vitamina D tiene efectos biológicos en el sistema inmunitario innato y en el adaptativo. (1)

4.2. FISIOLÓGÍA DE LA VITAMINA D

Una vez que la vitamina D entra en el torrente sanguíneo, es metabolizado en el hígado por la 25-hidroxilasa (CYP27B1) a 25(OH)D, que es una forma intermedia inactiva. Ésta se metaboliza después en los riñones por la enzima 1alfa-hidroxilasa (CYP27B1) a su forma activa, que es la 1,25(OH)D o calcitriol, que ejerce sus funciones fisiológicas en el tejido diana al unirse al Receptor de Vitamina D (VDR), que modula la expresión génica en el núcleo celular, uniéndose al Receptor Nuclear Retinoide (RXR) lo que produce la regulación de multitud de genes (5% del genoma). (2,3)

La enzima 1 alfa hidroxilasa (CYP27B1) se expresa en muchos otros tejidos (además del renal) incluyendo células inmunitarias como los macrófagos ac-

tivados, células óseas, las glándulas paratiroides, la microglía, mama, colon y queratinocitos donde se produce 1,25(OH)D y ejerce sus funciones autocrina y paracrina. (2,6,7)

4.3. EFECTOS DE LA VITAMINA D SOBRE LA INMUNIDAD INNATA

La vitamina D es un potenciador del sistema inmunitario innato.

4.3.1. Macrófagos y monocitos

En presencia de una infección, los macrófagos y monocitos activados, expresan 1alfa hidroxilasa (CYP27B1) que convierte la 25(OH)D en 1,25(OH)D, lo cual exagera la capacidad antimicrobiana de los macrófagos y los monocitos como una función autocrina mediante la señalización VDR-RXR, que, a su vez, estimula la producción de catelicidina LL-37 endógena. (6,8)

La catelicidina actúa contra bacterias y hongos invasores a través de las membranas microbianas y actúa de forma directa contra muchos virus al romper las envolturas virales y alterar la viabilidad de las células diana del huésped. (6,9)

4.3.2. Presentadoras de antígenos y células Natural Killer (NK):

La 1,25(OH)D modula la diferenciación y las funciones de las células presentadoras de antígeno, ya que las convierte en células más tolerogénicas, mediante una disminución en la expre-

sión del complejo de histocompatibilidad clase II (MHC II) y de moléculas estimuladoras en la superficie celular. En consecuencia, se produce una disminución en la presentación de antígenos y en la producción de interleucina-12 (IL-12) (2,10,11) y un aumento en la producción de IL-10 (que es una citocina anti-inflamatoria).

La 1,25(OH)D también suprime la expresión de los receptores toll-like en los monocitos, por lo que se inhibe la producción de algunas citocinas inflamatorias (como IL-2, IL-6 e IL-17). (6,12,13)

La 1,25(OH)D regula la actividad de las células NK, el proceso de desgranulación, la secreción de citoquinas y la expresión de TLR4. Esto podría demostrar el beneficio de la suplementación con vitamina D en pacientes con cáncer. (14)

Además, los estudios experimentales han sugerido que la diferenciación y la función de las células NK pueden ser moduladas mediante el tratamiento con la 1,25(OH)2D, pero aún no está claro si induce o inhibe la función de las células NK. (6)

4.3.3. Función endotelial y permeabilidad vascular

Varios estudios experimentales han demostrado que la vitamina D y sus metabolitos modulan la función endotelial y la permeabilidad vascular a través de múltiples vías genómicas y no genómicas.

Los estudios también han demostrado que la 1,25(OH)D es un transcripcional regulador de la óxido nítrico sintasa endotelial (eNOS), lo que induce su expresión, y por tanto, aumenta la producción endotelial de óxido nítrico (vía no genómica). (15,16)

En resumen, la vitamina D y sus metabolitos ejercen efectos pleiotrópicos sobre el endotelio vascular que son protectores contra la disfunción vascular y la lesión tisular que se producen por la inflamación local y sistémica. (6)

4.3.4. Epitelio intestinal y células de Paneth

Se ha demostrado que la vitamina D desempeña un papel en el mantenimiento de la integridad y la homeostasis intestinal entre el huésped y la microbiota intestinal. La señalización de vitamina D aumenta la viabilidad de las células epiteliales intestinales y alivia los daños epiteliales producidas por bacterias lipopolisacárido (17). Favorece la función de barrera de la mucosa potenciando la expresión de proteínas de reconocimiento de patógenos intracelulares y proteínas de unión de la membrana epitelial. (18)

Además, la 1,25(OH)D induce la producción y secreción de péptidos antimicrobianos por parte de las células epiteliales del intestino, las células de Paneth y los linfocitos intraepiteliales, lo que limita la translocación bacteriana intestinal en el intersticio y mantiene

la homeostasis intestinal (19). Se cree que esto participa en la patogenia de múltiples trastornos autoinflamatorios y metabólicos. (20)

4.4. EFECTOS DE LA VITAMINA D SOBRE LA INMUNIDAD ADAPTATIVA

La vitamina D y VDR pueden influir en los linfocitos B y T. Varios estudios han informado que la vitamina D puede intervenir en la diferenciación y proliferación de células B, disminuyendo la síntesis de anticuerpos y autoanticuerpos con apoptosis de células B. La vitamina D también puede reducir la diferenciación y proliferación de células T colaboradoras (Th) e inducir una respuesta inmunitaria más tolerogénica que un estado proinflamatorio.

4.4.1. Linfocitos T

Cuando los linfocitos T en reposo se activan mediante la fitohemaglutinina, expresan el VDR. Además, se sabe que los linfocitos T activados expresan CYP27B1 (que recordemos que media la conversión local de 25(OH)D en 1,25(OH)D que se cree que estimula la activación intracrina de VDR. (21)

La 1,25(OH)D producida localmente por monocitos/macrófagos da como resultado un cambio en el estado inmunitario desde un estado proinflamatorio hasta el estado tolerogénico. También suprime la proliferación de los linfocitos T, y modula la producción y diferenciación de citoquinas con diver-

sos efectos sobre los diferentes subgrupos de linfocitos T, de forma que genera un cambio de Th1 y Th17 a Th2, mediante la supresión de la expresión de las citoquinas de Th1 (IL-2, IFN-gamma, TNF-alfa) y de Th17 (IL-17, IL-21), mientras induce la expresión de las citoquinas de Th2 (IL-3, IL-4, IL-5, IL-10) que son antiinflamatorias. (2,22,23)

Además, la vitamina D bloquea directamente la vía del factor nuclear- κ B, por lo que reduce la generación de mediadores proinflamatorios. Los estudios han demostrado que el calcitriol estimula la producción de linfocitos T reguladores (Treg) CD4+CD25+. Las células Treg generan autotolerancia y contribuyen en la prevención de trastornos autoinmunes y la enfermedad de injerto contra huésped en trasplantes. La 1,25(OH)D promueve también la diferenciación de las células T reguladoras de forma directa e indirecta mediante la interacción antígeno-célula presentadora, produciendo la supresión del estado proinflamatorio, y esto se cree que sería la explicación por la que la vitamina D protege contra las enfermedades autoinmunes. (24,25)

Al igual que las células Th, los linfocitos T citotóxicos (CTL) expresan tanto CYP27B1 como VDR, lo que se traduce en una regulación positiva de este receptor en respuesta a la infección, así como a la estimulación de mitógenos. Esto sugiere que existe una regulación coordinada de la vía de señalización

zación de VDR y las respuestas de los CTL. (26)

Los estudios han demostrado que la disminución de la relación CD4/CD8, que es un indicador de un incremento de la activación inmunitaria, estaba asociado a niveles bajos de 25(OH)D y que la administración de 5000 a 10 000 UI de vitamina D3 se asoció con un aumento en la relación CD4/CD8, que se traduce en una supresión inmune. Sin embargo, poco se sabe acerca de la influencia directa de la vitamina D en los CTL. Los efectos de la 1,25(OH)₂D sobre la diferenciación, proliferación y funciones de los CTL probablemente estén mediados tanto por la activación intracrina directa de VDR como por la alteración de las citocinas de la vía de señalización a través de células Th y las células presentadoras de antígenos. (6,27,29)

4.4.2. Linfocitos B

Los linfocitos B inactivos no tienen VDR, y solo cuando se activan para proliferar por mitógenos, regulan la expresión de VDR. Varios estudios han demostrado que así como la 1,25(OH)₂D modula la función de las células T, también regula la actividad de las células B. En estado de hiperractividad, la 1,25(OH)₂D amortigua la respuesta inmune de las inmunoglobulinas mediante varios mecanismos. Por un lado, inhibe la formación de células plasmáticas e induce la apoptosis tanto de células B activadas como

de células plasmáticas. También inhibe la activación de las células B mediada por citocinas al actuar sobre las células Th, promueve directamente la producción de citocinas antiinflamatorias por parte de las células B (IL-10, CCR10) y suprime la diferenciación desde células B maduras a células plasmáticas y a células B de memoria (14,30). Se cree por ello que la 1,25(OH)₂D ayuda a reducir la producción de autoanticuerpos, reduciendo el riesgo de trastornos autoinmunes mediados por anticuerpos, como el lupus eritematoso sistémico. (31)

4.5. ACTUALIZACIÓN BIBLIOGRÁFICA: VITAMINA D Y SISTEMA INMUNE

4.5.1. El papel de la vitamina D en las Enfermedades Infecciosas

Los virus respiratorios ingresan al epitelio respiratorio a través de los receptores de entrada específicos donde causan daños celulares y tisulares, y desencadenan respuestas inmunitarias innatas y adaptativas, que luego dan como resultado la inflamación sistémica y de las vías respiratorias y, en casos graves, sepsis potencialmente mortal o síndrome de dificultad respiratoria aguda. (32)

Los tres mecanismos orgánicos principales implicados contra las infecciones son las barreras físicas, la inmunidad celular y la inmunidad humoral. Entre ellos la vitamina D tiene muchos mecanismos por los cuales reduce el riesgo de infección.

En múltiples estudios, se describe que la vitamina D mejora la inmunidad innata a través de la inducción de péptidos antimicrobianos, como la catelicidina LL-37 humana (que actúa de forma directa contra las bacterias Gram positivas y negativas, virus con y sin envoltura y hongos), y β -defensina. Estos péptidos derivados del huésped matan a los patógenos invasores al perturbar sus membranas celulares y pueden neutralizar las actividades biológicas de las endotoxinas. (28)

Recordemos, además, que entre las funciones realizadas por la catelicidina se incluye promover el desencadenamiento de cascadas inflamatorias y provocar la quimiotaxis tanto de leucocitos como monocitos, neutrófilos, macrófagos y linfocitos T. (27)

La activación del sistema inmunitario innato impulsa la activación del sistema inmunitario adaptativo. Las principales células involucradas son los epitelios de las vías respiratorias, los macrófagos alveolares y las células dendríticas, que expresan CYP27B1 y VDR. El $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ producido promueve la proliferación de células epiteliales alveolares y reduce su apoptosis después de un desafío inflamatorio. (27,28,33)

Es conocido que los brotes de infección por **influenza** son periódicos y generalmente ocurren durante el invierno en latitudes más altas, pero es esporádico durante todo el año en el área tropical. Varios estudios respaldan la hi-

pótesis de la asociación independiente entre el nivel bajo de $25(\text{OH})\text{D}$ en suero y la incidencia y gravedad de la infección del tracto respiratorio. Un estudio de cohorte prospectivo en adultos sanos que vivían en Nueva Inglaterra mostró una reducción del doble, en el riesgo de desarrollar una infección aguda de las vías respiratorias en aquellos con niveles séricos de $25(\text{OH})\text{D}$ de 38 ng/mL (95 nmol/L) o más. (34,35)

Un metanálisis reciente de 25 ECA (ensayos clínicos aleatorizados) mostró que la suplementación con vitamina D2 o D3 puede proteger contra el desarrollo de una infección aguda de las vías respiratorias en comparación con el placebo. (4,36,37)

Además de los efectos inmunomoduladores y antivirales, la $1,25(\text{OH})\text{D}$ actúa específicamente como un modulador de la vía renina-angiotensina y regula a la baja la expresión de la enzima convertidora de angiotensina-2, que actúa como receptor de la célula huésped que media la infección por **SARS CoV-2 sobre la fisiopatología del síndrome de dificultad respiratoria**. Por lo tanto, se propone que la suplementación con vitamina D puede reducir el riesgo y la gravedad de las infecciones respiratorias. (28,38,39)

Sobre la infección por SARS-CoV-2, como hemos comentado, la vitamina D juega un importante papel como modulador inmunocompetente respec-

to al sistema inmune y puede influir en la tormenta de citocinas, proceso conocido que influye el riesgo de daño cardíaco y coagulopatía de la COVID-19. Mariani J et al. en su estudio presentaba una asociación del déficit de Vitamina D con mayor incidencia, complicaciones y mortalidad de COVID-19 en 46 países. (40)

Con lo comentado hasta ahora, se deduce que la vitamina D puede jugar un doble papel en su suplementación, primero controlando la replicación viral y secuencialmente contra el estado proinflamatorio. (41)

Hafezi *et al.* mostró que la vitamina D podría aumentar la señalización de las vías RIG-1/MDA-5 e IFN alfa/beta y la producción de ISG. Tales hallazgos sugieren connotaciones importantes de que la vitamina D podría ayudar a disminuir la gravedad de la COVID-19 al mejorar la inmunidad innata y respaldar el mensaje de salud pública para mantener unos niveles adecuados para la prevención y probablemente el tratamiento de la infección por SARS-CoV-2. Aún se necesitan más estudios y ECA para confirmar el papel modulador de vitamina D en los IFN de tipo I y descifrar la eficacia y el mecanismo como agente terapéutico en la infección por COVID-19. (42)

En otro estudio, controlado por grupos pareados de edad y sexo, se observó una correlación estadísticamente significativa entre los niveles séricos de vitamina D y PaO_2 , $\text{PaO}_2 / \text{FiO}_2$, dí-

mero D, proteína C reactiva y porcentaje de O_2 en máscara venturi. También, se encontraron niveles séricos de vitamina D significativamente más bajos en los pacientes ancianos con COVID-19 que fallecieron durante la hospitalización, en comparación con los que sobrevivieron. (43)

Respecto a los cuadros **sépticos**, una de las principales causas de muerte entre los pacientes hospitalizados, el papel de la vitamina D sigue ganando importancia, puesto que múltiples estudios observacionales informaron del vínculo existente entre el nivel bajo de 25(OH)D sérico y la aparición de sepsis, así como una mayor morbilidad, mortalidad y estancia prolongada. Esta relación podría explicarse por los efectos de la 1,25(OH)D en la prevención de la sobreexpresión de citoquinas inflamatorias, y la promoción de respuestas antibacterianas en la inmunidad innata. Además, las acciones no genómicas de la vitamina D3 y sus metabolitos sobre las células endoteliales, previenen la fuga vascular, lo que teóricamente podría salvar vidas en el shock séptico. También es posible que los niveles bajos de 25(OH)D en suero en la sepsis y las enfermedades graves puedan deberse a una fuga extravascular de la proteína de unión a la vitamina D y al aumento de la actividad de la 24-hidroxilasa debido a la inflamación sistémica. (44–47)

4.5.2. El papel de la vitamina D en las Enfermedades Autoinmunes

El papel de la vitamina D en las enfermedades autoinmunes se estudió a partir del efecto inmunomodulador de la vitamina D. A pesar de diversos estudios experimentales, los ensayos clínicos humanos han presentado resultados mixtos. Aquí resumimos la evidencia actual.

La **psoriasis** es un trastorno inflamatorio crónico que afecta al 2-3% de la población mundial. Se ha observado que los pacientes con psoriasis grave tienen concentraciones más bajas de 1,25-(OH)D (calcitriol) que las personas sanas o los pacientes con enfermedad de moderada a leve. Según estimaciones, las deficiencias de vitamina D afectan al 50 % de los pacientes con psoriasis en verano y hasta al 80 % en invierno. Además, en los meses de invierno, cuando la síntesis cutánea de vitamina D se reduce significativamente, los síntomas suelen intensificarse en pacientes con psoriasis.

Esto es porque la vitamina D tiene un efecto inhibitorio sobre la proliferación de queratinocitos, disminuye la psoriasina (un péptido de la piel, S100A7, cuyos niveles están elevados en la piel de las personas con psoriasis); Además, la vitamina D3 participa en la regulación de la síntesis de glicosilceramidas, que son esenciales para mantener la integridad de la barrera cutánea y la permeabilidad en el estrato córneo.

En el lupus el estado de la vitamina D junto con el de la 24-hidroxilasa (CYP24A1) podrían contribuir a la predisposición al LES en individuos con riesgo genético. Algunos factores de riesgo adicionales para la insuficiencia de vitamina D se describen en pacientes con LES, como exposición reducida al sol, enfermedad renal, polimorfismos genéticos VDR con menor capacidad de respuesta celular a la hormona y las variantes genéticas que codifican importantes reguladores enzimáticos de la producción endógena. Además, la vitamina D tiene un papel protector en la nefritis lúpica inducida por anticuerpos. (2)

Las personas con enfermedades inflamatorias del intestino (EII) son más propensas a la deficiencia de vitamina D. Esto se debe a que no pueden formar eficientemente micelas y quilomicrones para absorber la vitamina D en su tracto gastrointestinal.

La patogenia de la EII implica una combinación de inmunidad innata y adaptativa disfuncional, barrera epitelial intestinal defectuosa y microbiota intestinal desequilibrada, lo que provoca un trastorno inflamatorio crónico recurrente del intestino. Se cree que la EC (enfermedad de Crohn) está impulsada principalmente por una respuesta Th1, mientras que la CU (colitis ulcerosa) se asocia con una respuesta Th2. Las células Th17 también participan en la respuesta inflamatoria tanto en la EC como en la CU. Se conoce que 1,25 (OH) 2 D 3 no sólo modula la acti-

vidad de las células T al promover Treg e inhibir Th1 y Th17, también mantiene la integridad de la barrera de la mucosa intestinal al mejorar la expresión de proteínas de unión de la membrana epitelial y proteínas de reconocimiento de patógenos intracelulares, e inducir la producción de sustancias antibacterianas como angiogenina, catelicidina y defensina por parte del intestino, células epiteliales, células de Paneth y linfocitos intraepiteliales.

En múltiples estudios, se ha demostrado que los niveles bajos de 25(OH) D en suero están asociados con un mayor riesgo de **artritis reumatoide (AR)**. Se cree que la vitamina D y sus metabolitos tienen una actividad terapéutica contra la AR basada en las actividades inmunológicas de la 1,25(OH) D que suprimen las respuestas Th 1 y Th17 y mejoran la actividad Treg. La sobreexpresión de Th1 y Th17, así como Treg disfuncional, juegan un papel crucial en el desencadenamiento de la inflamación sinovial crónica y la poliartritis simétrica.

Los estudios han demostrado consistentemente que las concentraciones séricas más bajas de vitamina D se asocian con un mayor riesgo de **esclerosis múltiple (EM)**, además los niveles séricos más altos de vitamina D en personas con EM se asocia con un menor riesgo de recaída clínica. Está influenciado por una arquitectura genética compleja junto con factores ambientales que incluyen la exposición a la luz solar y la suplementación. Los

determinantes del estado de vitamina D en personas con EM son confusos, ya que algunos determinantes, como la latitud y las variantes de los genes asociados (p. ej., *CYP24A1*), pueden influir directamente en el riesgo de EM.

En el **trasplante alogénico de células hematopoyéticas** también se ha encontrado relación en la enfermedad aguda de injerto contra huésped (EICH), es una de las principales causas de morbilidad y mortalidad en los receptores de trasplantes alogénicos de células hematopoyéticas (TCH). La patogénesis de la EICH implica el reconocimiento de los antígenos del huésped por parte de las células T derivadas del donante como extraños, lo que da como resultado su activación, proliferación, migración y liberación de citoquinas, y la subsiguiente destrucción de los tejidos del huésped. La vitamina D tiene efectos pleiotrópicos en el sistema inmunitario, pero como se ha mencionado anteriormente, se piensa que promueve un cambio de un estado inmunitario proinflamatorio a uno más tolerogénico. La vitamina D parece modular la maduración y activación de las DC, aumentar la producción de linfocitos T reguladores, afectar la función de los macrófagos, disminuir la proliferación de células T y promover la polarización de los linfocitos T CD4+ vírgenes hacia una respuesta inmunitaria Th2. Los niveles bajos de vitamina D después del TCH se asociaron con un mayor riesgo de EICH aguda. Además, la deficiencia

de vitamina D poco después del TCH se asoció con una mayor producción de citocinas inflamatorias y una firma de expresión génica de proliferación celular, metilación de histonas y EZH2 activación. (55)

Aunque no se comprende por completo, se cree que la diabetes tipo 1 está mediada por el desarrollo de autoanticuerpos, así como por inmunidad celular de tipo Th1 y CTL (linfocitos T citotóxicos) autorreactivos, que causan la destrucción de las células β pancreáticas productoras de insulina. Se encontró que la administración de 1,25(OH)D aumenta la respuesta Treg e inhibe la Th1, lo que lleva a una reducción en la incidencia de diabetes tipo 1 en el modelo de ratón diabético no obeso. Además, la 1,25(OH)D promueve la secreción de insulina directamente por su interacción con VDR en las células β pancreáticas. Estos mecanismos ayudan a explicar cómo la vitamina D tiene un papel protector y terapéutico potencial en la reducción del riesgo de desarrollar diabetes tipo 1.

4.5.3. Inmunosenescencia y vitamina D

La inmunosenescencia se refiere a los **cambios que se producen en el sistema inmunitario a causa del envejecimiento y que afectan la inmunidad innata y adaptativa**. Estos cambios predisponen a padecer enfermedades infecciosas, cáncer, enfermedades autoinmunes y respues-

tas escasas tras la administración de vacunas.

Parece probable que los **cambios relacionados con la edad en la competencia inmunológica, la inflamación de bajo grado y la disbiosis intestinal** estén interrelacionados, al menos en parte, con los cambios en la nutrición relacionados con la edad. Está claro que una fracción considerable de adultos mayores no ingiere muchos micronutrientes, en particular aquellos con efectos inmunomoduladores conocidos (como la vitamina D y el zinc entre otros...). Por lo tanto, promover su ingesta y suplementación para corregir las deficiencias puede tener un impacto considerable en el sistema inmunológico envejecido y ayudar en la batalla contra las enfermedades infecciosas.(57,58)

Además los bajos niveles de vitamina D se afectan fuertemente el proceso de envejecimiento, ya que esta molécula regula la homeostasis celular, contrarrestando el envejecimiento oxi-inflamatorio y la senescencia celular con acciones multifocales. Los alimentos enriquecidos no parecen ser suficiente para los adultos mayores por lo que se propone suplementación individual. Todavía existe una necesidad urgente sobre cuál es la mejor dosis, considerando por ejemplo las comorbilidades. Hasta el momento, el papel del estado de la vitamina D en la inmunosenescencia, la inflamación y el envejecimiento se basa en datos científicamente documentados, pero aún

existen importantes limitaciones para trasladar el conocimiento a la práctica clínica, con importantes consecuencias médicas y socioeconómicas considerando el alto y creciente número de personas mayores de 65 años.

El ensayo clínico multicéntrico DO-HEALTH, que se lleva a cabo en 2.157 hombres y mujeres europeas de 70 años o más que viven en la comunidad, combina el tratamiento con vitamina D 2000UI/día con ácidos grasos Omega-3 (1000 mg/día) y 30 minutos de actividad física (3 veces/semana) en casa. Este ensayo aborda varios dominios, entre otros el sistema inmune en estos adultos mayores, y con suerte ayudará a implementar este tipo de intervención en la práctica clínica. (79)

4.5.4. Concepto de respuesta individual a la vitamina D

A pesar de los prometedores datos experimentales que indican los efectos inmunomoduladores de la vitamina D, respaldados por la asociación observada entre niveles bajos de 25(OH) D en suero y múltiples enfermedades relacionadas con el sistema inmunario, existe una marcada discrepancia en los resultados de los ensayos clínicos que determinan el impacto de la vitamina D en el tratamiento y la prevención. Esto podría explicarse por diferencias en la dosificación, forma (vitamina D o 1,25(OH)D u otros metabolitos y análogos), la vía de administración (oral, inyección), las caracte-

rísticas de los pacientes, incluidos los niveles iniciales de 25(OH)D, y la medición del resultado en los ensayos clínicos.

Es posible que las personas que portan diferentes polimorfismos de los genes *VDR*, puedan tener respuestas genómicas variables a los niveles comparables de 25(OH)D sérica total y, por lo tanto, podrían beneficiarse de la vitamina D de manera diferente. Además, hay ensayos clínicos que muestran una alta diferencia interindividual en la expresión génica de células mononucleares de sangre periférica humana en respuesta a la suplementación con vitamina D.

Por lo tanto, es posible que el efecto de la suplementación con vitamina D en los resultados de salud a nivel poblacional se diluya debido a la posibilidad de que **algunas personas se benefician de la vitamina D de manera diferente a otras**. Esto puede ayudar a explicar los resultados nulos informados por algunos ECA grandes que tienen como objetivo investigar los efectos de la suplementación con vitamina D en los resultados no esqueléticos. (2,6)

4.5.5. Concepto de resistencia adquirida a la vitamina D en Enfermedades Infecciosas y Autoinmunes.

La necesidad de altas dosis de vitamina D para el éxito del tratamiento puede explicarse por el concepto de una forma adquirida de resistencia a la vi-

tamina D. Su etiología se basa por un lado en **polimorfismos dentro de los genes** que afectan el sistema de vitamina D, causando susceptibilidad a desarrollar baja capacidad de respuesta a la vitamina D y enfermedades autoinmunes; por otro lado, se basa en un **bloqueo de la señalización del receptor de vitamina D**, por ejemplo, a través de infecciones por patógenos.

Hemos revisado la evidencia de la hipótesis de **una forma adquirida** de resistencia a la vitamina D, que se desarrolla sobre la base de una susceptibilidad genética de ciertos polimorfismos dentro del sistema de vitamina D y su interacción con el **estrés crónico y/o infecciones por patógenos que pueden bloquear parcialmente el VDR**. Otros factores que se han asociado con enfermedades autoinmunes, como la baja exposición solar, el **envejecimiento** o las toxinas ambientales, podrían integrarse fácilmente en esta hipótesis, ya que exacerbaría aún más el desarrollo de resistencia a la vitamina D derivada de los mecanismos descritos.

Sin embargo, el VDR es probablemente la parte más vulnerable del sistema metabólico de la vitamina D y constituye la manifestación más probable o al menos más potente de la resistencia adquirida a la vitamina D.

Actualmente no existen terapias causales y por tanto fiables para corregir un bloqueo del VDR. La única terapia efectiva hasta la fecha es el protocolo

de dosis altas de vitamina D, conocido por su inventor como el protocolo de Coimbra. (59)

4.5.6. Pautas de tratamiento de la vitamina D en relación al Sistema Inmune: Enfermedades Infecciosas y Autoinmunes.

4.5.6.1. Enfermedades infecciosas

La sólida justificación fisiopatológica sobre la utilidad de la suplementación de vitamina D en una infección respiratoria no ha sido completamente respaldada por los ECA actuales, debido a las conocidas dificultades en el diseño de estudios clínicos sobre este tema para múltiples variables (es decir, las características iniciales de la población tratada, los regímenes de suplementos de vitamina D y los diferentes resultados). Sin embargo, la mayor parte de la evidencia reunida hasta el momento confirma la utilidad biológica y clínica de la suplementación con vitamina D, en particular cuando las concentraciones séricas de 25(OH)D son deficientes. Los ECA actuales y futuros deben aclarar la dosis más ventajosa de un suplemento de vitamina D y la población objetivo que puede beneficiarse más de ella. (60)

Un metaanálisis de 2017, de datos de 25 ECA, de suplementos de vitamina D para la prevención de infecciones respiratorias agudas reveló un **efecto protector** de esta intervención, aunque la reducción del riesgo fue peque-

ña. La protección se asoció con la administración de dosis diarias de 400 a 1000 UI hasta por 12 meses. (61)

En la revisión sistemática de *Martineau* se han identificado 25 ensayos clínicos (un total de 11 321 participantes, de 0 a 95 años de edad). En el cual la administración de suplementos de vitamina D redujo el riesgo de infección aguda de las vías respiratorias entre todos los participantes ($p < 0,001$). (37)

La suplementación con vitamina D tiene un efecto clave en la reducción de las tormentas de citoquinas al influir en la actividad del sistema renina-angiotensina y la producción de la enzima convertidora de angiotensina-2. Sarhan et al encontró entre pacientes con COVID-19 diferencias significativas en los parámetros de laboratorio (PCR, LDH, dímero D, ferritina, TLC, AST y ALT), que fueron significativamente más bajos en el grupo de **vitamina D en dosis altas**, en comparación con el grupo de dosis baja de vitamina D. Además, ellos encontraron mejoras clínicas en cuanto a la necesidad de ventilador mecánico no invasivo/oxígeno alto, saturación de oxígeno, frecuencia respiratoria y relación P/F, así como los resultados secundarios, incluida la UCI ingreso, duración de la estancia hospitalaria, tiempo de mejoría y ocurrencia de sepsis. (62)

Otros estudios sobre COVID-19, como los de Hastie et al o Weir et al, plantean y demuestran con dosis altas en bolo 400.000 – 500.000 UI de cole-

calciferol produce una disminución de la estancia y mortalidad hospitalaria en paciente con criterios de sepsis cuando hay niveles de deficiencia grave de vitamina D en sangre. Sin embargo, otros estudios no muestran resultados estadísticamente significativos en términos de mortalidad o se encuentran confundidos por otras variables clínicas de comorbilidad, índice de masa corporal, etc. En conjunto, estas diferencias hacen que sea imposible sacar conclusiones firmes y enfatizan la necesidad de experimentos bien pensados y con el poder adecuado para determinar la función de la vitamina D en COVID-19. Actualmente hay 21 ensayos activos que podrían proporcionar información sobre este tema en un futuro próximo. (27,63,64)

También se ha recomendado que la deficiencia de vitamina D se trate de manera preventiva, ya que disminuye la gravedad de la infección. La relación dosis respuesta más sustancial se encuentra en pacientes con los niveles séricos de vitamina D más bajos. En un meta-análisis sobre el papel de la suplementación en la prevención de las infecciones respiratorias agudas halló un efecto protector significativo cuando se administran dosis diarias entre 400 - 1000 UI de colecalciferol durante un año. En general, aún queda mucho por hacer para evaluar las implicaciones inmunológicas de las cepas mutantes de SARS-CoV-2. (61)

En este sentido, otro trabajo observó que el colecalciferol (vitamina D3)

en un bolo único de 80.000 UI ya sea el mes anterior o la semana posterior al diagnóstico de COVID-19 se asoció con una evolución menos grave de COVID-19 y una mejor tasa de supervivencia en pacientes frágiles y mayores. (70,71)

El grupo de expertos de la SEGG, proponen la suplementación de vitamina D en pacientes COVID-19. (41)

Finalmente, el calcifediol es también una opción a considerar si queremos aumentar rápidamente los niveles de vitamina D en las infecciones y en especial si el paciente presenta patología hepática. Tiene una absorción intestinal cerca del 100 % y puede restaurar rápidamente las concentraciones séricas de 25(OH)D, ya que no requiere 25 hidroxilación hepática. Esto es especialmente relevante en situaciones clínicas en las que es deseable una restauración rápida de la 25(OH)D sérica y la expresión de *CYP2R1* está comprometida (en patología hepática). (68)

En este sentido, también hay estudios que han realizado la suplementación frente a la COVID-19 con calcifediol. En un análisis por intención de tratar (ITT), un total de 447 recibieron calcifediol al ingreso en el hospital y 391 no recibieron tratamiento (grupo de control). El tratamiento con calcifediol oral en cápsulas blandas se administró de la siguiente manera: una primera dosis de 2 cápsulas (266 µg/cápsula) al inicio (día 0), una segunda dosis de 1 cápsula el día 3 y las siguientes do-

sis de 1 cápsula administrada los días 7, 15 y 30. El calcifediol administrado poco después de la hospitalización redujo notablemente el requisito de ingreso en la UCI y disminuyó la mortalidad en más del 50%. Además, los niveles basales de 25(OH)D se correlacionaron negativamente con el ingreso en la UCI y la mortalidad. (68) La administración de calcifediol debe administrarse preferiblemente antes del desarrollo del SDRA, ya que el inicio de calcifediol durante el ingreso en la UCI no modificó la supervivencia del paciente en la misma medida. (69)

4.5.6.2. Enfermedades Autoinmunes

En general, los estudios básicos y epidemiológicos han sugerido repetidamente una asociación significativa entre un estado vitamínico deficiente y muchas enfermedades relacionadas con el sistema inmunológico, como asma, aterosclerosis, diabetes tipo 2, enfermedades autoinmunes. Además, muy recientemente, los datos del **ensayo controlado aleatorizado VITAL** mostraron **una reducción del 22 % en la incidencia de enfermedades autoinmunes en sujetos suplementados con colecalciferol**. (73)

Hay evidencia de que la suplementación diaria con **2000 UI/día de vitamina D** o una combinación de vitamina D y ácidos grasos omega 3 durante cinco años reduce la incidencia de enfermedades autoinmunes, y se encuentran efectos más pronunciados

después de dos años de suplementación. (73)

En la **psoriasis** múltiples ensayos clínicos han intentado investigar la influencia de diferentes formas de suplementos de vitamina D en el tratamiento, arrojando resultados variables. Según los estudios, las dosis a administrar cambian. Se han descrito dosis de 60 000 UI de vitamina D2 una vez cada 2 semanas durante 6 meses y de 35 000 UI de vitamina D3 diarias durante 6 meses. En ambas líneas terapéuticas se mostró una mejora significativa en la puntuación PASI (índice de gravedad y área de psoriasis), y también se demostró una asociación directa con una mejora en los niveles sanguíneos de 25(OH)D. Con base en la evidencia de estos estudios, es recomendable evaluar y tratar a los pacientes con psoriasis por deficiencia de vitamina D para mantener sus niveles séricos de 25(OH)D en un rango preferido de 40 a 60 ng/ml. (22,74)

En **EM** hasta la fecha, no hay ningún ECA que investigue la eficacia y seguridad de dosis elevadas de suplemento de vitamina D (1000 UI/kg/día) para el tratamiento de la EM. La suplementación con dosis más bajas de **vitamina D (hasta 14 000 UI/día) parece tener algunos beneficios en el control de la actividad de la enfermedad, aunque la evidencia es limitada.** Lo que se sabe es que mantener una ingesta suficiente de vitamina D y un nivel sérico de 25(OH)D en un rango saludable puede reducir el riesgo

de desarrollar EM. Se requieren más estudios antes de que esta estrategia de tratamiento pueda implementarse en la práctica clínica general. (6)

Sin embargo, hay para la **enfermedad inflamatoria intestinal** un metaanálisis de 18 ECA que demostró una tasa de recaídas más baja, lo que respalda el papel terapéutico de la vitamina D como tratamiento adyuvante de la EII. (75)

En otro ECA de pacientes con deficiencia de vitamina d y que recibieron 600, 4000 o 10 000 UI de vitamina D al día durante 6 meses. Los resultados demostraron una mejora de su microbiota intestinal dependiendo de la dosis. Por lo tanto, **la mejora en el estado de la vitamina D de los pacientes con EII está justificada no solo para modular la respuesta inmunitaria sino también para mejorar su microbiota intestinal.** (6)

Todavía no hay evidencia suficiente para justificar si la administración de suplementos de vitamina D en cualquier forma puede mejorar los resultados de la **artritis reumatoide.** (6) Pero la suplementación con vitamina D debe ser parte del tratamiento del **lupus** para reducir la actividad del LES según lo recomendado por dos ensayos controlados aleatorios y un ensayo clínico abierto. (76–78)

4.6. CONCLUSIONES

- La **vitamina D es realmente un sistema hormonal** con funciones

fisiológicas en la inmunidad innata y adaptativa. El Receptor de Vitamina D (VDR) y la enzima alfa hidroxilasa (CYP27B1) están presentes en múltiples células del sistema inmune.

- La **vitamina D potencia la inmunidad innata** al inducir la liberación de catelicidinas, las cuales conducen a la destrucción y eliminación viral por varios mecanismos, ayudan a reclutar neutrófilos, monocitos/macrófagos y DC (células dendríticas) que promueven la destrucción y eliminación de estos patógenos e inician la respuesta inmune adaptativa de forma regulada.
- La **vitamina D**, a través de su metabolito activo 1,25(OH)D, **regula la inmunidad adaptativa** al limitar la maduración de DC, limitando su capacidad para presentar antígenos a las células T y cambiando el perfil de células T de los subconjuntos proinflamatorios Th1 y Th17 a los subconjuntos Th2 y Treg, que inhiben los procesos proinflamatorios, evitando así la tormenta de citoquinas típica de la covid-19.
- El papel defensivo de la vitamina D frente a infecciones relacionadas con el sistema respiratorio ha sido probado en varios ensayos clínicos aleatorizados y meta-análisis.
- Los datos que demuestran claramente un papel beneficioso de la vitamina D en las infecciones por SARS-CoV2 son limitados, pero su papel en la regulación de los siste-

mas inmunitarios innato y adaptativo sí sugiere que puede serlo.

- Diversos estudios sugieren la relación entre Deficiencia de vitamina D y Enfermedades Autoinmunes.
- Se ha sugerido que la administración de vitamina D con el objetivo de optimizar el funcionamiento del **sistema inmune** sea la necesaria para mantener las **concentraciones séricas de vitamina D por encima de los 30 ng/ml**, e incluso en un rango entre 40 y 60 ng/mL.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Luo X, Deng Y, He W. Visual analysis of the research trend and status on the association between vitamin D and immunity: From 2012 to 2021. *Front Nutr.* 2022;9(September):1–15.
2. Sîrbe C, Rednic S, Grama A, Pop TL. An Update on the Effects of Vitamin D on the Immune System and Autoimmune Diseases. Vol. 23, *International Journal of Molecular Sciences*. MDPI; 2022.
3. Czaja, A.J.; Montano-Loza A. Evolving Role of Vitamin D in Immune-Mediated Disease and Its Implications in Autoimmune Hepatitis. *Dig Dis Sci.* 2019;64:324–44.
4. Serrano Díaz N, Guío Mahecha E, González A, Plata Paredes L, Quintero Lesmes DC, Becerra Bayona S. Cuantificación De Vitamina D: De La Investigación A La Práctica Clínica. *Biosalud.* 2017;16(1):67–79.
5. Fernando Ruger Viarengo, M.J. G de TR. Acciones moleculares de la vita-

- mina D [Internet]. Departamento de Medicina – Universidad de Sevilla. Available from: <https://www.umebir.com/32451-2/>
6. Charoenngam N, Holick MF. Immunologic effects of vitamin d on human health and disease. Vol. 12, *Nutrients*. MDPI AG; 2020. p. 1–28.
 7. Zavala K, Hewison M, Liu PT. Regulation of the Extrarenal CYP27B1-Hydroxylase. 2015;22–7.
 8. Adams JS, Ren S, Liu PT, Chun RF, Lagishetty V, Gombart AF, et al. Vitamin D-Directed Rheostatic Regulation of Monocyte Antibacterial Responses 1 . 2011;
 9. Shahmiri M, Enciso M, Adda CG, Smith BJ, Perugini MA. Membrane Core-Specific Antimicrobial Action of Cathelicidin LL-37 Peptide Switches Between Pore and Nanofibre Formation. *Nat Publ Gr*. 2016;(September).
 10. Penna G, Adorini L. 1 α , 25-Dihydroxyvitamin D 3 Inhibits Differentiation, Maturation, Activation, and Survival of Dendritic Cells Leading to Impaired Alloreactive T Cell Activation. 2019;
 11. Ao T, Kikuta J, Ishii M. The Effects of Vitamin D on Immune System and Inflammatory Diseases. 2021;1–9.
 12. Dickie LJ, Church LD, Coulthard LR, Mathews RJ, Emery P, Mcdermott MF. Concise report Vitamin D 3 down-regulates intracellular Toll-like receptor 9 expression and Toll-like receptor 9-induced IL-6 production in human monocytes. 2010;(April):1466–71.
 13. Oh S, Chun S, Hwang S, Kim J, Cho Y, Lee J, et al. Vitamin D and Exercise Are Major Determinants of Natural Killer Cell Activity, Which Is Age- and Gender-Specific. *Front Immunol*. 2021;12(June):1–12.
 14. Ota K, Dambaeva S, Kim MW, Han A, Fukui A, Gilman-sachs A, et al. cytotoxicity , cytokine secretion , and degranulation in. 2015;3188–99.
 15. Andrukhoval O, Slavic S, Zeitz U, Riesen SC, Heppelmann MS, Ambrisko TD, et al. Vitamin D Is a Regulator of Endothelial Nitric Oxide Synthase and Arterial Stiffness in Mice. 2014;28(January):53–64.
 16. Ma R, Deng XL, Du GL, Li C, Xiao S, Aibibai Y, et al. against macrovasculopathy in a rat model of type 2 diabetes mellitus. 2016;15(2):1–9.
 17. Lee C, Lau E, Chusilp S, Filler R, Li B, Zhu H, et al. Protective effects of vitamin D against injury in intestinal epithelium. 2019;1395–401.
 18. Zhang Y, Wu S, Sun J. Vitamin D , vitamin D receptor and tissue barriers. 2013;(March):1–6.
 19. Fakhoury, H.M.A.; Kvietyts, P.R.; AlKattan, W.; Anouti, F.A.; Elahi, M.A.; Karras, S.N.; Grant WB. Vitamin D and intestinal homeostasis: Barrier, microbiota, and immune modulation. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2020;200.
 20. Chakaroun RM, Massier L, Kovacs P. Bacteria in Metabolic Disease : Perpetrators or Bystanders ? 2020;
 21. Kongsbak M, Essen MR Von, Levring TB, Schjerling P, Woetmann A, Ødum N, et al. Vitamin D-binding protein controls T cell responses to vitamin D. 2014;25:1–13.

22. Barrat FJ, Crain C, Heath VL, Saveilkoul HFJ, Garra AO. 25-Dihydroxyvitamin D3 Has a Direct Effect on Naive CD4 + T Cells to Enhance the Development of Th2 Cells. 2013;
23. Tang J, Zhou R, Luger D, Zhu W, Silver PB, Grajewski RS, et al. Inhibitory Effects on the Th17 Effector Response. 2017;
24. Gregori S, Giarratana N, Smiroldo S, Uskokovic M, Adorini L. Regulatory T-Cells and Arrests Autoimmune Diabetes in NOD Mice. *Diabetes* [Internet]. 2002;51(26):1367–74. Available from: <http://diabetes.diabetesjournals.org/content/51/5/1367.short>
25. Gregori S, Casorati M, Amuchastegui S, Smiroldo S, Davalli AM, Adorini L. Regulatory T Cells Induced by 1. 2008;
26. Sarkar, S.; Hewison, M.; Studzinski, G.P.; Li, Y.C.; Kalia V. Role of vitamin D in cytotoxic T lymphocyte immunity to pathogens and cancer. *Crit Rev Clin Lab Sci*. 2016;53:132–45.
27. Ashique S, Gupta K, Gupta G, Mishra N, Singh SK, Wadhwa S, et al. Vitamin D—A prominent immunomodulator to prevent COVID-19 infection. *Int J Rheum Dis*. 2022;(September 2022):13–30.
28. Grant WB, Lahore H, McDonnell SL, Baggerly CA, French CB, Aliano JL, et al. Evidence that vitamin d supplementation could reduce risk of influenza and covid-19 infections and deaths. Vol. 12, *Nutrients*. MDPI AG; 2020.
29. Cantorna MT, Snyder L, Lin Y, Yang L. Vitamin D and 1,25(OH)2D Regulation of T cells. 2015;25:3011–21.
30. Shirakawa A, Nagakubo D, Hieshima K, Nakayama T, Jin Z, Yoshie O. Terminally Differentiating Human B Cells. 2008;
31. Yamamoto EA, Nguyen JK, Liu J, Keller E, Campbell N, Zhang C, et al. Low Levels of Vitamin D Promote Memory B Cells in Lupus. 2020;
32. Kuchar E, Miśkiewicz K, Nitsch-Osuch A, Szenborn L. Pathophysiology of clinical symptoms in acute viral respiratory tract infections. *Adv Exp Med Biol*. 2015;857(March):25–38.
33. Bikle DD. Vitamin D regulation of immune function during covid-19. *Rev Endocr Metab Disord* [Internet]. 2022;23(2):279–85. Available from: <https://doi.org/10.1007/s11154-021-09707-4>
34. Gunville CF, Mourani PM, Ginde AA. The role of vitamin D in prevention and treatment of infection. *Inflamm Allergy - Drug Targets*. 2013;12(4):239–45.
35. Sabetta JR, Depetrillo P, Cipriani RJ, Smardin J, Burns LA, Landry ML. Serum 25-hydroxyvitamin D and the incidence of acute viral respiratory tract infections in healthy adults. *PLoS One*. 2010;5(6).
36. Beard JA, Bearden A, Striker R. Vitamin D and the anti-viral state. *J Clin Virol*. 2011;50(3):194–200.
37. Martineau AR, Jolliffe DA, Hooper RL, Greenberg L, Aloia JF, Bergman P, et al. Vitamin D supplementation to prevent acute respiratory tract infections: Systematic review and meta-analysis of individual participant data. *BMJ*. 2017;356.

38. Cui C, Xu P, Li G, Qiao Y, Han W, Geng C, et al. Vitamin D receptor activation regulates microglia polarization and oxidative stress in spontaneously hypertensive rats and angiotensin II-exposed microglial cells: Role of renin-angiotensin system. *Redox Biol* [Internet]. 2019;26(June):101295. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.redox.2019.101295>
39. Mendy A, Apewokin S, Wells AA, Morrow AL. Diverse Population of COVID-19 Patients. *medRxiv*. 2020;1–24.
40. Mariani J, Giménez VMM, Bergam I, Tajer C, Antonietti L, Inserra F, et al. Association between Vitamin D Deficiency and COVID-19 Incidence, Complications, and Mortality in 46 Countries: An Ecological Study. *Heal Secur*. 2021;19(3):302–8.
41. Tarazona-Santabalbina FJ, Cuadra L, Cancio JM, Carbonell FR, Garrote JMPC, Casas-Herrero Á, et al. VitaminD supplementation for the prevention and treatment of COVID-19: a position statement from the Spanish Society of Geriatrics and Gerontology. *Rev Esp Geriatr Gerontol*. 2021 May 1;56(3):177–82.
42. Hafezi S, Saheb Sharif-Askari F, Saheb Sharif-Askari N, Ali Hussain Alsayed H, Alsafar H, Al Anouti F, et al. Vitamin D enhances type I IFN signaling in COVID-19 patients. *Sci Rep* [Internet]. 2022;12(1):1–11. Available from: <https://doi.org/10.1038/s41598-022-22307-9>
43. Sulli A, Gotelli E, Casabella A, Paolino S, Pizzorni C, Alessandri E, et al. Vitamin d and lung outcomes in elderly covid-19 patients. *Nutrients*. 2021;13(3):1–13.
44. de Haan K, Groeneveld JBJ, de Geus HRH, Egal M, Struijs A. Vitamin D deficiency as a risk factor for infection, sepsis and mortality in the critically ill: Systematic review and meta-analysis. *Crit Care*. 2014;18(1):1–8.
45. Vipul P, Shuchi C, Avinash A, Manish G, Sukriti K, Ved P. Correlation of serum Vitamin D level with mortality in patients with sepsis. *Indian J Crit Care Med*. 2017;21(4):199–204.
46. Kempker JA, Han JE, Tangpricha V, Ziegler TR, Martin GS. Vitamin D and sepsis: An emerging relationship. *Dermatoendocrinol*. 2012;4(2):101–8.
47. Rüksamen D, Kunze MM, Buderus V, Brauß TF, Bajzer MM, Brüne B, et al. Inflammatory conditions induce IRES-dependent translation of cyp24a1. *PLoS One*. 2014;9(1):1–8.
48. Zuccotti E, Oliveri M, Girometta C, Ratto D, Di Iorio C, Occhinegro A, et al. Nutritional strategies for psoriasis: Current scientific evidence in clinical trials. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2018;22(23):8537–51.
49. Wu Q, Xu Z, Dan YL, Zhao CN, Mao YM, Liu LN, et al. Seasonality and global public interest in psoriasis: An infodemiology study. *Postgrad Med J*. 2020;96(1133):139–43.
50. Barrea L, Savanelli MC, Di Somma C, Napolitano M, Megna M, Colao A, et al. Vitamin D and its role in psoriasis: An overview of the dermatologist and nutritionist. *Rev Endocr Metab Disord*. 2017;18(2):195–205.

51. Wang TT, Dabbas B, Laperriere D, Bitton AJ, Soualhine H, Tavera-Mendoza LE, et al. Direct and indirect induction by 1,25-dihydroxyvitamin D3 of the NOD2/CARD15-defensin β 2 innate immune pathway defective in crohn disease. *J Biol Chem.* 2010;285(4):2227–31.
52. Guo Q, Wang Y, Xu D, Nossent J, Pavlos NJ, Xu J. Rheumatoid arthritis: Pathological mechanisms and modern pharmacologic therapies. *Bone Res* [Internet]. 2018;6(1). Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s41413-018-0016-9>
53. Kosmaczewska A, Swierkot J, Ciszak L, Wiland P. [The role of Th1, Th17, and Treg cells in the pathogenesis of rheumatoid arthritis including anti-inflammatory action of Th1 cytokines]. *Postpy Hig i Med doświadczalnej.* 2011;65:397–403.
54. Kuri A, Vickaryous N, Awad A, Jacobs BM, Dobson R. Vitamin D genetic risk scores in multiple sclerosis. *J Neurol* [Internet]. 2022;(0123456789). Available from: <https://doi.org/10.1007/s00415-022-11466-4>
55. Macedo R, Pasin C, Ganetsky A, Harle D, Wang XK, Belay K, et al. Vitamin D deficiency after allogeneic hematopoietic cell transplantation promotes T-cell activation and is inversely associated with an EZH2-ID3 signature. *Transplant Cell Ther.* 2022;28(1):18.e1-18.e10.
56. Li M, Song LJ, Qin XY. Advances in the cellular immunological pathogenesis of type 1 diabetes. *J Cell Mol Med.* 2014;18(5):749–58.
57. Calder PC, Ortega EF, Meydani SN, Adkins Y, Stephensen CB, Thompson B, et al. Nutrition, Immunosenescence, and Infectious Disease: An Overview of the Scientific Evidence on Micronutrients and on Modulation of the Gut Microbiota. *Adv Nutr.* 2022;13(5):S1–26.
58. Zhou A, Hyppönen E. Vitamin D deficiency and C-reactive protein: a bidirectional Mendelian randomization study. *Int J Epidemiol.* 2022;1–12.
59. Lemke D, Klement RJ, Schweiger F, Schweiger B, Spitz J. Vitamin D Resistance as a Possible Cause of Auto-immune Diseases: A Hypothesis Confirmed by a Therapeutic High-Dose Vitamin D Protocol. *Front Immunol.* 2021;12(April):1–11.
60. Gotelli E, Soldano S, Hysa E, Paolino S, Campitiello R, Pizzorni C, et al. Vitamin D and COVID-19: Narrative Review after 3 Years of Pandemic. *Nutrients.* 2022;14(22):1–13.
61. Jolliffe DA, Camargo CA, Sluyter JD, Aglipay M, Aloia JF, Ganmaa D, et al. Vitamin D supplementation to prevent acute respiratory infections: a systematic review and meta-analysis of aggregate data from randomised controlled trials. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2021;9(5):276–92.
62. Sarhan N, Abou Warda AE, Sarhan RM, Boshra MS, Mostafa-Hedeab G, ALruwaili BF, et al. Evidence for the Efficacy of a High Dose of Vitamin D on the Hyperinflammation State in Moderate-to-Severe COVID-19 Patients: A Randomized Clinical Trial. *Med.* 2022 Oct 1;58(10).

63. Hastie CE, Mackay DF, Ho F, Celis-Morales CA, Katikireddi SV, Niedzwiedz CL, et al. Vitamin D concentrations and COVID-19 infection in UK Biobank. *Diabetes Metab Syndr Clin Res Rev* [Internet]. 2020;14(4):561–5. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2020.04.050>
64. Kenneth Weir E, Thenappan T, Bhargava M, Chen Y. Does Vitamin D deficiency increase the severity of COVID-19? *Clin Med J R Coll Physicians London*. 2020;20(4):E107–8.
65. Ilie PC, Stefanescu S, Smith L. The role of vitamin D in the prevention of coronavirus disease 2019 infection and mortality. *Aging Clin Exp Res* [Internet]. 2020;32(7):1195–8. Available from: <https://doi.org/10.1007/s40520-020-01570-8>
66. Gibbons JB, Norton EC, McCullough JS, Meltzer DO, Lavigne J, Fiedler VC, et al. Association between vitamin D supplementation and COVID-19 infection and mortality. *Sci Rep* [Internet]. 2022;12(1):1–11. Available from: <https://doi.org/10.1038/s41598-022-24053-4>
67. Bilezikian JP, Binkley N, De Luca HF, Fassio A, Formenti AM, Fuleihan GEH, et al. Consensus and Controversial Aspects of Vitamin D and COVID-19. *J Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 2022;25(July):1–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/36477486>
68. Entrenas Castillo M, Entrenas Costa LM, Vaquero Barrios JM, Alcalá Díaz JF, López Miranda J, Bouillon R, et al. “Effect of calcifediol treatment and best available therapy versus best available therapy on intensive care unit admission and mortality among patients hospitalized for COVID-19: A pilot randomized clinical study.” *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2020;203(August 2020).
69. Nogues X, Ovejero D, Pineda-Moncusí M, Bouillon R, Arenas D, Pascual J, et al. Calcifediol treatment and COVID-19–Related outcomes. *J Clin Endocrinol Metab*. 2021;106(10):E4017–27.
70. Cangiano B, Fatti LM, Danesi L, Gazzano G, Croci M, Vitale G, et al. Mortality in an Italian nursing home during COVID-19 pandemic : correlation with gender , age , ADL , vitamin D supplementation , and limitations of the diagnostic tests. 2020;12(24):24522–34.
71. Cross-sectional PC-A, Ling SF, Broad E, Murphy R, Pappachan JM, Pardeśi-newton S, et al. High-Dose Cholecalciferol Booster Therapy is Associated with a Reduced Risk of Mortality in Multi-Centre Observational Study. 25.
72. Fassio A, Gatti D, Rossini M, Bertelle D, Bixio R, Viapiana O, et al. Effects on Serum Inflammatory Cytokines of Cholecalciferol Supplementation in Healthy Subjects with Vitamin D Deficiency. *Nutrients*. 2022;14(22).
73. Hahn J, Cook NR, Alexander EK, Friedman S, Walter J, Bubes V, et al. Vitamin D and marine omega 3 fatty acid supplementation and incident autoimmune disease: VITAL randomized controlled trial. *BMJ*. 2022;376.
74. Garbicz J, Całyniuk B, Michał G, Buczkowska M, Piecuch M, Kulik A, et al. Nutritional Therapy in Persons Suffering from Psoriasis. 2022;1–19.

75. Ludvigsson, J.F.; Mahl, M.; Sachs, M.C.; Bjork, J.; Michaelsson, K.; Ek-bom, A.; Askling, J.; Backman, A.S.; Olen O. Fracture Risk in Patients With Inflammatory Bowel Disease: A Nationwide Population-Based Cohort Study From 1964 to 2014. *Am J Gastroenterol.* 114(2):291–304.
76. Aranow C, Kamen DL, Era MD, Mas-sarotti EM, Mackay MC, Koumpouras F, et al. Randomized , Double-Blind , Placebo-Controlled Trial of the Effect of Vitamin D 3 on the Interferon Signature in Patients With Systemic Lupus Ery-thematosus. 2015;67(7):1848–57.
77. Trial P, Lima GL, Paupitz J, Aikawa NE, Takayama L, Bonfa E, et al. Vitamin D Supplementation in Adolescents and Young Adults With Juvenile Systemic Lupus Erythematosus for Improvement in Disease Activity and Fatigue Scores: A Randomized, 2016;68(1):91–8.
78. Rifa A, Kalim H, Wahono CS. Effect of vitamin D supplementation on disease activity (SLEDAI) and fatigue in Sys-temic Lupus Erythematosus patients with hipovitamin D : An Open Clinical Trial. 2016;8(2):32–7.
79. Fantini Corinaldesi C, Lenzi A, Migliac-cio S, Crescolli C. Vitamin D as Shield against Aging, *Int J Mol Sci.* 2023 Feb 25;24(5):4546.

5. Vitamina D y cognición

Paula Lavandera Verdera

Médico residente. Servicio de Geriatría.
Hospital General Universitario Gregorio
Marañón. Madrid

Paula Aldama Marín

Médico residente. Servicio de Geriatría.
Hospital General Universitario Gregorio
Marañón. Madrid

Juan Manuel Pérez-Castejón Garrote

Doctor en Medicina. Especialista en Geriatría. Jefe de Estudios de la Unidad Docente de BSA (Badalona Servicios Asistenciales). Badalona. Barcelona

Francesc Formiga Pérez

Unidad de Geriatría. Servicio de Medicina Interna. Universidad de Barcelona. Hospital Universitari de Bellvitge. L'hospitalet de Llobregat. Barcelona

5.1. INTRODUCCIÓN

En los últimos años se han realizado múltiples estudios para valorar el teórico pleiotropismo de la vitamina D y su acción en múltiples sistemas del organismo. Así se ha estudiado su posible influencia en la cognición, a través del análisis de biomarcadores y de dar suplementación evaluando su efecto tanto en el riesgo de desarrollar deterioro cognitivo como en su progresión.

5.2. ESTUDIOS PRECLÍNICOS

Se han realizado varios estudios en roedores que demostraron la presencia del receptor de la vitamina D (VDR) (1) y la enzima 1-alfa-hidroxilasa a nivel cerebral (2), lo que podría sugerir la influencia de la actividad de la vitamina D en la función cognitiva.

Existe un interesante estudio realizado mediante inmunohistoquímica con el objetivo de evaluar la presencia de la enzima de conversión de vitamina D (1-alfa-hidroxilasa) y de su receptor (VDR) en el cerebro humano, su distribución cerebral y el hecho de que si las células que lo expresaban tenían un origen neuronal o glial (3). Para ello se analizaron cinco muestras de cerebro humano de hombres entre 34-58 años, siendo la intensidad y el patrón inmunohistoquímico similar en todas ellas, objetivándose por una parte que el VDR se encuentra presente tanto en neuronas como células gliales, con localización estrictamente nuclear, destacando una alta captación en

determinadas áreas como en el hipocampo, en las células piramidales, en la sustancia negra, así como en el núcleo supraóptico y paraventricular del hipotálamo y por otra parte existía una menor captación en la sustancia blanca. Cabe destacar que en el cerebelo solo se detectó en células granuladas, encontrándose ausente en células de Purkinje. La única diferencia en relación a la distribución encontrada respecto a los estudios previos en ratas (4, 5) fue la disminución de captación en el córtex prefrontal y la aparente ausencia en la amígdala humana. En cuanto a la presencia de la enzima de conversión a 1,25-(OH)D, la 1-alfa-hidroxilasa, fue abundante en todas las regiones cerebrales examinadas, siendo menor en la sustancia blanca. La mayor captación se objetivó en el núcleo supraóptico y paraventricular del hipotálamo y sustancia negra. Cabe destacar que presentó la misma distribución que determinados neurocorticoides. Dado que algunas hormonas esteroideas tienen capacidad autocrina y paracrina, se planteó la hipótesis sobre si la acción de la vitamina D en estos niveles podría modular la excitabilidad neuronal. Se detectó también la presencia de la enzima en determinadas células sin presencia de VDR como las células de Purkinje del cerebelo y las neuronas macrocelulares del cerebro anterior basal. Estas células son ricas en otras proteínas reguladas por vitamina D en tejidos no neuronales como la calbindina. Esto sugiere un mecanismo de acción paracrino más

que autocrino, de manera que las células que presentan una síntesis activa de Vitamina D no son necesariamente las que responden a ella.

La importancia de la detección de estos hallazgos en el cerebro humano (3) radica, por una parte, en la probable influencia de la vitamina D en el desarrollo cerebral humano ya que ésta puede regular la producción específica de neurotropinas. Resaltar que se ha relacionado el déficit de vitamina D: en la infancia, con el desarrollo de determinadas enfermedades como la esclerosis múltiple y la esquizofrenia (6); y, por otro lado, en el cerebro ya desarrollado ejerciendo un papel neuroprotector mediante un mecanismo de acción no esclarecido.

5.3. RELACIÓN ENTRE LA VITAMINA D Y LA COGNICIÓN

Objetivada la presencia de receptor, enzima y vitamina D a nivel cerebral se han realizado múltiples estudios con el objetivo de determinar la relación entre niveles bajos de vitamina D y su posible asociación a diferentes patologías, especialmente si existe un mayor riesgo de desarrollar deterioro cognitivo leve y demencia. Nos centraremos en recoger los resultados de las diversas revisiones sistemáticas y meta-análisis (7- 9) ya existentes.

La más reciente (7) evaluaba la asociación entre los niveles de vitamina D y el aumento del riesgo de incidencia de demencia. Los autores analizaron ini-

cialmente 801 referencias, de las cuales finalmente 5 estudios de cohortes prospectivos fueron seleccionados. En todos ellos se analizó la incidencia de demencia por cualquier causa y en 4 de ellos la incidencia de Enfermedad de Alzheimer (EA) utilizándose los criterios del DSM y NINCDS-ADRDA. Se incluyeron adultos mayores de la comunidad (edad media 63 años), a los que se les hizo seguimiento de 5 a 30 años. Se clasificaron según los niveles basales de vitamina D en 3 grupos: normales (≥ 50 nmol/L / ≥ 20 ng/ml; 5147 participantes), insuficiencia (25-49.9 nmol/L / 10-19.9 ng/ml; 7505 participantes) y déficit (< 25 nmol/L / < 10 ng/ml; 3548 participantes). Se objetivó que aquellos pacientes con insuficiencia de vitamina D, con menor fuerza de asociación estadística, y principalmente aquellos con déficit de vitamina D tenían un riesgo incrementado de desarrollar demencia por cualquier causa (1.33, CI95% (1.15, 1.54)) y EA (1.87, CI95% (1.03, 3.41)) respecto a aquellos con niveles normales.

Estos resultados son similares a los hallados en un meta-análisis previo (8), donde se incluyeron otros 5 estudios de cohortes (2 de ellos incluidos en la revisión sistemática de Kalaria y cols (7)). Se encontró un aumento de riesgo de demencia en el grupo de deficiencia de vitamina D respecto a niveles suficientes (1,54; IC 95% 1,19-1,99, I² = 20%).

En 2017 se publicó una revisión sistemática y meta análisis (9) cuyo objeti-

vo era analizar la influencia de niveles bajos de vitamina D o la administración de suplementos de vitamina D en la cognición en adultos de mediana edad y mayores sin diagnóstico de demencia. Se analizaron inicialmente 3074 artículos hasta agosto de 2016, incluyéndose en la revisión finalmente veintiséis estudios observacionales y tres de intervención (tamaño muestral de 19 sujetos hasta 9.556). Se objetivó que el nivel bajo de vitamina D se asoció a un peor rendimiento cognitivo (OR = 1,24; IC = 1,14-1,35) y a un deterioro cognitivo (OR = 1,26; IC = 1,09-1,23), encontrando en los estudios transversales una asociación más fuerte que en los longitudinales. Al analizar la suplementación con vitamina D no se encontraron beneficios significativos sobre la cognición (medida de efecto de la diferencia de medias estandarizada (DME) = 0,21; IC = -0,05 a 0,46).

Además de estas revisiones sistemáticas se han realizado algunos ensayos clínicos recientes, a destacar uno publicado en 2022 (10), cuyo objetivo era analizar la posible asociación de niveles bajos de vitamina D y el riesgo de desarrollar EA en ancianos sanos de la comunidad. Los participantes realizaron una evaluación clínica anual y aceptaron ser donantes de órgano, permitiendo el estudio neuropatológico y la medida directa en 4 áreas cerebrales de la concentración de vitamina D tras el fallecimiento. Como resultados, se objetivó que aquellos partici-

pantes con mayores concentraciones de vitamina D cerebrales se asociaron a una mejor función cognitiva previa al fallecimiento, principalmente en áreas de memoria semántica y del trabajo, sin objetivar neuropatología asociada tras éste. Se analizaron también los niveles plasmáticos de vitamina D, con correlación moderada con niveles cerebrales, pero sin encontrar asociación entre los niveles periféricos ni con la función cognitiva ni con el deterioro de ésta.

De entre las limitaciones de las revisiones, destacar un escaso número de estudios incluidos, la naturaleza observacional de los mismos y la falta de ajuste en algunos casos de factores de confusión relevantes (por ejemplo, genotipo ApoE ε4), y la variabilidad en la presencia de déficit vitamina D entre los pacientes suplementados. Remarcar también la baja edad media de los participantes incluidos (7-9).

5.4. SUPLEMENTACIÓN DE VITAMINA D Y COGNICIÓN

5.4.1. En pacientes con deterioro cognitivo

En los últimos años, con la evidencia previa descrita y el gran interés en relación a la detección de factores de riesgo y biomarcadores del deterioro cognitivo y la demencia, se han realizado múltiples estudios de intervención con el objetivo de valorar si la suplementación de vitamina D puede influir en el curso de ésta, disminuyendo o evi-

tando el inicio de la enfermedad y su progresión, así como la modificación biológica del proceso y de dichos biomarcadores.

Aunque la evidencia disponible hasta la fecha es aún no concluyente, algunos estudios clínicos apuntan que la suplementación con colecalciferol en el paciente anciano con deterioro cognitivo y déficit de vitamina D podría tener efectos beneficiosos en la función cognitiva en pacientes con déficit. Para ello, los niveles de vitamina D deberían ser monitorizados en estos pacientes y el déficit de vitamina D corregido (11).

Algunos de los biomarcadores evaluados son los relacionados con la proteína beta amiloide ($A\beta$) en sujetos con EA (12). En esta línea es importante comentar un ensayo clínico aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo, que evalúa el efecto de la suplementación con vitamina D durante 12 meses sobre la función cognitiva y sobre estos biomarcadores. Se incluyeron 210 pacientes con EA divididos aleatoriamente en grupo de intervención (recibieron 800 UI/día de vitamina D) y en grupo control. A estos participantes se les realizó pruebas de rendimiento cognitivo y se analizaron los biomarcadores relacionados con $A\beta$ al inicio, a los 6 meses y a los 12 meses. En ambos grupos, la edad media fue en torno a 68 años, los niveles medios de 1,25(OH)D fueron de 30 y el mini mental (MMSE) basal en torno a 12.5, sin diferencias estadísticas

significativas entre grupos. El estudio objetivó una mejoría significativa en los niveles plasmáticos de $A\beta$ 42, APP, BACE1, APPmRNA, BACE1mRNA ($p < 0,001$) y una mejoría en las puntuaciones de información, aritmética, amplitud de dígitos, vocabulario, diseño de bloques y ordenación de imágenes ($p < 0,05$) en el grupo de intervención respecto al grupo control. Según el análisis de modelos mixtos, el grupo de vitamina D presentó un aumento significativo en la escala completa de coeficiente intelectual durante el período de seguimiento ($p < 0,001$).

Otro de los biomarcadores que ha generado un mayor interés en las últimas décadas ha sido el estudio del efecto protector del mantenimiento de la longitud de los telómeros.

Un reciente ensayo clínico (13) estudió si la suplementación de vitamina D durante 12 meses en pacientes mayores de 65 años con deterioro cognitivo leve mejoraba la función cognitiva y si esto era mediado por la longitud de los telómeros, a través de la disminución del estrés oxidativo. Se evaluaron 183 sujetos con deterioro cognitivo leve: 93 controles y 90 en el grupo de intervención que recibieron 800 UI/día de vitamina D durante 12 meses. Se realizó una valoración cognitiva y de biomarcadores al inicio, a los 6 meses y 12 meses. La edad media fue aproximadamente de 67 años, los niveles medios de 1,25(OH)D fueron de 30 y el mini mental (MMSE) medio fue de 22.5, sin diferencias estadísticas

te significativas entre ambos grupos. Se objetivó una mejoría en la función cognitiva, en concreto una mejor puntuación en las escalas de información, amplitud de dígitos, vocabulario, diseño de bloques y disposición de imágenes, así como un mejor rendimiento en la escala completa de inteligencia a los 12 meses en el grupo de vitamina D respecto al grupo placebo ($p < 0,001$). La longitud del telómero leucocitario fue significativamente mayor en el grupo intervención, y los parámetros analizados en relación con el estrés oxidativo en sangre (8-OXO-dG, OGG1mRNA, y P16INK4amRNA) fueron menores en el grupo de vitamina D respecto al grupo placebo ($p < 0,001$).

5.4.2. En Población sana

Posteriormente a los metaanálisis comentados se han desarrollado también estudios de intervención cuyo objetivo principal ha sido valorar directamente el beneficio de la suplementación de la vitamina D en relación con la función cognitiva en personas sin deterioro cognitivo.

En un estudio (14) realizado en Canadá se evaluó si la suplementación con dosis altas de Vitamina D3 (colecalfiferol) en sujetos con niveles insuficientes podía mejorar la función cognitiva en pacientes sin demencia. Se desarrolló un ensayo clínico aleatorizado y doble ciego en el que se incluyeron 82 adultos con niveles basales de 25(OH) D < 100nmol/L, de los cuales 40 su-

jetos recibieron dosis bajas de 400UI diarias de Vitamina D y los 42 restantes dosis altas con 4000UI diarias, durante 28 semanas. Se comparó la situación cognitiva mediante la medición del funcionamiento ejecutivo, memoria verbal y visual, atención y fluencia verbal. Solo la memoria no verbal (visual) se benefició de la suplementación con dosis mayores de colecalfiferol, especialmente en aquellos pacientes que tenían niveles <75nmol/L de vitamina D.

Estos resultados apoyan lo reportado en estudios previos; así en un ensayo realizado por Nagel et al (15) en 1373 sujetos alemanes mayores de 65 años se evidenció que los niveles de 25(OH) D < 50nmol/L se asociaban con peor memoria visual episódica y en otro realizado por Kuzma et al (16) se encontró una asociación positiva entre la vitamina D y el deterioro de la memoria visual, pero no de la verbal. Hallazgos que parecen confirmar que las funciones ejecutivas están más relacionadas con los niveles de vitamina D que el resto de dominios cognitivos (Annweiler et al) (17).

Sin embargo, otro estudio realizado en Noruega posteriormente, evaluó los beneficios de la suplementación de Vitamina D sobre la función cognitiva mediante un ensayo clínico aleatorizado y controlado con placebo en el que se incluyeron 422 participantes (18). En el grupo intervención se administraron 100.000UI de colecalfiferol inicialmente y 20.000 UI diarias de

mantenimiento durante 4 meses. Se evaluó la función cognitiva mediante tests de memoria verbal y visual, velocidad psicomotora, atención y razonamiento, tanto al inicio como al final del estudio. A pesar del incremento significativo de los niveles de vitamina D en el grupo intervención respecto al grupo control tratado con placebo, no se obtuvieron diferencias entre grupos en ninguna de las pruebas cognitivas evaluadas. Se realizó también un análisis de subgrupos por sexo, edad, niveles basales de 25(OH)D y puntuación inicial en test cognitivos, sin evidenciarse tampoco efectos significativos sobre la función cognitiva.

Una reciente revisión sistemática (19) analizó 20 ensayos clínicos aleatorizados y controlados, de los cuales un cuarto informaba de resultados negativos, otro cuarto de efectos positivos y la mitad presentaba resultados mixtos dependiendo de los dominios cognitivos evaluados. En la mayoría de los estudios se suplementó con Vitamina D vía oral, uno utilizó la vía parenteral y otro la vía intramuscular. El tiempo de seguimiento varió de 1.5 meses hasta 8 años, y la mayoría se llevaron a cabo en el hemisferio norte.

Esta variabilidad se atribuyó también a las diferencias entre las concentraciones basales de 25(OH)D, a los distintos tests cognitivos utilizados, a las diversas pautas de suplementación (de 400UI al día a 540.000 UI en dosis única), así como a la heterogeneidad de las muestras de sujetos entre estudios

(raza, sexo, edad, comorbilidades, etc.) haciendo que no existiera evidencia de que la suplementación con Vitamina D mejorase la función cognitiva en la población adulta.

Esta revisión incluyó un estudio realizado por Rossom et al (20) en el que se evaluó también la incidencia de trastornos neurocognitivos mayores y menores en 4113 mujeres > 65 años durante 8 años de seguimiento, sin evidenciar tampoco relación de los mismos con la suplementación de vitamina D.

Finalmente, es importante comentar los resultados del estudio VITAL (21), que evaluó en 42018 sujetos (edad media 70.9 años) el efecto de la administración de dosis altas de colecalciferol vía oral (2000UI diarias) realizando un seguimiento de entre 2 y 2,8 años. Los autores no objetivaron efectos de la suplementación de Vitamina D con dosis altas sobre el objetivo primario ni sobre los secundarios (memoria verbal, función ejecutiva, atención y situación cognitiva global). Cabe destacar de nuevo, que el estudio VITAL, así como otros de los estudios anteriormente mencionados, no realizaron la suplementación de vitamina D en pacientes necesariamente deficientes o insuficientes, lo cual dificulta la evaluación del beneficio adicional de la suplementación.

5.5. DISCUSIÓN

A pesar de que se han realizado diversos estudios en el campo de la vit

D y la cognición, cabe destacar que muchos son estudios con grandes limitaciones, heterogéneos tanto en las características basales de los participantes, la falta de pacientes con niveles basales de insuficiencia o déficit, la dosis de vitamina D administrada, así como la duración del seguimiento, menor al año en muchos de ellos.

A partir de los datos disponibles hasta la fecha, es probable que exista una ventana de edad terapéutica relevante para el desarrollo de las enfermedades neurocognitivas y, por tanto, para el tratamiento con vitamina D.

Se necesitan estudios longitudinales con un seguimiento más prolongado, que incluyan población adulta mayor, más susceptible de padecer deterioro cognitivo en un menor espacio de tiempo y que a su vez presenten una mayor incidencia de insuficiencia de Vitamina D, que permitan determinar el momento y la duración óptimas en los que la suplementación pueda proteger contra el deterioro cognitivo y la demencia en la vejez. Esto permitirá diseñar ensayos que nos guíen hacia una terapia más exitosa.

5.6. CONCLUSIONES

Se ha objetivado a nivel cerebral la presencia de vitamina D, de la enzima alfa-1-hidroxilasa y del receptor VDR.

La vitamina D sí parece tener un rol en la cognición, en mayor relación con la función ejecutiva y la memoria visual. Se han asociado los niveles bajos de

vitamina D con el riesgo incrementado de desarrollar deterioro cognitivo y demencia.

La suplementación con vitamina D (800 UI/día) en participantes con EA y deterioro cognitivo leve, con niveles basales medios en rango de insuficiencia, puede mejorar la función cognitiva y disminuir los biomarcadores relacionados con A β así como evitar la disminución de la longitud de los telómeros. Sin embargo, la suplementación con vitamina D en la población adulta sana no ha demostrado unos beneficios claros en la función cognitiva ni una reducción de la incidencia de trastornos neurodegenerativos en estudios con importantes limitaciones.

No obstante, dada la aparente asociación entre hipovitaminosis y distintas patologías cognitivas, algunos autores abogan por la monitorización de los niveles de vitamina D, así como el tratamiento de su déficit para asegurar el mantenimiento de unos niveles adecuados.

BIBLIOGRAFÍA

1. Musiol, I.M., Stumpf, W.E., Bidmon, H.J., Heiss, C., Mayerhofer, A., Bartke, A. Vitamin D nuclear binding to neurons of the septal, substriatal and amygdaloid area in the Siberian hamster (*Phodopus sungorus*) brain. *Neuroscience* 1992; 48, 841–848.
2. Zehnder, D., Bland, R., Williams, M.C., McNinch, R.W., Howie, A.J., Stewart, P.M., Hewison, M. Extrarenal expres-

- sion of 25-hydroxyvitamin d (3)-1 alpha-hydroxylase. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2001; 86, 888–894.
3. Eyles DY, Smith S, Kinobe R, Hewison M, McGrath JJ. Distribution of the vitamin D receptor and 1 alpha-hydroxylase in human brain. *J Chem Neuroanat.* 2005; 21-30
 4. Walbert, T., Jirikowski, G.F., Prufer, K. Distribution of 1,25-dihydroxyvitamin D3 receptor immunoreactivity in the limbic system of the rat. *Horm. Metab.* 2001; 33, 525–531
 5. Prufer, K., Veenstra, T.D., Jirikowski, G.F., Kumar, R. Distribution of 1,25-dihydroxyvitamin D3 receptor immunoreactivity in the rat brain and spinal cord. *J. Chem. Neuroanat.* 1999; 16, 135–145.
 6. McGrath, J. Does ‘imprinting’ with low prenatal vitamin D contribute to the risk of various adult disorders? *Med. Hypotheses* 2001; 56, 367–371.
 7. Kalra A, Texeira AL, Diniz BS. Association of Vitamin D Levels with Incident All-Cause Dementia in Longitudinal Observational Studies: A Systematic Review and Meta-analysis. *J Prev Alzheimers Dis* 2020; 7(1): 14-20.
 8. Sommer I, Griebler U, Kien C, Auer S, Klerings I, Hammer R, Holzer P, Gartlehner G. Vitamin D deficiency as a risk factor for dementia: a systematic review and meta-analysis. *BMC Geriatr.* 2017; 17: 16
 9. Goodwill AM, Szoek C. A Systematic Review and Meta-Analysis of the Effect of Low Vitamin D on Cognition. *J Am Geriatr Soc.* 2017 Oct; 65(10): 2161-2168.
 10. Shea MK, Barger K, Dawson-Hughes B, Leurgans SE, Fu X, James BD, Holland TM, Agarwal P, Wang j, Matuszek G, Heger NE, Schneider JA, Booth SL. Brain vitamin D forms, cognitive decline, and neuropathology in community-dwelling older adults. *The journal of alzheimer’s association* (2022)
 11. González J, Pedro M, Montenegro-Peña M. Vitamin D and Cognitive Function: Descriptive review of the Scientific Evidence. *BJSTR* (2022); 43(1).
 12. Jia J, Hu J, Huo X, Miao R, Zhang Y, Ma F. Effects of vitamin D supplementation on cognitive function and blood Aβ-related biomarkers in older adults with Alzheimer’s disease: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2019 Dec; 90(12): 1347-1352.
 13. Yang T, Wang H, Xiong Y, Chen C, Duan K, Jia J, Ma F. Vitamin D Supplementation Improves Cognitive Function Through Reducing Oxidative Stress Regulated by Telomere Length in Older Adults with Mild Cognitive Impairment: A 12-Month Randomized Controlled Trial. *J Alzheimers Dis.* 2020;78(4):1509-1518
 14. A Pettersen J. Does high dose of vitamin D supplementation enhance cognition? A randomized trial in healthy adults. *Experimental Gerontology* 90 (2017) 90-97
 15. Nagel G, Herbolsheimer F, Riepe M, Nikolaus T, Dekinger MD, Peter R, et al. Serum Vitamin D concentrations and cognitive function in a population-based study among older adults in

- South Germany. *J. Alzheimers Dis* (2015) 45, 1119-1126
16. Kuzma K, Soni M, Littlejohns TJ, Ranson JM, van Schoor NM, Deeg DJH, et al. Vitamin D and memory decline: two population-based prospective studies. *J. Alzheimers Dis* (2016) 50, 1099-1108
 17. Annweiler C, Montero-Odasso M, Llewellyn DJ, Richard-Devantony S, Duque G, Beauchet O. Meta-analysis of memory and executive dysfunctions in relation to Vitamin D. *J. Alzheimers Dis* (2013) 37, 147-171
 18. Jorde R, Kubiak J, Svartberg J, Fuskevåg O, Figenschau Y, Martinaityte I, Grimmes G. Vitamin D supplementation has no effect on cognitive performance after four months in mid-aged and older subjects. *Journal of the Neurological Sciences* (2019) 196, 165-171
 19. Beauchet O, Cooper-Brown LA, Allali G. Vitamin D supplementation and Cognition in Adults: A Systematic Review of Randomized Controlled Trials. *CNS Drugs* (2021) 35: 1249-1264
 20. Rossom RC, Espeland MA, Manson JE, Dysken MW, Johnson KC, Lane DS, et al. Calcium and Vitamin D supplementation and cognitive impairment in the Women's Health Initiative (2012). *JAGS* 60 (12), 2197-2205
 21. Kang JH, Vyas CM, Okereke OI, Ogata S, Albert M, Min-Lee I, D'Agostino D, Buring JE, Cook NR, Grodstein F, Manson J. Effect of vitamin D on cognitive decline: results from two ancillary studies of the VITAL randomized trial. *Scientific report Nature* (2021) 11:23253

6. Papel de la Vitamina D en el músculo, fragilidad y sarcopenia

Ana López Iglesias

Médico Adjunto. Servicio de Geriátria.
Hospital Ramón y Cajal. Madrid

J. Corcuera-Catalá

Médico residente. Hospital Ramón y Cajal.
Madrid

José Antonio Serra Rexach

Jefe del Servicio de Geriátria. Hospital
General Universitario Gregorio Marañón
Profesor Titular de Medicina. Facultad de
Medicina. Universidad Complutense CIBER
de Fragilidad y Envejecimiento Saludable.
Instituto de Salud Carlos III. Madrid

6.1. MÚSCULO

6.1.1. Estructura del músculo.

Tipos de fibras musculares

La estructura, composición y función del tejido muscular han sido temas ampliamente estudiados. Se reconocen tres tipos de tejido muscular en el organismo según su estructura y función; tejido muscular liso, muscular estriado esquelético y muscular estriado cardíaco (1). El músculo estriado esquelético funciona bajo control voluntario y se encuentra inervado por el sistema nervioso somático; bajo el microscopio se aprecia conformado en haces de fibras musculares estriadas con un patrón transversal característico. Estas fibras musculares no presentan las mismas características, pues presentan variabilidad en sus diámetros y propiedades histoquímicas y fisiológicas. Por ello, las fibras se clasifican en: fibras rojas o tipo 1, fibras intermedias o tipo 2a y fibras blancas o tipo 2b según su diámetro, la concentración de mioglobina, y el número de mitocondrias. La proporción de cada una de éstas en cada tipo de músculo puede variar según su actividad funcional (1).

Fibras tipo 1 o rojas. Se consideran fibras de lenta contracción, baja fuerza contráctil y alta resistencia. Están caracterizadas por un metabolismo aerobio para lo cual cuentan con una amplia red de capilares con los que transportar grandes cantidades de oxígeno. También cuentan con importante cantidad de mitocondrias con

las que realizar la correcta oxidación y control de radicales libres, esta gran cantidad de mitocondrias es la que le da el característico color rojo por el cual son reconocidas. Estas fibras juegan su rol en aquellos ejercicios de resistencia, fundamentalmente en los músculos de las extremidades y músculos dorsales donde llevan a cabo las contracciones lentas necesarias para mantener la postura.

Fibras tipo 2. Son fibras más grandes, poseen más cantidad de uniones mio-neuronales y forman unidades motoras de contracción rápida (gran fuerza de contracción y escasa resistencia), y tienen menor cantidad de mioglobina y menor número de mitocondrias, lo que hace que cuenten con un metabolismo anaerobio. Suelen relacionarse con aquellos ejercicios que requieren descargas rápidas de altas cantidades de fuerza, por ejemplo, la musculatura extrínseca del ojo que requiere de movimientos rápidos y precisos. Dentro de estas fibras existen las fibras 2a con características mixtas entre las fibras tipo 1 y tipo 2 (llamadas intermedias); y las fibras tipo 2b caracterizadas por tener un alto poder de contracción y baja resistencia, estas presentan menor número de mitocondrias y es por ello que se llaman fibras blancas.

6.1.2. Cambios en el músculo con la edad

La formación de nuevas fibras esqueléticas se produce hasta poco antes

del nacimiento, y después de este periodo los músculos crecen debido a un aumento en el tamaño de las fibras. Sin embargo, se considera que en la periferia de la fibra se conservan mioblastos en forma de células satélite, con capacidad de formar nuevas fibras en caso de lesiones y traumatismos. En los adultos el poder de regeneración muscular es limitado y el músculo dañado puede ser sustituido por tejido fibroso. Hay un deterioro generalizado de las fibras musculares, pero la pérdida de fibras tipo 2 (contracción rápida) predomina sobre la pérdida de fibras tipo 1. Parece que esta diferencia se debe al descenso de número de células madre tipo 2 con la edad. La tasa de producción (“fractional synthesis rate” o “FSR”) de proteínas musculares se ve reducida a la mitad en adultos mayores respecto a adultos jóvenes, lo que probablemente esté relacionado con el descenso de producción mitocondrial de ATP asociado a la edad. Por otro lado, las motoneuronas que inervan el músculo estriado también se ven reducidas en este grupo poblacional (1).

Durante el envejecimiento se producen también cambios en la circulación de diferentes hormonas, cobran especial relevancia los cambios que se producen en hormonas anabólicas como la testosterona, la dehidroepiandrosterona (DHEA), la hormona del crecimiento (GH) y el factor de crecimiento insulínico tipo 1 (IGF-1) ya que todas

estas hormonas se han relacionado con la capacidad regenerativa del músculo.

6.1.3. Vitamina D y músculo

6.1.3.1. Expresión del receptor VDR

El receptor de vitamina D (VDR o “vitamin D receptor”) es un receptor nuclear, factor de transcripción dependiente de ligando, que forma complejos con proteínas de co-factores. Estos complejos regulan la expresión génica de múltiples procesos fisiológicos (2). Una vez la vitamina D activa (1,25 dihidroxivitamina D o $1,25(\text{OH})_2\text{D}$) se une al VDR, éste interactúa con el receptor X retinoide, uniéndose posteriormente al elemento de respuesta de vitamina D (VDRE o “vitamin D response element”), localizado en los genes diana. El VDR activo induce la expresión génica de CYP24A1, encargado de la inactivación de $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ mediante hidroxilación en C24, como mecanismo de retroalimentación negativa. Hay otros genes diana relacionados con VDR, como por ejemplo el factor de crecimiento fibroblástico 23 (FGF23) o el receptor activador del ligando NF-kappaB (RANKL), que interviene en la homeostasis fosfocálcica (2).

En el músculo estriado se ha objetivado la capacidad de la vitamina D para suprimir la expresión de genes relacionados con la atrofia muscular (atrogina-1 y catepsina L). Este último mecanismo está probablemente

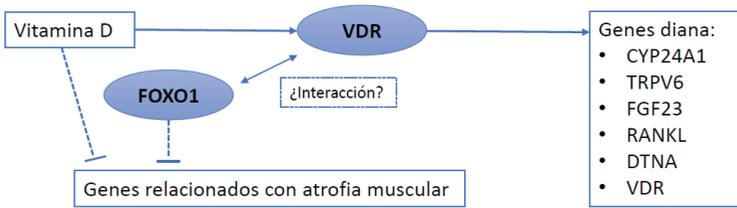


Figura modificada de Figura 2 Vitamin D and Sarcopenia: Potential of Vitamin D Supplementation in Sarcopenia Prevention and Treatment (Nutrients 2020)

relacionado con la capacidad de la vitamina D de reprimir la actividad transcripcional de las proteínas FOX 1 (FOXO1), encargadas de la activación de genes encargados de la degradación proteica. FOXO1 interactúa con múltiples receptores nucleares (posiblemente entre ellos VDR), lo que podría asociarse con la supresión de genes relacionados con atrofia muscular (2).

En un estudio realizado con ratones en los que se inactivó el gen VDR ("knockout mice" o "KO mice") se observó una disminución de masa muscular, disminución del tamaño de las fibras musculares y disminución de fuerza (medida por fuerza de prensión), respectivo a ratones no modificados, objetivándose también un retraso en la maduración del músculo estriado (2). Estos estudios parecen indicar que la vitamina D mejora la función muscular y la masa muscular a través del VDR, aunque el mecanismo exacto aún no está esclarecido.

6.1.3.2. Efecto de la vitamina D en la expresión de los genes relacionados con atrofia y la hipertrofia muscular

La vitamina D puede reducir la actividad de los factores de transcripción relacionados con la atrofia muscular (2). Ya se ha mencionado previamente los mecanismos relacionados con la regulación del metabolismo del músculo estriado a través de FOXO1. Con frecuencia se puede ver un incremento de la expresión de FOXO1 en la atrofia muscular relacionada con múltiples situaciones clínicas como la malnutrición, el sedentarismo y el cáncer. FOXO1 y su análogo FOXO3 favorecen la atrofia muscular mediante mecanismos que incluyen el incremento de la degradación proteica y la inducción de autofagia. Se ha demostrado que la vitamina D activa (1,25(OH)₂D) puede suprimir la actividad transcripcional de FOXO1, además de suprimir la expresión de atrogina 1 y catepsina L, genes diana de FOXO1, ambas relacionadas con la inducción de atrofia muscular a nivel de mioblastos. La asociación de sedentarismo y déficit

de vitamina D se ha visto que acelera la pérdida de masa muscular y fuerza muscular, además de incrementar la expresión de FOXO3 y sus genes diana (atrofina 1 y MuRF1), relacionados con la atrofia muscular (2).

Por otro lado, se han llevado a cabo estudios en los que muestran como la vitamina D puede estimular también la síntesis proteica a través del complejo sensible a rapamicina (mTORC1), iniciando la vía de señalización e induciendo hipertrofia de músculo estriado (3).

6.1.3.3. Efecto de la vitamina D en la mitocondria

La disfunción mitocondrial se ha visto relacionada con un estado de inflamación crónica leve secundario al incremento de especies reactivas de oxígeno (ROS). Esto lleva a un deterioro de las características del músculo estriado (desde el punto de vista cualitativo y cuantitativo), siendo ésta una de las causas principales de la instauración de sarcopenia (2). En distintos estudios se ha visto que la suplementación con vitamina D mejora la fosforilación oxidativa de la mitocondria a nivel de músculo estriado en pacientes que presentan déficit de $1,25(\text{OH})_2\text{D}$, además de mejorar el consumo de oxígeno, activando el ciclo piruvato deshidrogenasa (esencial en la producción de energía). Por lo tanto, el uso de vitamina D activa podría tener beneficios a nivel del músculo estriado a través de la regulación de la función mitocondrial (2).

6.1.3.4. Efecto de la vitamina D en el tejido adiposo

El tejido adiposo puede ejercer un efecto importante en la relación de la vitamina D con el músculo. El depósito de grasa en tejido no adiposo (localización ectópica) y la infiltración del tejido muscular por parte de adipocitos es conocido como mioestatisis (4), frecuente en pacientes con obesidad sarcopénica, relacionado con la baja actividad física de este grupo de pacientes. Las consecuencias de esta infiltración grasa a nivel del músculo esquelético no están bien definidas, pero sí se ha objetivado que en el momento que los adipocitos alcanzan su capacidad máxima de absorción de ácidos grasos, el exceso de éstos puede ser absorbido por el tejido circundante, por ejemplo, el músculo. Esto puede inducir una alteración del metabolismo de estos tejidos, como el aumento de estrés oxidativo, inflamación, resistencia a la insulina y una alteración cualitativa de las fibras musculares. También se ha asociado este acúmulo de tejido adiposo con un incremento de la proteólisis y por lo tanto aceleración de atrofia muscular. Múltiples estudios han demostrado la relación negativa que existe entre los niveles de vitamina D y la masa grasa, siendo aquellos pacientes obesos y deficitarios en vitamina D aquellos que presentan un mayor riesgo de pérdida de masa muscular y función muscular (5). La vitamina D suprime la diferenciación celular de los pre adipocitos en adipocitos maduros

Mecanismos propuestos de la relación de déficit de vitamina D y atrofia muscular

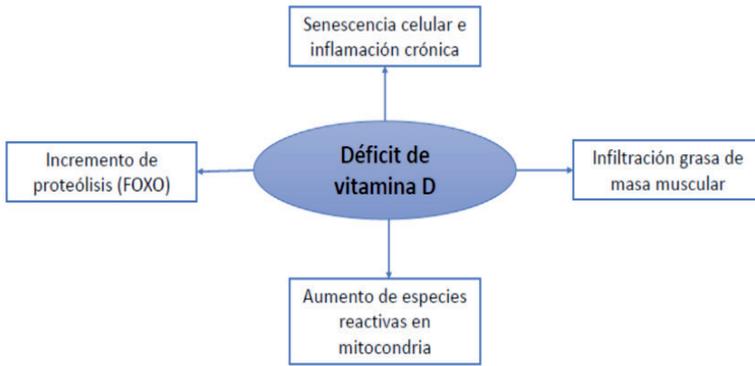


Figura modificada de Figura 1 The Vitamin D/Vitamin D receptor (VDR) axis in muscle atrophy and Sarcopenia. (Cellular Signalling 2022)

(adipogénesis), por lo que, aunque la mayoría de los estudios han sido llevados a cabo en modelos celulares o animales, es posible relacionar el déficit de vitamina D con el acúmulo de adipocitos a nivel muscular y el desarrollo de obesidad sarcopénica.

6.1.3.5. Hipovitaminosis D y función muscular

Las personas con déficit de vitamina D presentan una menor fuerza muscular, sin que ésta esté relacionada con la pérdida de masa muscular. En ensayos in vitro se ha visto que el bloqueo de los receptores VDR mediante anticuerpos produce una disminución en la fuerza de prensión. Esta disminución en la fuerza de prensión podría estar mediada por la acción del sarcómero de la célula muscular, concretamente en la acción en el funcionamiento del complejo troponina-tropomiosina (6).

Se ha visto que los niveles séricos de vitamina D lleva consigo una disminución de la entrada de calcio en la célula mediante los canales dependientes de voltaje y una disminución de la expresión del transportador de calcio del retículo sarcoendoplasmático lo que afectaría a la circulación y utilización del calcio dentro de la célula. Mediante este control de la cantidad de calcio dentro de la célula muscular, la vitamina D actúa indirectamente sobre la capacidad de contracción de ésta.

Por otro lado, en ratones con déficit de vitamina D se ha podido observar una falta de coordinación y funcionalidad muscular. Esto puede estar en relación con el papel que ejerce la vitamina D sobre las terminaciones nerviosas, en concreto la vitamina D y sus análogos producen un aumento de la mielina y el factor de crecimiento IGF1 en la célula

de Schwann, así como un aumento de los receptores de acetilcolina en las uniones neuromusculares (7).

6.2. SARCOPENIA Y VITAMINA D

6.2.1. Concepto, prevalencia y factores de riesgo

Los grupos internacionales de trabajo sobre sarcopenia la definen como una pérdida progresiva y generalizada de masa y funcionalidad muscular asociada a la edad y que aumenta el riesgo de eventos adversos como caídas, fracturas, dependencia y mortalidad. (8, 9). Dicha pérdida de masa y funcionalidad muscular está íntimamente relacionada con dependencia física, la pluripatología y la mortalidad. Desde el punto de vista fisiopatológico la sarcopenia puede ser considerada como un fallo orgánico (entendiendo dicho órgano como la masa muscular esquelética) que puede producirse de manera crónica o aguda (10).

El grupo de trabajo europeo aporta distintas formas de categorizar la sarcopenia (8): primaria o secundaria (si hay una causa identificable); aguda o crónica (tiempo mayor o menor a 6 meses); y probable, definitiva o severa (baja fuerza muscular asociada o no a menor cantidad de masa muscular o bajo rendimiento físico).

En los últimos años, ha surgido otra categoría dentro de la sarcopenia llamada obesidad sarcopénica, la cual se define como una disminución de la

cantidad y calidad muscular en contexto de un exceso de tejido adiposo corporal. La obesidad está íntimamente relacionada con la sarcopenia ya que estimula la infiltración de tejido adiposo en los músculos, genera un estado proinflamatorio corporal y disminuye el ejercicio físico (8).

Se calcula que la prevalencia global de sarcopenia es aproximadamente de entre el 6% y 22% en los adultos mayores de 65 años (8). En concreto, a partir de los 40 años, los adultos sanos pierden en torno a un 8% de su masa muscular cada 10 años (9). Existen importantes diferencias en la prevalencia de sarcopenia según edad, raza, sexo y lugar de residencia de la persona (institucionalizados o en domicilio). Por ejemplo, el grupo de trabajo europeo para sarcopenia daba estos resultados de prevalencia de sarcopenia tras realizar un metaanálisis en el que evaluaron 18 publicaciones: entre 1-29% de prevalencia para personas mayores viviendo en domicilio, 14-33% para aquellos institucionalizados y un 10% para aquellos ingresados en hospitales (11).

El padecer sarcopenia no solo conlleva una pérdida de la funcionalidad muscular, sino también una serie de efectos secundarios como deterioro funcional, caídas, aumento de morbimortalidad y peor calidad de vida (12). Destacable la asociación entre sarcopenia y fragilidad, como propone Fried et al. (13) la sarcopenia tiene un papel crucial en el desarrollo de la fragilidad

conllevando está una menor adaptación a eventos estresantes externos lo que genera un aumento de la vulnerabilidad.

Factores de riesgo (10)

Todos aquellos estados asociados con la disminución de actividad muscular están asociados con la sarcopenia, además de aquellas patologías que conlleven un estado pro inflamatorio, enfermedades endocrinológicas o tumorales y déficits nutricionales (entre los que se encuentra el déficit de vitamina D). Dada la amplia variedad de escenarios asociados con la sarcopenia, Behnaz Abiri et al (10) proponen una clasificación de distintos factores de riesgo que se interrelacionan entre sí: factores individuales (relacionados con la genética del individuo), alteraciones hormonales e inflamatorias (incluida la afectación mitocondrial), hábitos de vida (sedentarismo, consumo de tóxicos) y patologías crónicas.

6.2.2. Histopatología (cambios en el músculo con la sarcopenia)

En los primeros estadios de la sarcopenia se produce una disminución de la masa muscular que conlleva una pérdida de funcionalidad del músculo. Asimismo, las fibras musculares se deterioran de forma progresiva mediante mecanismos como la fibrosis, el estrés oxidativo (generado por el acúmulo de radicales libres que se produce a lo largo de la vida) y la degene-

ración neuromuscular para finalmente ser reemplazadas por tejido graso y conectivo (14).

6.2.3. Vitamina D y rendimiento físico

Múltiples estudios han tratado de relacionar la asociación entre rendimiento físico y los niveles de vitamina D. En un metaanálisis donde se revisaron 30 estudios con 5615 participantes (15), se demostró una mejoría leve de la fuerza muscular global tras la administración de suplementación con vitamina D, con mejoría más marcada de dicha fuerza en pacientes con niveles bajos de vitamina D de base. El análisis por subgrupos mostró mayor beneficio en pacientes mayores e institucionalizados. Sin embargo, otro estudio en 2019 (16) objetivó que, a pesar de existir una asociación entre niveles bajos de $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ (<25 nmol/l) y menor fuerza de prensión ($p=0,0003$), la suplementación mensual con vitamina D no incrementa la fuerza muscular (medida mediante fuerza de prensión y test “timed-up and go”). Por lo tanto, se deduce que la relación entre fuerza muscular y rendimiento físico y los niveles de vitamina D no está clara.

6.2.4. Recomendaciones de tratamiento con vitamina D en sarcopenia

Las recomendaciones de guías de sarcopenia respecto al cribado poblacional, diagnóstico y tratamiento de la

misma son de distinto grado de evidencia. A nivel de tratamiento el ejercicio físico está incluido con un nivel moderado de evidencia y fuerte recomendación; en aquellos pacientes con sarcopenia se debe prescribir ejercicios de resistencia considerando estos como los ejercicios que conllevan una contracción muscular utilizando resistencias externas. Esta recomendación es la única que ha demostrado diferencias estadísticamente significativas en el tratamiento de la sarcopenia de manera aislada. Respecto a la suplementación proteica el nivel de evidencia es bajo, haciendo hincapié en la importancia de la correcta suplementación proteica considerándola como un complemento a las terapias no farmacológicas (actividad física).

Como ya se ha mencionado anteriormente, la vitamina D mediante su receptor VDR tiene numerosas funciones dentro del tejido muscular, relacionándose con disminución de la fuerza de presión, atrofia muscular y sarcopenia (9, 17). Calvani et al., tratan de dar una serie de recomendaciones sobre el tratamiento de la sarcopenia, incidiendo en la necesidad de pautar un tratamiento multicomponente en el que se deben medir los niveles de vitamina D y suplementarlos en el caso de que éstos sean bajos. En esta misma línea, el estudio PROVIDE llevado a cabo por Bauer et al. (18) encontró que la suplementación de vitamina D junto con leucina mejoraba la masa muscular y la funcio-

nalidad física de pacientes con sarcopenia. En concreto, en este estudio el grupo que recibía dicha suplementación mejoraba de manera estadísticamente significativa su masa muscular (mediante DXA) y la fuerza de extremidades inferiores (chair stand test), pero no la fuerza de prensión ni la velocidad de la marcha por lo que los autores concluyen que para conseguir el máximo beneficio a la suplementación de vitamina D esta debe ir acompañada de otras pautas de tratamiento como el ejercicio físico.

Por otro lado, en un metaanálisis llevado a cabo por Prokopidis et al. (19) y tras una revisión de numerosas publicaciones, concluyen que la vitamina D en monoterapia no mejora ni la fuerza de prensión, ni la velocidad de la marcha y tampoco aumenta la masa muscular, pudiendo empeorar el rendimiento físico medido por test SPPB (Short Physical Performance Battery). Por ello no recomiendan la suplementación en monoterapia de vitamina D aludiendo a los efectos deletéreos descritos en aquellos pacientes con altas dosis de vitamina D en su tratamiento, como la disminución de la densidad ósea, el aumento del riesgo de caídas y disminución de la fuerza de prensión, encontrándose estos efectos secundarios en aquellos pacientes con dosis de vitamina D diarias > 2000 UI (20). Además, las guías remarcan otros posibles efectos secundarios de la administración incorrecta de vitamina D como la nefrolitia-

sis, hipertensión arterial, alteraciones electrocardiográficas y efectos negativos sobre el sistema gastrointestinal, siendo estos efectos secundarios más comunes en aquellos pacientes con insuficiencia renal y/ tratamiento con diuréticos tiazídicos (17).

Finalmente podemos concluir que, a pesar de no existir una clara evidencia a favor de que la suplementación aislada mediante vitamina D en un paciente con sarcopenia sea capaz de cambiar el curso de la enfermedad, existe un consenso global respecto la determinación de niveles séricos de vitamina D en todos aquellos pacientes con diagnóstico de sarcopenia, especialmente en aquellos casos en los que se inicie un programa de tratamiento (actividad física), con el objetivo de identificar aquellos pacientes deficitarios que se puedan beneficiar de inicio de suplementación con vitamina D.

6.3. FRAGILIDAD Y VITAMINA D

6.3.1. Concepto, prevalencia y factores de riesgo.

La fragilidad se define como la pérdida de reserva biológica a través de múltiples sistemas, el fallo de mecanismos homeostáticos y la vulnerabilidad incrementada a descompensaciones del sistema fisiológico a raíz de un evento estresante. Esta condición es un proceso dinámico, con un estadio inicial definido como pre-fragilidad, en la que se pueden llevar a cabo intervenciones

para evitar el paso a situación de fragilidad definida (21). A nivel mundial la fragilidad tiene una incidencia del 13,6% y la pre-fragilidad un 30,9%. La fragilidad se asocia con un aumento de mortalidad, mayor tasa de hospitalización y gasto sanitario, además de pérdida de funcionalidad y calidad de vida.

La aproximación inicial al diagnóstico de fragilidad puede darse a través de la herramienta “Frail”, que define la fragilidad como una condición física que requiere la presencia de al menos 3 de los siguientes 5 criterios: pérdida de peso no intencionada, velocidad de la marcha lenta, debilidad muscular (medida a través de fuerza de prensión), baja actividad física y agotamiento (referido por el paciente). El estado de pre-fragilidad viene definido por la presencia de 1 o 2 de los criterios presentados previamente. La sarcopenia puede formar parte tanto de la definición de fragilidad como ser uno de sus factores de riesgo.

Respecto a los factores de riesgo, se ha asociado la con mayor riesgo de fragilidad: el estrés oxidativo, el envejecimiento musculoesquelético, la propia genética del individuo, un estado proinflamatorio, la insulinoresistencia, los hábitos de vida y el padecer enfermedades crónicas.

6.3.2. Recomendaciones de tratamiento con vitamina D en fragilidad

Múltiples estudios los últimos años han tratado de encontrar la relación

entre los niveles de vitamina D y la fragilidad. La mayoría de ellos muestran una correlación positiva entre estados de pre-fragilidad o fragilidad y niveles bajos de vitamina D, y, al contrario, muestran cómo niveles elevados de vitamina D se asocian con una menor incidencia y prevalencia de fragilidad. Por ejemplo, *Hirani et al.* observaron en su estudio una relación entre niveles de vitamina D por debajo de 50 nmol/l y síndromes como el bajo rendimiento físico, la discapacidad (21). *Tajjar et al.* utilizaron el fenotipo de Fried para buscar una asociación entre las personas frágiles y pre frágiles, niveles bajos de vitamina D y niveles elevados de paratohormona (PTH), encontrando una relación directamente proporcional entre aquellas personas con niveles más bajos de vitamina D (y altos de PTH) y su grado de fragilidad (22). Otra asociación interesante fue encontrada en un estudio realizado con un grupo de 4.500 mujeres mayores de 69 años en Estados Unidos en el cual se demostró que existía una asociación en U entre los niveles de vitamina D y riesgo de fragilidad, además de demostrar una relación entre los niveles bajos de vitamina D en mujeres mayores robustas y el aumento de incidencia de fragilidad en los 4-5 años siguientes al estudio, aunque en el caso de mujeres robustas con niveles altos de vitamina D estos no servían como factor protector para el desarrollo de fragilidad en el mismo periodo de tiempo (23). Uno de los últimos estudios realizados sobre el tema, *Vaes*

et al. (24) en una población de 756 adultos mayores de 65 años mostró que aquellos participantes con niveles séricos de $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ superiores a 75 nmol/l tenían una mayor puntuación en test de rendimiento físico (“Timed up and go”) y de velocidad de la marcha respecto aquellos con niveles séricos inferiores.

Varios estudios han trabajado los últimos años sobre la posibilidad de tratar y prevenir la fragilidad mediante la suplementación con vitamina D, siendo la población pre frágil la que más podría beneficiarse de esta suplementación, con el objetivo de disminuir la incidencia y prevalencia de sintomatología en fragilidad. Metaanálisis como el de *Bolzetta et al.* (23) concluyen que mientras que sí se ha demostrado una asociación entre niveles bajos de vitamina D y fragilidad, el hecho de suplementar dicha vitamina D no mejora la fragilidad padecida previamente ni previene la aparición de ésta en el futuro. *Artaza et al.* (25) explican que, si bien es cierto que la suplementación de la vitamina D puede no ser suficiente para generar cambios en el grado de fragilidad del individuo, el hecho de que exista una relación entre la vitamina D y la función muscular puede hacer que esta última si influya en la fragilidad de la persona (12). *Dent et al.* en la guía internacional para la identificación y el manejo de la sarcopenia y la fragilidad solo recomiendan el aporte de vitamina D en pacientes frágiles cuando estos presenten déficit de esta

hormona (26). Por último, en el ensayo clínico DO-HEALTH (27) se presentan resultados prometedores sobre la reducción del paso a situación de pre-fragilidad en adultos mayores sanos con la combinación de suplementación con vitamina D oral, ácidos grasos omega 3 y programas de ejercicio.

A pesar de los resultados obtenidos por estos estudios, la relación entre vitamina D y fragilidad sigue cuestionada. No está claro si el déficit de vitamina D puede ser una de las causas en el desarrollo de fragilidad y sarcopenia o si esta asociación puede ser explicada por otras causas como un sedentarismo de base o la presencia de otras comorbilidades. No obstante, es necesaria la determinación del déficit de vitamina D en la población mayor, y la corrección del mismo, evitando que este sea un factor negativo tanto en la salud ósea como muscular.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Julio Sepúlveda Saavedra, Adolfo Soto Domínguez. *Capítulo 7, Tejido muscular*. Texto Atlas de Histología. Biología celular y tisular, 2e.
2. Uchitomi R, Oyabu M and Kamei Y. *Vitamin D and Sarcopenia: Potential of Vitamin D Supplementation in Sarcopenia Prevention and Treatment*. *Nutrients* 2020, 12, 3189.
3. Gogulothu, R.; Nagar, D.; Gopalakrishnan, S.; Garlapati, V.R.; Kallamadi, P.R.; Ismail, A. *Disrupted expression of genes essential for skeletal muscle fibre integrity and energy metabolism in Vitamin D deficient rats*. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* 2020, 197, 105525.
4. Bollen SE, Bass JJ, Fujita S, Wilkinson D, Hewison M, Atherton PJ. *The Vitamin D/Vitamin D receptor (VDR) axis in muscle atrophy and Sarcopenia*. *Cellular Signalling* 2022, 96: 110355
5. F. Gimigliano, A. Moretti, A. de Sire, D. Calafiore, G. Iolascon, *The combination of vitamin D deficiency and overweight affects muscle mass and function in older post-menopausal women*, *Aging Clin. Exp. Res.* 30 (2018) 625–631, <https://doi.org/10.1007/s40520-018-0921-1>
6. Kamwa V and Hassan-Smith ZK. *The inter-relationship between marginal vitamin D deficiency and muscle*. *Wolters Kluwer Health*, 2019, 26, 6.
7. Dawson-Hughes B. *Vitamin D and muscle function*. *Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology* 2017, 173: 313-316
8. Cruz-Jentoft AJ, Bahat G, Bauer J, Boirie Y, Bruyère O, Cederholm T, et al. *Sarcopenia: Revised European consensus on definition and diagnosis*. Vol. 48, *Age and Ageing*. Oxford University Press; 2019. p. 16–31.
9. Dent E, Morley JE, Cruz-Jentoft AJ, Arai H, Kritchevsky SB, Guralnik J, et al. *International Clinical Practice Guidelines for Sarcopenia (ICFSR): Screening, Diagnosis and Management*. *Journal of Nutrition, Health and Aging*. 2018 Dec 1;22(10):1148–61.
10. Abiri B, Vafa M. *Vitamin D and Muscle Sarcopenia in Aging*. In: *Methods in*

- Molecular Biology*. Humana Press Inc.; 2020. p. 29–47.
11. Cruz-Jentoft AJ, Landi F, Schneider SM, Zúñiga C, Arai H, Boirie Y, et al. *Prevalence of and interventions for sarcopenia in ageing adults: A systematic review*. Report of the International Sarcopenia Initiative (EWGSOP and IWGS). *Age Ageing*. 2014 Nov 1;43(6):48–759
 12. Cruz-Jentoft AJ, Landi F, Topinková E, Michel JP. *Understanding sarcopenia as a geriatric syndrome*. Vol. 13, Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care. 2010. p. 1–7.
 13. Fried LP, Tangen CM, Walston J, Newman AB, Hirsch C, Gottdiener J, et al. *Frailty in Older Adults: Evidence for a Phenotype [Internet]*. Vol. 56, Journal of Gerontology: MEDICAL SCIENCES Copyright. 2001.
 14. Ryall JG, Schertzer JD, Lynch GS. *Cellular and molecular mechanisms underlying age-related skeletal muscle wasting and weakness*. Vol. 9, Biogerontology. 2008. p. 213–28.
 15. Beudart C, Buckinx F, Rabenda V, Gillain S, Cavalier E, Slomian J, 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*. Vol. 99, Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism. Endocrine Society; 2014. p. 4336–45.
 16. Ranathunga RMTK, Hill TR, Mathers JC, Francis RM, Prentice A, Schoenmakers I, et al. *No effect of monthly supplementation with 12000 IU, 24000 IU or 48000 IU vitamin D3 for one year on muscle function: The vitamin D in older people study*. *Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*. 2019 Jun 1; 190:256–62.
 17. Calvani R, Miccheli A, Landi F, Bossola M, Cesari M, Leeuwenburgh C, et al. *Current nutritional recommendations and novel dietary strategies to manage sarcopenia* HHS Public Access. Vol. 2, J Frailty Aging. 2013.
 18. Bauer JM, Verlaan S, Bautmans I, Brandt K, Donini LM, Maggio M, et al. *Effects of a Vitamin D and Leucine-Enriched Whey Protein Nutritional Supplement on Measures of Sarcopenia in Older Adults, the PROVIDE Study: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial*. *J Am Med Dir Assoc*. 2015 Sep 1; 16(9):740–7.
 19. Prokopidis K, Giannos P, Katsikas Triantafyllidis K, Kechagias KS, Mesinovic J, Witard OC, et al. *Effect of vitamin D monotherapy on indices of sarcopenia in community-dwelling older adults: a systematic review and meta-analysis*. Vol. 13, Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle. John Wiley and Sons Inc; 2022. p. 1642–52.
 20. Chevalley T, Brandi ML, Cashman KD, Cavalier E, Harvey NC, and Maggi S, et al. *Role of vitamin D supplementation in the management of musculoskeletal diseases: update from an European Society of Clinical and Economical Aspects of Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases (ESCEO) working group*. *Aging Clinical and Experimental Research*. Springer Science and Business Media Deutschland GmbH; 2022.

21. Tajar A, Lee DM, Pye SR, O'Connell MDL, Ravindrarajah R, Gielen E, et al. *The association of frailty with serum 25-hydroxyvitamin d and parathyroid hormone levels in older European men.* Age Ageing. 2013 May; 42(3):352–9.
22. Ensrud KE, Ewing SK, Fredman L, Hochberg MC, Cauley JA, Hillier TA, et al. *Circulating 25-hydroxyvitamin D levels and frailty status in older women.* Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism. 2010;95(12):5266–73.
23. Bolzetta F, Stubbs B, Noale M, Vaona A, Demurtas J, Celotto S, et al. *Low-dose vitamin D supplementation and incident frailty in older people: An eight year longitudinal study.* Exp Gerontol. 2018 Jan 1;101:1–6.
24. Vaes AMM, Brouwer-Brolsma EM, Toussaint N, de Regt M, Tieland M, van Loon LJC, et al. *The association between 25-hydroxyvitamin D concentration, physical performance and frailty status in older adults.* Eur J Nutr. 2019 Apr 1;58(3):1173–81.
25. Artaza-Artabe I, Sáez-López P, Sánchez-Hernández, N Fernández-Gutiérrez N, Malafarina V. *The relationship between nutrition and frailty: Effects of protein intake, nutritional supplementation, vitamin D and exercise on muscle metabolism in the elderly.* A systematic review. Vol. 93, Maturitas. Elsevier Ireland Ltd; 2016. p. 89–99.
26. Dent E, Morley JE, Cruz-Jentoft AJ, Woodhouse L, Rodríguez-Mañas L, Fried LP, et al. *Physical Frailty: ICFSR International Clinical Practice Guidelines for Identification and Management.* Journal of Nutrition, Health and Aging. 2019 Nov 1; 23(9):771–87.
27. Gagesch M, Wiecezorek M, Vellas B, Kressig RW, Rizzoli R, Kanis J et al. *Effects of Vitamin D, Omega-3 Fatty Acids and a Home Exercise Program on Prevention of Pre-Frailty in Older Adults: The DO-HEALTH Randomized Clinical Trial.* J Frailty Aging. 2023;12(1):71-77.

7. Vitamina D en Diabetes y Salud Cardiovascular

Carmen Elías de Molins Peña

Geriatra. Servicio Geriátría. Hospital San José. Teruel

M^a Caridad Arenas Martínez

F.E.A. Geriátría. Servicio Geriátría. Hospital Puerta de Hierro. Majadahonda. Madrid

Francesc Formiga Pérez

Unidad de Geriátría. Servicio de Medicina Interna. Universidad de Barcelona. Hospital Universitari de Bellvitge. L'hospitalet de Llobregat. Barcelona

Juan Manuel Pérez-Castejón Garrote

Doctor en Medicina. Especialista en Geriátría. Jefe de Estudios de la Unidad Docente de BSA (Badalona Servicios Asistenciales). Badalona. Barcelona

7.1. VITAMINA D Y DIABETES

7.1.1. Introducción

La vitamina D además de implicarse en su actividad esquelética, desempeña un papel clave en la regulación de la homeostasis corporal, incluida la función cardiovascular (1).

La diabetes tipo 2 (DM2) se ha convertido en un importante problema de salud a nivel mundial con una incidencia y prevalencia crecientes, sobre todo en la población adulta.

Teniendo en cuenta el gran aumento de la población anciana, podemos entender fácilmente el impacto de esta enfermedad crónica y sus complicaciones (2).

Un enfoque reciente ha sido la suplementación con vitamina D como parte de los esfuerzos para descubrir formas novedosas de prevenir y tratar la diabetes.

Los pacientes con DM2 y las personas con alto riesgo de desarrollarla, es de casi común consenso que necesitan una cantidad adecuada de vitamina D, por lo que se recomienda, una vez más, pruebas periódicas de diagnóstico sobre todo en población vulnerable, para identificar su déficit, realizar una suplementación y control de ésta (3).

El déficit de vitamina D juega un papel importante en la resistencia a la insulina y por ello, puede tener una gran im-

portancia en la patogenia de los factores de riesgo cardiovasculares. La resistencia a la insulina es una condición potencialmente reversible, con actividad física y medidas higienico-dietéticas, además, estas estrategias se relacionan con un aumento de los niveles de vitamina D, por lo que mejorar su condición es un paso para mejorar también las estrategias basadas en la suplementación con vitamina D en la prevención cardiovascular (4,5).

En pacientes DM2 con déficit de vitamina D, la corrección a niveles suficientes, ha llevado a una mejora glucometabólica, reflejada además en la reducción de la posología de algunos hipoglucemiantes orales y algunos tipos de insulina (6). Se ha propuesto la presencia de un efecto umbral, que sugiere que los efectos beneficiosos de la suplementación pueden estar presentes solo cuando la concentración de vitamina D está por debajo de un umbral específico, en muchos de ellos en valores de déficit y no de insuficiencia.

La diabetes como factor de riesgo cardiovascular, esta implicada en las principales consecuencias más importantes de esta, como son la enfermedad cerebro vascular (ECV) y la cardiopatía isquémica (CI). Concentraciones séricas más altas de vitamina D se asocian significativamente con menor riesgo de ECV total y CI entre pacientes con DM2, independientemente de la susceptibilidad genética. Estas reducciones de riesgo tendieron a es-

tancarse en niveles séricos de 25(OH) D de alrededor de 50 nmol/L (20 ng/ml) (7). Además, los niveles de vitamina D se ven afectados en la progresión de la enfermedad y no solo en el diagnóstico de la diabetes (8).

7.1.2. Fisiopatología: Mecanismos moleculares

Se ha observado que el déficit de vitamina D puede alterar la síntesis y secreción de insulina en modelos animales y en humanos, así como participar en los mecanismos que favorecen su resistencia; por lo que se ha implicado a la vitamina D en la patogenia de la DM2 y en otros trastornos del metabolismo hidrocarbonado (9).

El receptor de vitamina D (VDR) se expresa en múltiples células del cuerpo, involucrados en muchos procesos celulares, incluidas las células β pancreáticas, los adipocitos, los hepatocitos y los miocitos. También controla la concentración de glucosa en sangre regulando la secreción de insulina y la sensibilidad a esta. Además, se ha descubierto que actúa en el tejido adiposo con la secreción de adipocitocinas involucradas en la inflamación, una característica típica de la resistencia a la insulina, la obesidad y la DM2 (10,11).

La vitamina D ejerce su acción mediante un efecto directo, a través de la expresión de VDR, de la enzima *CYP1 α* y de la proteína fijadora de la vitamina D (DBP) en las células β pancreáticas e indirecto por su papel en la

regulación de la homeostasis del calcio, y el estrés oxidativo, no solo en las células pancreáticas, sino también en los tejidos sensibles a la insulina. Además, presenta una acción genómica en la señalización de la insulina, y previene alteraciones epigenéticas asociadas (12).

Entre los mecanismos implicados en la interacción entre la vitamina D y la resistencia a la insulina destacar (13,14):

1. Receptores de señalización de la insulina

El aumento de la sensibilidad a la insulina mediado por la vitamina D se produce a través de la unión del calcitriol a la VDR, esto produce la activación de un factor de transcripción encargado en la movilización y metabolismo de los ácidos grasos en el músculo y tejido adiposo, así como en la disminución de la resistencia a la insulina en receptores del músculo esquelético (13).

2. Regulación de la homeostasis de Ca^{2+}

La secreción de insulina por las células β del páncreas responde a la concentración de glucosa en sangre. Las moléculas de glucosa fluyen a las células β pancreáticas a través del transportador de glucosa 2 (GLUT-2). Luego, la glucosa se descompone en numerosas vías metabólicas, que en última instancia se acompaña de la producción de ATP, lo que resulta en la des-

polarización de la membrana de células β para producir los pulsos de Ca^{2+} cruciales para la secreción de insulina. Así uno de los mecanismos moleculares implicados en la secreción de insulina por las células β pancreáticas es la regulación de la concentración intracelular de Ca^{2+} . En este proceso participan dos vías de señalización, la vitamina D reduce la expresión de dichos canales, lo que produce una disminución de la concentración intracelular de Ca^{2+} ; y a su vez, presenta una acción rápida y no genómica responsable del aumento de sus niveles citoplasmáticos. Esta regulación intracelular donde se encuentra implicada la vitamina D también esta mediada por la calbindina y otras proteínas de unión citosólica a Ca^{2+} involucrada en la estimulación de la secreción de insulina en las células β pancreáticas (13).

Además de a nivel pancreático, la concentración intracelular de Ca^{2+} en los tejidos sensibles a la insulina, como el tejido adiposo y el músculo esquelético, está regulada por varios mecanismos. El primer mecanismo implica la acción de la PTH que aumenta la concentración intracelular de Ca^{2+} en estos tejidos, así como reducir el transporte de glucosa inducido por la insulina. Existe evidencia de que el déficit de vitamina D está asociado con el aumento de los niveles de PTH (13).

Además también se ha observado que la vitamina D podría actuar indirectamente a través del sistema renina-angiotensina-aldosterona (RAAS),

sistema que inhibe la acción de la insulina en los tejidos periféricos y regula la concentración celular de Ca^{2+} en las células musculo esqueléticas (14).

3. Propiedades antioxidantes indirectas

Es importante destacar la importancia como factor desencadenante de la resistencia a la insulina la adiposidad, especialmente visceral, que se acompaña de hiperglucemia crónica, estrés oxidativo y un estado de inflamación crónica de bajo grado. Además, un equilibrio en el estado redox fisiológico es crucial para la función normal de las células β , la homeostasis de la glucosa y la sensibilidad a la insulina. Un desequilibrio entre la producción de especies reactivas de oxígeno (ROS) y la eficacia del sistema de defensa antioxidante, produce el estrés oxidativo (13).

Se ha demostrado que la vitamina D disminuye la producción de ROS en los adipocitos a través de la regulación de la expresión de antioxidantes celulares como la glucosa-6-fosfato deshidrogenasa (G6PD), disminuye la expresión de la NADPH oxidasa, que es responsable de la producción de ROS y puede controlar la expresión de numerosos antioxidantes. Además, la vitamina D elevó la producción de glutatión (GSH), un importante tampón redox (13).

4. Expresión de genes epigenéticos

La metilación del ADN aumentaba en individuos obesos, siendo uno de los

factores de riesgo en el desarrollo de la resistencia a la insulina. Se observó que la vitamina D mantiene la expresión de los genes de las ADN demetilinasas como resultado de su mecanismo de acción epigenómico (13).

7.1.3. Déficit vitamina D y diabetes en el mundo real

Los datos de una completa y reciente revisión sobre déficit de vitamina D en ancianos con DM2, que incluye 34 estudios (12 estudios retrospectivos, 2 cohortes prospectivas, 3 metaanálisis, 7 estudios transversales, 9 ensayos clínicos aleatorizados y 1 estudio observacional), concluyen que hay pruebas suficientes para apoyar la correlación entre el déficit de vitamina D y DM2 en los ancianos (15).

El déficit de vitamina D está relacionado con la presencia de retinopatía grave, la neuropatía periférica diabética y el mal rendimiento cognitivo y existe consenso sobre el efecto beneficioso de la vitamina D en la enfermedad arterial periférica, la prevención de la ulceración del pie y la cicatrización de heridas (15).

Rafiq S, et al, en un metaanálisis reciente, donde se incluyeron cuarenta estudios observacionales tanto de pacientes con DM2 como sujetos sanos, mostraron una relación inversa de la resistencia a la insulina con los niveles de vitamina D tanto en población no diabética ($r = 0.95$; $CI = 0.188$ - to -0.234 ; $p = 0.000$) y diabética ($r =$

0.95 ; $CI = 0.392$ - to -0.107 , $p = 0.001$) (16).

Otro metaanálisis encontró una relación inversamente significativa del estado de la vitamina D con el nivel glucémico tanto en sujetos diabéticos ($r = -0.223$, IC del 95% = -0.184 a -0.61 , $p = 0.000$) como no diabéticos ($r = -0.073$, IC del 95% = -0.052 a -0.093 , $p = 0.000$), concluyendo que la hipovitaminosis D está asociada con un mayor riesgo de hiperglucemia tanto en sujetos diabéticos como no diabéticos (17).

Hu Z y cols evaluaron en un metaanálisis 21 estudios prospectivos hallando que por cada aumento de 25(OH)D de 4 ng/ml, el riesgo de diabetes disminuía un 4%, siendo el riesgo de desarrollar DM2 significativamente menor cuando los niveles de 25(OH)D superaban 20 ng/ml (18).

También se demostró en otro metaanálisis (20 estudios), el efecto positivo de la suplementación con vitamina D reduciendo la resistencia a la insulina de manera efectiva. Este efecto fue especialmente potente cuando la vitamina D se administró en grandes dosis y durante un corto período de tiempo, y para pacientes que no eran obesos (19).

Cuando se evaluó la suplementación con vitamina D en población general, Mirhosseini N, et al muestran en un metaanálisis (24 ensayos clínicos), como la suplementación con vitamina D podría ejercer un efecto positivo so-

bre el control glucémico de pacientes con DM2. Así la suplementación con dosis media de colecalciferol de 4.250 UI/día mejoró el control glucémico de forma estadísticamente significativa en valores de hemoglobina glicada, glucemia basal y en la resistencia a la insulina en sujetos con obesidad (20).

Un estudio muy reciente, evalúa los efectos de la suplementación con vitamina D a largo plazo en los perfiles metabólicos (ensayo controlado aleatorizado con 270 pacientes con DM2, con niveles de vitamina D <60 ng/ml.). Los participantes del grupo de vitamina D recibieron vitamina D3 oral (800 UI/día) durante 30 meses. La 25(OH)D sérica y las variables metabólicas se midieron al inicio y después de 6, 12, 18 y 30 meses de intervención. Como resultados, la suplementación a largo plazo con vitamina D redujo significativamente los niveles de insulina en ayunas en los pacientes independientemente de la edad (21).

En un estudio en pacientes diabéticos en tratamiento con metformina se valoró el efecto del tratamiento con vitamina D (a los participantes con niveles séricos de 25(OH)D \leq 50 nmol/L (20ng/ml) se les administró 50.000 UI de vitamina D semanalmente durante los primeros 3 meses y posterior 14.000 UI, y a los niveles de 25 (OH)D > 50 nmol/L (20ng/ml) 14.000 UI semanales) vs placebo como resultados obtuvieron que las dosis diarias orales de vitamina D mejoraron los niveles de HbA1c durante el período de 3 y 6 meses (22).

Los efectos de la suplementación con vitamina D se han reportado en un estudio que muestra que podría regular la producción de glutation (GSH), reduciendo así los niveles séricos de parámetros inflamatorios como MCP-1 e IL-8, aliviando el estrés oxidativo y la inflamación (23).

En los ensayos clínicos, de pacientes DM2 en tratamiento con vitamina D vs placebo, se han confirmado resultados positivos después de 3 meses de tratamiento en los valores de hemoglobina glicosilada ($p < 0,05$) a favor del grupo en tratamiento con vitamina D (24).

No obstante, no todos los estudios han sido positivos. Así el ensayo controlado aleatorizado DAYLIGHT, (534 pacientes con niveles de vitamina D sérica <25 ng/ml), donde la suplementación de distintas dosis de vitamina D (dosis bajas 400 UI/d o dosis altas 4000 UI/d) durante 6 meses, no mejoró los biomarcadores de la glucemia, la inflamación, la activación neurohormonal o los lípidos (25).

Otro estudio tampoco encontró en aquellos pacientes con factores de riesgo para desarrollar DM2, menor riesgo si recibían suplementación con vitamina D; decir que la muestra solo recogía parámetros de insuficiencia y no de déficit de vitamina D (26).

Cuando se investigan los efectos a largo plazo de la vitamina D (2000 UI/ día) frente a placebo, en biomarcadores cardiacos y parámetros inflamatorios

en población general con DM2, un reciente ensayo clínico no encontró mejoría tras 5 años de tratamiento (27).

En definitiva, en las personas con niveles óptimos de vitamina D, la administración de esta no supondrá beneficios, dicha afirmación no contradice que el déficit de vitamina D deba prevenirse y corregirse ya que si está demostrado su relación con todo lo anterior nombrado en la mejoría del perfil de riesgo cardiovascular en la diabetes, así como la propia enfermedad (28,29).

7.1.4. Complicaciones micro y macro vasculares de la diabetes

Existen muchos estudios que evalúan los efectos macrovasculares y microvasculares de la diabetes, y apoyan esta relación con el déficit de vitamina D (30).

¿Cuáles son los mecanismos celulares detrás de los efectos de la vitamina D en la función endotelial vascular?

Los pacientes con DM2 tienen mayor riesgo de macroangiopatía que los no diabéticos, pero, se ha demostrado que el calcitriol, la forma activa de vitamina D, mejora las respuestas angiogénicas, como la reparación endotelial promoviendo la diferenciación de los monocitos en células angiogénicas mieloides; la vitamina D también puede mejorar la función endotelial vascular a través de la regulación de la proliferación de células musculares

vasculares y a través de su capacidad anti-inflamatoria crónica. Hay autores que consideran que el nivel sérico de 25(OH)D es un marcador potencialmente útil de la disfunción del endotelio vascular en pacientes con DM2 mal controlados (31).

7.1.4.1. Neuropatía diabética

La neuropatía es una de las complicaciones más importantes de la DM2. Varios estudios sugieren que el déficit de vitamina D puede desempeñar un papel importante en el desarrollo de la neuropatía periférica, úlceras del pie diabético y neuropatía autonómica cardiovascular en pacientes con DM2. La suplementación con vitamina D, cuando hay déficit, podría servir como una terapia adyuvante, eficaz para el dolor neuropático, mejorando su clínica, y pudiendo retrasar la progresión del daño neural a través de la mejoría en la microcirculación cutánea y marcadores inflamatorios (32-34).

La neuropatía diabética puede asociarse a un mayor riesgo de isquemia miocárdica silenciosa (SMI). Un estudio evaluó la correlación entre SMI y los niveles séricos de vitamina D en pacientes con DM2 y si estos pacientes con SMI tenían peor tasa de supervivencia que aquellos que debutaban con síntomas. Los niveles de 25(OH)D (nmol/L) fueron más bajos en el grupo SMI ($34,9 \pm 5,8$) en comparación con los del MI sintomático ($49,6 \pm 6,1$; $p = 0,01$), sin MI ($53,1 \pm$

6,2; $p = 0,001$), y grupos control ($62,1 \pm 6,7$; $p = 0,0001$). Los niveles de 25(OH)D predijeron SMI en pacientes diabéticos, con una razón de probabilidad invertida de 1,11 ($p = 0,01$). La supervivencia del grupo con IM sintomático fue superior a la del grupo con SMI (tasa de supervivencia a los 6 años: 83 vs. 69%; $p = 0,01$). Los pacientes diabéticos con SMI tenían mayor riesgo de mortalidad y niveles de 25(OH)D más bajos que el grupo sintomático (35).

7.1.4.2. Pie diabético

Una revisión que incluyó 7 estudios en los que participaron 1115 pacientes, cuyo objetivo era evaluar la asociación entre el déficit de vitamina D y la úlcera de pie diabético (DFU) en pacientes con diabetes, concluyó que el déficit de vitamina D se asocia significativamente con un mayor riesgo de DFU (OR 3,22, IC del 95 % 2,42-4,28; $P = 0,64$, I² = 0 %) (36). Todavía no hay estudios relevantes acerca de la suplementación con vitamina D y su evolución.

7.1.4.3. Nefropatía diabética

Los niveles de vitamina D son significativamente más bajos en los pacientes con nefropatía diabética (ND) en comparación con los pacientes diabéticos sin ND y los pacientes con enfermedad renal crónica (ERC) sin ND, por lo que parece haber una estrecha asociación. La pregunta es, si el

déficit de vitamina D es causa o consecuencia, ya que los pacientes con ERC producen menos 1,25(OH)2D3 debido a la alteración de la actividad de la 1 α -hidroxilasa (37). Los pacientes con DM2 y ERC tienen 1,7 veces más probabilidades de presentar déficit de vitamina D en comparación con los diabéticos sin ERC (38). Además, en pacientes con DM2, el déficit de vitamina D aumenta el riesgo de desarrollar ND posiblemente debido a los efectos celulares directos, que conducen a la pérdida de podocitos y a la glomerulosclerosis (37).

Se ha reportado una correlación negativa entre la concentración de vitamina D y relación albumina/creatinina urinaria (39), así como la presencia de macro y microalbuminuria (40) y una correlación positiva entre sus niveles y mejores valores en el filtrado renal.

Los pacientes DM2 tratados con bloqueadores del sistema de la renina-angiotensina y con una concentración de 25(OH)D3 (<15 ng/mL) tienen una disminución más rápida en la tasa de filtrado glomerular en comparación con los pacientes con un nivel de 25(OH)D3 de >15 ng/mL (41). Otro estudio ha demostrado una disminución significativa en la concentración de 1,25(OH)2D3 en pacientes con una disminución de eGFR de 60 mL/min/1.73 m² a <15 mL/min/1.73 m² ($p < 0,05$) (42).

Se ha visto una recuperación de la función renal después de la terapia

con vitamina D (39). Así un estudio doble ciego aleatorizado con placebo, cuyo objetivo fue estudiar los efectos de la terapia con vitamina D en las funciones renales de los pacientes con ND, observó que el grupo tratamiento a los 6 meses presentó una reducción de los niveles de albúmina de orina, creatinina sérica y renina de forma significativa (43).

No obstante la realidad es que a pesar de que la vitamina D esté implicada en el mecanismo del desarrollo de ND, su papel sigue siendo incierto. Varios estudios intervencionistas han publicado resultados controvertidos con respecto a este efecto de renoprotector. Hay algunas hipótesis sobre los mecanismos moleculares subyacentes (inflamación, estrés oxidativo y acumulación de ECM) en la fisiopatología de la ND, pero la evidencia sigue siendo limitada (44-46).

7.1.4.4. Retinopatía diabética

Con respecto a la función de la vitamina D en la vista, su relación se apoya en la identificación de los VDR en varias estructuras del globo ocular, como las células epiteliales y endoteliales de la córnea, el cuerpo ciliar y las células de la retina. Una de las patologías oftalmológicas en las que la vitamina D juega un papel importante es la retinopatía diabética, tanto a través de sus efectos en el sistema inmunitario (reducción de las citocinas proinflamatorias IL-1, IL-6, IL-12, TNF alfa

y estimulación de las citocinas antiinflamatorias (IL-10), como su papel en la angiogénesis; además la vitamina D muestra un papel protector en el desarrollo y la progresión de la retinopatía diabética (RD) al reducir el azúcar en la sangre, la hipertensión y la aterosclerosis (47).

Estos datos han sido confirmados por varios metaanálisis (48-50). Así en uno de ellos realizado en más de 17.000 sujetos de quince estudios observacionales mostró que los pacientes con DM2 con déficit de vitamina D tenían un mayor riesgo de RD (OR = 2,03, IC del 95 %: 1,07, 3,86); además, los pacientes con RD mostraron una disminución en los niveles de VD 1.7 ng/mL (IC 95%: -2.72, -0.66) (50). Otro realizado en más de 10.000 participantes de catorce estudios observacionales, mostró una asociación significativa entre la RD y la deficiencia de VD (OR = 1,27, IC del 95%: 1,17, 1,37; $P = 0,001$); además, los pacientes con RD mostraron una disminución en VD de 1,32 ng/mL (IC del 95%: -2.50, -0.15) (49). Más recientemente, un subanálisis del Estudio de Rotterdam, un estudio prospectivo de cohortes en más de 5500 pacientes, mostró que los pacientes con hipovitaminosis D tenían un mayor riesgo de RD independientemente de la presencia de factores de riesgo cardiovascular (50).

Aunque exista esta asociación de déficit de vitamina D con la RD, su gravedad y progresión; los efectos de

la suplementación con vitamina D en su progresión son aún en gran medida desconocidos (51,52).

7.1.5. Otras comorbilidades asociadas

7.1.5.1. Osteoporosis

La fragilidad ósea debe reconocerse como una nueva complicación de la DM2, especialmente en pacientes de edad avanzada, debido a varios factores agravantes adicionales como la osteoporosis, el déficit de vitamina D y la presencia de muchas comorbilidades (53).

La patogénesis y los factores de riesgo de la osteoporosis en la diabetes son, entre otros: la obesidad, el aumento de la resistencia a la insulina, las alteraciones de la glucemia en sangre, productos finales de glicación, la disfunción muscular, las complicaciones macro y microvasculares y los medicamentos.

La diabetes afecta principalmente a la calidad ósea, incluidas las propiedades óseas y el aumento de la porosidad cortical, que no son medibles con la DMO-DXA, por lo que la medición de la densidad ósea por DXA subestima el riesgo de fractura en pacientes diabéticos y existe una asociación a una DMO normal o aumentada, pese a su baja calidad a nivel estructural (54). Un estudio reciente, relacionó la enfermedad microvascular diabética con una mayor fragilidad ósea.

Los pacientes diagnosticados de dicha enfermedad, presentaron un TBS significativamente menor (55).

7.1.5.2. Depresión

La diabetes se asocia con una serie de consecuencias para la salud mental, incluido el aumento del riesgo de depresión y ansiedad, así como la disminución de la calidad de vida; y el déficit de vitamina D se considera uno de los factores que influyen en estos resultados en pacientes diabéticos (56).

Esta asociación entre DM2 y depresión parece ser bidireccional. Así se ha reportado que la depresión incrementa entre 1,6-2,5 veces el riesgo de diabetes y la diabetes incrementa en 1,2 veces el riesgo de depresión (57).

Los resultados de la mayoría de los estudios confirmaron la influencia positiva de la suplementación con vitamina D en la salud mental de las personas diabéticas con déficit de ésta (57).

Otros metaanálisis de Vellekkatt y Menon (58), Shaffer et al. (59) y Spedding (60) sugirieron que la suplementación con vitamina D puede ser beneficiosa para reducir los síntomas de la depresión. Además, el metaanálisis de Cheng et al. (61) apoyó el efecto positivo de la suplementación con vitamina D en el alivio de las emociones negativas, mientras que una revisión sistemática de Hoffmann et al. (62) reveló su papel en la mejora de la calidad de

vida de los pacientes diabéticos con déficit de vitamina D.

7.1.5.3. Deterioro cognitivo

Hay investigaciones recientes que sugieren el papel potencial de la vitamina D en la cognición y en particular en la enfermedad de Alzheimer (63). Un estudio informó que en personas que tenían déficit de vitamina D, el riesgo de demencia por todas las causas y Alzheimer (EA) se duplicó (64).

La hiperglucemia crónica, la microangiopatía como consecuencia de la hiperglucemia crónica, la hipoglucemia y la resistencia a la insulina son mecanismos potencialmente implicados en la relación entre diabetes y deterioro cognitivo (65). La EA podría estar condicionada, entre otros mecanismos sumatorios, por una resistencia cerebral a la insulina que podría conocerse como la diabetes tipo 3 (65).

Sin embargo, la relación glucemia-cognición es controvertida. Mientras que parece ser lineal en sujetos no diabéticos, a más glucemia mayor riesgo de deterioro cognitivo, esta relación es en «J» en los sujetos con diabetes, ello puede explicarse por el papel que la hipoglucemia parece jugar en la aparición del deterioro cognitivo (65).

El déficit de vitamina D afecta negativamente a sus receptores neuronales, tanto a la señalización del factor de crecimiento como a la actividad neuronal (66). Por lo tanto, proporcionar

suplementos de vitamina D para mejorar la cognición en personas con DM2 y déficit de vitamina D, que están en mayor riesgo de deterioro cognitivo merece su investigación.

7.2. VITAMINA D Y SÍNDROME METABÓLICO (SM)

El síndrome metabólico (SM) se caracteriza por la combinación de obesidad central (intraabdominal), hipertensión, hiperglucemia, niveles séricos elevados de triglicéridos (TG) y colesterol, niveles reducidos de lipoproteínas de alta densidad (HDL) y resistencia a la insulina (67).

El déficit de vitamina D parece estar asociado con los diferentes componentes que definen el SM. Del mismo modo, la suplementación con vitamina D puede ser una estrategia adecuada en su tratamiento (68).

Lee et al. describieron un mayor riesgo de SM en hombres y mujeres mayores de 65 años con niveles bajos de vitamina D. Después de ajustar por edad, área de residencia y hábitos (ejercicio, tabaco y alcohol), el grupo del cuartil más bajo de vitamina D se asoció con un mayor riesgo de SM [OR 2,25, IC del 95% 1,48–3,43 en hombres y OR 1,65, IC del 95% 1,27–2,16 en mujeres) en comparación con el grupo del cuartil más alto (69).

En un estudio de 2493 personas mayores entre 65 a 112 años en China, realizado para medir la asociación en-

tre vitamina D y SM, cerca del 36% de las personas mayores tenían niveles insuficientes de vitamina D y un 41% déficit de vitamina D. Niveles adecuados de vitamina D se asociaron con una baja prevalencia de SM frente a niveles deficientes (OR: 0,63, IC del 95%: 0,45, 0,88) y niveles insuficientes frente a niveles deficientes (OR: 0,70, IC 95%: 0,52, 0,92). Cada aumento de 10 ng/ml de vitamina D sérica se asoció significativamente con una disminución de la prevalencia de SM (OR: 0.55, 95% CI: 0.43-0.71) en pacientes con obesidad. En el análisis individual las OR de los niveles adecuados de vitamina D frente a los deficientes fueron de 0.46 (95% CI: 0.30-0.71) para niveles elevados de triglicéridos y 0,64 (IC del 95%: 0.42-0.097) para el HDL (70).

Otro estudio investigó la relación entre los parámetros metabólicos y los niveles bajos de vitamina D (definida por <50 ng/ml) en adultos mayores. En este grupo, el sexo femenino, la hipertensión, la mayor circunferencia de la cintura y los niveles más altos de hemoglobina glicada, HDL-C y TG se asociaron significativamente con un mayor número de parámetros del síndrome metabólico. La concentración sérica de 25(OH)D se asoció inversamente con el síndrome metabólico y la resistencia a la insulina (71).

La suplementación con vitamina D ejerce un efecto beneficioso en el tratamiento de enfermedades relacionadas con SM. Este efecto podría basarse en el mecanismo de acción de

la vitamina D en diferentes parámetros fisiológicos, incluida su acción en la rigidez arterial; la disminución de la actividad del sistema renina-angiotensina-aldosterona, los niveles de PTH, las citocinas inflamatorias; el aumento de la actividad de la lipoproteína lipasa; y la mejora en el metabolismo de los fosfolípidos y la oxidación mitocondrial (72).

Una revisión sistemática (14 estudios) confirmó una asociación significativa entre la Vitamina D, SM y sus componentes. El nivel de vitamina D estaba significativamente asociado con: obesidad e IMC, dislipidemia, presión arterial y resistencia a la insulina. La suplementación con vitamina D se relaciona con efectos significativos positivos sobre la presión arterial, la obesidad abdominal y el metabolismo de la insulina y la glucosa (73).

7.3. VITAMINA D Y DISLIPEMIA

Varias posibles razones pueden explicar el papel de la vitamina D en la modificación de los perfiles lipídicos. La vitamina D podría aumentar la actividad de la lipoproteína lipasa y el ARNm en los adipocitos y reducir los niveles séricos de TG. Además, disminuye la absorción de ácidos grasos a través de la mejora de la absorción de calcio y la formación de complejos insolubles de calcio-ácidos grasos en el intestino, lo que lleva a una disminución de la concentración de colesterol (74). En pacientes con niveles deficientes de vitamina D, estos se han correlacionado

con perfiles de lípidos séricos desfavorables en estudios observacionales e intervencionistas (75). Así en un estudio con pacientes con déficit de vitamina D en mayores de 70 años, se observó una correlación inversa estadísticamente significativa del nivel de vitamina D con el colesterol total ($p = 0,0057$), el LDL -C ($p = 0,00037$) y los TG ($p = 0,00017$) (74).

De manera similar en un trabajo realizado en EEUU con más de 20.000 participantes, el déficit de vitamina D se asoció con un HDL-C sérico significativamente más bajo ($-5,1\%$) y un colesterol total más alto ($+9,4\%$), no HDL-C ($+15,4\%$), LDL-C ($+13,5\%$), colesterol de lipoproteínas de densidad intermedia ($+23,7\%$), colesterol de lipoproteínas de muy baja densidad ($+19,0\%$), colesterol de lipoproteínas remanente ($+18,4\%$) y TG ($+26,4\%$) en comparación con el grupo con niveles suficientes de vitamina D (76).

Disponemos de información de metaanálisis que evalúan los niveles de vitamina D, su suplementación con la correlación en el perfil lipídico. En uno de ellos (81 artículos) se describe una mejora con la suplementación con vitamina D en los valores de TG, TC y LDL-C además de un aumento de los niveles de HDL. Además, el efecto de mejora de la vitamina D se notó con menos de seis meses de intervención y en pacientes con niveles basales de vitamina D séricos < 50 nmol/l (20 ng/ml) (77).

También se confirman resultados positivos en otro metanálisis (7 ensayos clínicos) en la suplementación de vitamina D y calcio en pacientes con déficit vitamina D y sobrepeso y obesos, se relacionó en menos de 8 semanas con una reducción de TG, TC y LDL-C y un aumento en los niveles de HDL-C (78).

Una revisión sistemática (12 estudios) relacionó la suplementación con vitamina D y FRCV en población avanzada con déficit de vitamina D. Los resultados del metanálisis indicaron una reducción significativa en el colesterol total (DME: $-0,14$ mg/dl; IC del 95 %: $-0,25, -0,02$) y TG (DME: $-0,45$ mg/dl; IC del 95 %: $-0,86, -0,04$) con vitamina D en comparación con placebo. Los análisis de subgrupos informaron que la reducción de TG en pacientes con diabetes y déficit de vitamina D fue significativa (79). A la vista de estos resultados la suplementación con vitamina D parece tener un efecto beneficioso en la reducción de los niveles séricos de colesterol total, colesterol LDL y triglicéridos, por lo que puede ser útil en pacientes con hipercolesterolemia e insuficiencia de vitamina D que tienen un alto riesgo de enfermedades cardiovasculares (80). Se ha relacionado también con un aumento en los niveles de HDL en sangre (81).

7.4. VITAMINA D E HIPERTENSIÓN ARTERIAL.

Se estima que la prevalencia de deficiencia de vitamina D es aproximada-

mente entre un 30-50% de la población general (82).

En cuanto a la probable fisiopatología que subyace a la relación entre hipertensión y vitamina D, se objetivó en estudios animales que los ratones sin receptores de vitamina D tienen un aumento de la expresión de renina y angiotensina II plasmática (83). Además, existen estudios en modelos animales donde se objetiva mejoría de la presión arterial sistólica, diástolica, disminución de la actividad renina-angiotensina plasmática y excreción urinaria de sodio tras 6 semanas de suplementación de vitamina D (84).

En un ensayo clínico aleatorizado de 5108 pacientes adultos con suplementación mensual de 100.000 no se objetivó prevención de enfermedad cardiovascular frente a placebo (85).

Otro estudio que se centró en mujeres de más de 69 años mostró el beneficio de la suplementación de 8 semanas de vitamina D₃ (800 UI) y Calcio (1200 mg) en la disminución de 5 mmHg o más de presión sistólica en 60 sujetos (81%, $P= 0.04$) (86). Si bien es cierto que otros ensayos clínicos posteriores con mayor tamaño muestral como el ensayo Daylight obtienen como resultados que la suplementación con vitamina D no redujo la presión arterial en personas con pre-hipertensión o estadio I. Estos resultados muestran que quizá la asociación entre el estado de vitamina D y niveles elevados de presión ar-

terial referido en estudios observacionales no es causal (87).

Como es sabido, la hipertensión arterial es causada por múltiples factores. Y a lo largo de los últimos años se han desarrollado más de 70 ensayos clínicos donde se estudia la posibilidad que el déficit de vitamina D puede ser uno de esos factores. Para entender la evidencia científica y resumirla más fácilmente según sus análisis y resultados resulta interesante establecer una clasificación de los mismo. Podríamos establecer cuatro grupos según sus respectivas poblaciones de estudio:

7.4.1. Normotensos, sin déficit de vitamina D.

En cuanto a este grupo, si bien basado en los modelos animales previamente nombrados y a antiguos estudios (88) en los que la exposición a luz ultravioleta aumentaban los niveles de vitamina D y esto provocaba la disminución significativa de la presión arterial en 6 mmHg o más, en un primer momento se pensó que la utilización de vitamina D podría ser beneficioso, pronto se vio que a diferencia de fármacos exógenos, la utilización de vitamina D tiene un umbral conocido y superar estos promueve efectos beneficiosos limitados (89,90). Por lo que se concluyó que lo más importante es conocer los niveles previos de vitamina D, así como las cifras tensionales y que es improbable que la suplementación en pacientes que al inicio del estudio tenían vitamina

D en rangos de normalidad no tenían un impacto significativo en la incidencia de hipertensión arterial (91).

7.4.2. Normotensos, con déficit de vitamina D.

Los ensayos clínicos sugieren que se deben proporcionar suplementos de vitamina D durante un período de cinco años para determinar sus efectos sobre la incidencia de enfermedades crónicas (por ejemplo, hipertensión arterial) (92). Los resultados de un ensayo clínico revelaron que dos años de suplementos de vitamina D a 800 UI y 2000 UI por día redujo la PAS media en 3,94 y 2,75 mmHg, respectivamente, en una cohorte de pacientes con deficiencia de vitamina D mayores de 60 años, si bien es cierto que es un estudio observacional donde no se realiza comparación con placebo (93).

Aun así estos datos son de gran importancia clínica ya que cada reducción de 10 mmHg en la PAS se ha asociado con una reducción del 20% en los principales problemas cardiovasculares, 17% en enfermedad coronaria, 27% en accidente cerebrovascular, 28% en insuficiencia cardíaca y 13% en mortalidad por todas las causas, por lo que puede ser un punto de partida para la realización de ensayos clínicos (94).

7.4.3. Hipertensos, con niveles normales de vitamina D.

La hipertensión es una enfermedad producida por múltiples factores, des-

de la mutación de un solo gen hasta factores ambientales. Siendo el déficit de vitamina D uno de los factores potencialmente causales, aunque a la luz de los datos es poco probable que la suplementación de vitamina D sea un tratamiento para todos los tipos de hipertensión arterial.

Existen estudios realizados en paciente hipertensos, con suplementación de vitamina D, por ejemplo, Larsen et al. trato a 112 pacientes hipertensos con 3000 UI VD o placebo diariamente durante 20 semanas. En este estudio, la suplementación con VD resultó en el aumento de los niveles séricos de los niveles de VD, pero no tuvo impacto en la PA. Sin embargo, un análisis post hoc de 92 participantes del estudio que partían de una insuficiencia de vitamina D reveló reducciones en PAS/PAD específicamente en este subgrupo. Lo cual, de nuevo sugiere la importancia de los niveles de vitamina D previos (95).

7.4.4. Hipertensos, con déficit de vitamina D.

Existen múltiples estudios que han demostrado reducciones efectivas de tensión arterial en pacientes hipertensos con déficit de vitamina D a los cuales se trató su déficit (96,97).

Siendo de vital importancia estos datos ya que estos proporcionan la base para el diseño de estudios en lo que dilucidar los mecanismos celulares y moleculares subyacentes

en la hipertensión inducida por déficit de vitamina D. A este fin, el grupo de Chen et al, han realizado estudios que sugieren que la señalización de la vitamina D en las células del músculo liso vascular puede jugar un papel crítico en la patogenia de la HTA inducida por déficit de vitamina D. Este grupo ha demostrado que la eliminación específica de células del receptor VD en las células lisas vasculares produce HTA que puede ser debido a un aumento concomitante en la expresión de la proteína 1 que interactúa con la calcineurina moduladora. Los resultados de este estudio sugieren que la señalización de VD en las células del músculo liso vascular puede jugar un papel crítico en la patogenia de la HTA inducida por déficit de vitamina D.

Como resumen podríamos decir que a diferencia de otros agentes farmacéuticos como los IECAs, ARAs, etc. la vitamina D tiene un umbral específico que limita su eficacia terapéutica en la reducción de la presión arterial a aquella población realmente deficiente. No siendo además eficaz en reducir la tensión arterial en población normotensa con niveles suficientes de vitamina D. Si bien se ha visto que unos niveles adecuados de vitamina D pueden reducir la presión arterial en paciente con enfermedad previa y déficit de la misma. Siendo además la suplementación con vitamina D (cinco años) una estrategia para reducir el riesgo de desarrollar

HTA en poblaciones susceptibles con deficiencia de VD.

BIBLIOGRAFIA:

1. Szymczak-Pajor I, Śliwińska A. Analysis of Association between Vitamin D Deficiency and Insulin Resistance. *Nutrients*. 2019 Apr 6;11(4):794.
2. Papaioannou I, Pantazidou G, Kokkalis Z, Georgopoulos N, Jelastopulu E. Vitamin D Deficiency in Elderly With Diabetes Mellitus Type 2: A Review. *Cureus*. 2021 Jan 5;
3. Abugoukh TM, Al Sharaby A, Elshaikh AO, Joda M, Madni A, Ahmed I, et al. Does Vitamin D Have a Role in Diabetes? *Cureus* [Internet]. 2022 Oct 1 [cited 2023 Jan 19];14(10):e30432.
4. Trimarco V, Manzi MV, Mancusi C, Strisciuglio T, Fucile I, Fiordelisi A, et al. Insulin Resistance and Vitamin D Deficiency: A Link Beyond the Appearances. *Frontiers in Cardiovascular Medicine* [Internet]. 2022 [cited 2023 Jan 19];9:859793.
5. Contreras-Bolívar V, García-Fontana B, García-Fontana C, Muñoz-Torres M. Mechanisms Involved in the Relationship between Vitamin D and Insulin Resistance: Impact on Clinical Practice. *Nutrients* [Internet]. 2021 Oct 1 [cited 2022 Mar 21];13(10):3491.
6. Derosa G, D'Angelo A, Martinotti C, Valentino MC, Di Matteo S, Bruno GM, et al. Vitamin D3 supplementation improves glycemic control in type 2 diabetic patients: Results from an Italian clinical trial. *International Journal for Vitamin and Nutrition Research*. 2020 Aug 14;1-10.

7. Wan Z, Geng T, Li R, Chen X, Lu Q, Lin X, et al. Vitamin D status, genetic factors, and risk of cardiovascular disease among individuals with type 2 diabetes: a prospective study. *The American Journal of Clinical Nutrition* [Internet]. 2022 Jun 30 [cited 2023 Jan 19];nqac183.
8. Allaoui G, Rylander C, Fuskevåg O-M, Averina M, Wilsgaard T, Brustad M, et al. Longitudinal changes in vitamin D concentrations and the association with type 2 diabetes mellitus: the Tromsø Study. *Acta Diabetologica*. 2022 Dec 2;
9. Szymczak-Pajor I, Śliwińska A. Analysis of Association between Vitamin D Deficiency and Insulin Resistance. *Nutrients*. 2019 Apr 6;11(4):794.
10. Abbas MA. Physiological functions of Vitamin D in adipose tissue. *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*. 2017 Jan;165:369–81.
11. Wimalawansa SJ. Associations of vitamin D with insulin resistance, obesity, type 2 diabetes, and metabolic syndrome. *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology* [Internet]. 2018 Jan 1;175:177–89.
12. Bouillon R, Carmeliet G. Vitamin D insufficiency: Definition, diagnosis and management. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2018 Oct;32(5):669–84.
13. Szymczak-Pajor I, Drzewoski J, Śliwińska A. The Molecular Mechanisms by Which Vitamin D Prevents Insulin Resistance and Associated Disorders. *International Journal of Molecular Sciences*. 2020 Sep 11;21(18):6644.
14. Aravindhan S, Almasoody MFM, Selman NA, Andreevna AN, Ravali S, Mohammadi P, et al. Vitamin D Receptor gene polymorphisms and susceptibility to type 2 diabetes: evidence from a meta-regression and meta-analysis based on 47 studies. *Journal of Diabetes and Metabolic Disorders* [Internet]. 2021 Jun 1 [cited 2023 Jan 19];20(1):845–67.
15. Papaioannou I, Pantazidou G, Kokkalis Z, Georgopoulos N, Jelastopulu E. Vitamin D Deficiency in Elderly With Diabetes Mellitus Type 2: A Review. *Cureus*. 2021 Jan 5;
16. Rafiq S, Jeppesen PB. Insulin Resistance Is Inversely Associated with the Status of Vitamin D in Both Diabetic and Non-Diabetic Populations. *Nutrients*. 2021 May 21;13(6):1742.
17. Rafiq S, Jeppesen P. Is Hypovitaminosis D Related to Incidence of Type 2 Diabetes and High Fasting Glucose Level in Healthy Subjects: A Systematic Review and Meta-Analysis of Observational Studies. *Nutrients*. 2018 Jan 10;10(1):59.
18. Song Y, Wang L, Pittas AG, Del Gobbo LC, Zhang C, Manson JE, et al. Blood 25-Hydroxy Vitamin D Levels and Incident Type 2 Diabetes: A meta-analysis of prospective studies. *Diabetes Care*. 2013 Apr 23;36(5):1422–8.
19. The Effect of Vitamin D Supplementation on Glycemic Control in Type 2 Diabetes Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutrients*. 2018 Mar 19;10(3):375.
20. Mirhosseini N , et al. The Effect of Improved Serum 25-Hydroxyvitamin

- D Status on Glycemic Control in Diabetic Patients: A Meta-Analysis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2017 Sep 1;102(9):3097-3110.
21. Hu Z, Zhi X, Li J, Li B, Wang J, Zhu J, et al. Effects of long-term vitamin D supplementation on metabolic profile in middle-aged and elderly patients with type 2 diabetes. *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology [Internet].* 2023 Jan 1 [cited 2023 Jan 19];225:106198.
 22. Cojic M, Kocic R, Klisic A, Kocic G. The Effects of Vitamin D Supplementation on Metabolic and Oxidative Stress Markers in Patients With Type 2 Diabetes: A 6-Month Follow Up Randomized Controlled Study. *Frontiers in Endocrinology.* 2021 Aug 19;12.
 23. Gu J, Wu Y, Huang W, Fan X, Chen X, Zhou B, et al. Effect of vitamin D on oxidative stress and serum inflammatory factors in the patients with type 2 diabetes. *Journal of Clinical Laboratory Analysis [Internet].* 2022 Apr 11 [cited 2022 Jul 14];36(5).
 24. Khan DM, Jamil A, Randhawa FA, Butt NF, Malik U. Efficacy of oral vitamin D on glycated haemoglobin (HbA1c) in type 2 diabetics having vitamin D deficiency - A randomized controlled trial. *JPMA The Journal of the Pakistan Medical Association [Internet].* 2018 May 1;68(5):694-7.
 25. Miao J, Bachmann KN, Huang S, Su YR, Dusek J, Newton-Cheh C, et al. Effects of Vitamin D Supplementation on Cardiovascular and Glycemic Biomarkers. *Journal of the American Heart Association.* 2021 May 7;
 26. Pittas AG, Dawson-Hughes B, Sheehan P, Ware JH, Knowler WC, Aroda VR, et al. Vitamin D Supplementation and Prevention of Type 2 Diabetes. *New England Journal of Medicine.* 2019 Aug 8;381(6):520-30.
 27. Limonte CP, Zelnick LR, Ruzinski J, Hoofnagle AN, Thadhani R, Melamed ML, et al. Effects of long-term vitamin D and n-3 fatty acid supplementation on inflammatory and cardiac biomarkers in patients with type 2 diabetes: secondary analyses from a randomised controlled trial. *Diabetologia [Internet].* 2021 Feb 1 [cited 2023 Jan 19];64(2):437-47.
 28. Qi J-W, Huang B, Wang S, Song D, Xu J, Cui Y, et al. Association Between Plasma Vitamin D2 and Type 2 Diabetes Mellitus. *Frontiers in Endocrinology.* 2022 Jun 1;13.
 29. (Bouillon R, Manousaki D, Rosen C, Trajanoska K, Rivadeneira F, Richards JB. The health effects of vitamin D supplementation: evidence from human studies. *Nat Rev Endocrinol.* 2022 Feb;18(2):96-110.
 30. Ramírez Stieben LA, Dobry R, Anca L, González A, López MI, Bayo S, et al. Hypovitaminosis D in patients with type 2 diabetes: risk factors and association with glycemic control and established microvascular complications. *Revista De La Facultad De Ciencias Medicas (Cordoba, Argentina) [Internet].* 2022 Sep 16 [cited 2023 Jan 19];79(3):235-40.
 31. Tanaka K, Okada Y, Hajime M, Tanaka Y. Low Vitamin D Levels are Associated with Vascular Endothelial Dysfunction in

- Patients with Poorly Controlled Type 2 Diabetes: A Retrospective Study. *Journal of Atherosclerosis and Thrombosis*. 2022 Feb 1;29(2):242–51.
32. Putz Z, Tordai D, Hajdú N, Vági OE, Kempfer M, Békeffy M, et al. Vitamin D in the Prevention and Treatment of Diabetic Neuropathy. *Clinical Therapeutics*. 2022 Apr;
33. Karonova T, Stepanova A, Bystrova A, Jude EB. High-Dose Vitamin D Supplementation Improves Microcirculation and Reduces Inflammation in Diabetic Neuropathy Patients. *Nutrients*. 2020 Aug 20;12(9):2518.
34. Zhang B, Zhao W, Tu J, Wang X, Hao Y, Wang H, et al. The relationship between serum 25-hydroxyvitamin D concentration and type 2 diabetic peripheral neuropathy. *Medicine*. 2019 Nov;98(48):e18118.
35. Rossi R, Talarico M, Pascale A, Pascale V, Minici R, Boriani G. Low Levels of Vitamin D and Silent Myocardial Ischemia in Type 2 Diabetes: Clinical Correlations and Prognostic Significance. *Diagnostics (Basel, Switzerland) [Internet]*. 2022 Oct 23 [cited 2023 Jan 19];12(11):2572.
36. Dai J, Jiang C, Chen H, Chai Y. Vitamin D and diabetic foot ulcer: a systematic review and meta-analysis. *Nutrition & Diabetes*. 2019 Mar 11;9(1).
37. Delrue C, Speeckaert R, Delanghe JR, Speeckaert MM. The Role of Vitamin D in Diabetic Nephropathy: A Translational Approach. *International Journal of Molecular Sciences*. 2022 Jan 12;23(2):807.
38. Jamal Shahwan M, Hassan NA, Gaill, Shaheen RA. Assessment of kidney function and associated risk factors among type 2 diabetic patients. *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews*. 2019 Jul;13(4):2661–5.
39. Peng Y, Li L. Serum 25-hydroxyvitamin D level and diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes mellitus. *International Urology and Nephrology*. 2015 Apr 24;47(6):983–9.
40. Shao Y, Lv C, Yuan Q, Wang Q. Levels of Serum 25(OH)VD₃, HIF-1 α , VEGF, vWf, and IGF-1 and Their Correlation in Type 2 Diabetes Patients with Different Urine Albumin Creatinine Ratio. *Journal of Diabetes Research*. 2016;2016:1–7.
41. Fernández-Juárez G, Luño J, Barrio V, de Vinuesa SG, Praga M, Goicoechea M, et al. 25 (OH) Vitamin D Levels and Renal Disease Progression in Patients with Type 2 Diabetic Nephropathy and Blockade of the Renin-Angiotensin System. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology [Internet]*. 2013 Oct 17 [cited 2023 Jan 19];8(11):1870–6.
42. Vojtková J, Ciljaková M, Vojarová L, Janíková K, Michnová Z, Sagiová V. Hypovitaminosis D in children with type 1 diabetes mellitus and its influence on biochemical and densitometric parameters. *Acta Medica (Hradec Kralove) [Internet]*. 2012 [cited 2023 Jan 19];55(1):18–22.
43. Liyanage P, Lekamwasam S, Weerathna T, Liyanage C. Effect of Vitamin D therapy on urinary albumin excretion.

- tion, renal functions, and plasma renin among patients with diabetic nephropathy: A randomized, double-blind clinical trial. *Journal of Postgraduate Medicine*. 2018;64(1):10.
44. Gembillo G, Cernaro V, Salvo A, Siligato R, Laudani A, Buemi M, et al. Role of Vitamin D Status in Diabetic Patients with Renal Disease. *Medicina (Kaunas, Lithuania)* [Internet]. 2019 Jun 13 [cited 2023 Jan 19];55(6):273.
 45. Delrue C, Speeckaert R, Delanghe JR, Speeckaert MM. The Role of Vitamin D in Diabetic Nephropathy: A Translational Approach. *International Journal of Molecular Sciences*. 2022 Jan 12;23(2):807.
 46. Lei M, Liu Z, Guo J. The Emerging Role of Vitamin D and Vitamin D Receptor in Diabetic Nephropathy. *BioMed Research International* [Internet]. 2020 [cited 2023 Jan 19];2020:4137268.
 47. Totolici G, Tiutiuca C, Jurja S, Tutunaru D, Pătrașcu A-M. The role of vitamin D in the onset and progression of diabetic retinopathy. *Romanian Journal of Ophthalmology* [Internet]. 2022 [cited 2023 Jan 19];66(3):214–8.
 48. Luo B-A, Gao F, Qin L-L. The Association between Vitamin D Deficiency and Diabetic Retinopathy in Type 2 Diabetes: A Meta-Analysis of Observational Studies. *Nutrients*. 2017 Mar 20;9(3):307.
 49. Zhang J, Upala S, Sanguankeo A. Relationship between vitamin D deficiency and diabetic retinopathy: a meta-analysis. *Canadian Journal of Ophthalmology*. 2017 Nov;52:S39–44.
 50. Mutlu U, Ikram MA, Hofman A, de Jong PTVM, Uitterlinden AG, Klaver CCW, et al. Vitamin D and retinal microvascular damage. *Medicine*. 2016 Dec;95(49):e5477.
 51. Trott M, Driscoll R, Iraldo E, Pardhan S. Associations between vitamin D status and sight threatening and non-sight threatening diabetic retinopathy: a systematic review and meta-analysis. *Journal of Diabetes & Metabolic Disorders*. 2022 May 26;21(1):1177–84.
 52. Tecilazich F, Formenti AM, Giustina A. Role of vitamin D in diabetic retinopathy: Pathophysiological and clinical aspects. *Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders*. 2020 Oct 7;
 53. Papaioannou I, Pantazidou G, Kokkalis Z, Georgopoulos N, Jelastopulu E. Systematic Review: Are the Elderly With Diabetes Mellitus Type 2 Prone to Fragility Fractures? *Cureus*. 2021 Apr 16;
 54. Kalra S, Joshi A, Kapoor N. Osteoporosis and diabetes: The dual pandemics. *JPMA The Journal of the Pakistan Medical Association* [Internet]. 2022 Aug 1 [cited 2023 Jan 19];72(8):1663–4.
 55. Mamar el Asri M, Pariente Rodrigo E, Díaz-Salazar de la Flor S, Pini Valdivieso S, Ramos Barrón MC, Olmos Martínez JM, et al. Índice trabecular óseo y niveles de 25-hidroxivitamina D en las complicaciones microvasculares de la diabetes mellitus tipo 2. *Medicina Clínica*. 2021 Jul;
 56. Guzek D, Kołota A, Lachowicz K, Skolmowska D, Stachoń M, Głąbska D. Influence of Vitamin D Supplementation on Mental Health in Diabetic Pa-

- tients: A Systematic Review. *Nutrients*. 2021 Oct 20;13(11):3678.
57. Formiga F, Rodríguez Mañas L. Diabetes, depresión y demencia. Tres “d” interrelacionadas en las personas mayores. *Revista Española de Geriatria y Gerontología* [Internet]. 2015 May 1;50(3):107–8.
 58. Menon V, Vellekkatt F. Efficacy of vitamin D supplementation in major depression: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Journal of Postgraduate Medicine*. 2018;0(0):0.
 59. Shaffer JA, Edmondson D, Wasson LT, Falzon L, Homma K, Ezeokoli N, et al. Vitamin D Supplementation for Depressive Symptoms. *Psychosomatic Medicine*. 2014 Apr;76(3):190–6.
 60. Spedding S. Vitamin D and Depression: A Systematic Review and Meta-Analysis Comparing Studies with and without Biological Flaws. *Nutrients* [Internet]. 2014 Apr 11; 6(4):1501–18.
 61. Cheng Y, Huang Y, Huang W. The effect of vitamin D supplement on negative emotions: A systematic review and meta-analysis. *Depression and Anxiety*. 2020 May 4;
 62. Hoffmann MR, Senior PA, Mager DR. Vitamin D Supplementation and Health-Related Quality of Life: A Systematic Review of the Literature. *Journal of the Academy of Nutrition and Dietetics*. 2015 Mar;115(3):406–18.
 63. Byrn M, Sheean P. Serum 25(OH)D and Cognition: A Narrative Review of Current Evidence. *Nutrients*. 2019 Mar 29;11(4):729.
 64. Littlejohns TJ, Henley WE, Lang IA, Anweiler C, Beauchet O, Chaves PHM, et al. Vitamin D and the risk of dementia and Alzheimer disease. *Neurology* [Internet]. 2014 Aug 6;83(10):920–8.
 65. Formiga F, Reñe R, Pérez-Maraver M. Demencia y diabetes: ¿relación casual o causal? *Medicina Clínica* [Internet]. 2015 Feb 20 [cited 2021 Dec 3];144(4):176–80.
 66. Byrn MA, Adams W, Penckofer S, Emanuele MA. Vitamin D Supplementation and Cognition in People with Type 2 Diabetes: A Randomized Control Trial. *Journal of Diabetes Research*. 2019 Oct 30;2019:1–13.
 67. Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive Summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA: The Journal of the American Medical Association*. 2001 May 16;285(19):2486–97.
 68. Melguizo-Rodríguez L, Costela-Ruiz VJ, García-Recio E, De Luna-Bertos E, Ruiz C, Illescas-Montes R. Role of Vitamin D in the Metabolic Syndrome. *Nutrients*. 2021 Mar 3;13(3):830.
 69. Lee SJ, Lee EY, Lee JH, Kim JE, Kim KJ, Rhee Y, et al. Associations of serum 25-hydroxyvitamin D with metabolic syndrome and its components in elderly men and women: the Korean Urban Rural Elderly cohort study. *BMC Geriatrics* [Internet]. 2019 Apr 11;19.

70. Liu L, Cao Z, Lu F, Liu Y, Lv Y, Qu Y, et al. Vitamin D deficiency and metabolic syndrome in elderly Chinese individuals: evidence from CLHLS. *Nutrition & Metabolism* [Internet]. 2020 Jul 29 [cited 2020 Dec 11];17(1).
71. Pott-Junior H, Nascimento CMC, Costa-Guarisco LP, Gomes GA de O, Gramani-Say K, Orlandi F de S, et al. Vitamin D Deficient Older Adults Are More Prone to Have Metabolic Syndrome, but Not to a Greater Number of Metabolic Syndrome Parameters. *Nutrients* [Internet]. 2020 Mar 12 [cited 2023 Jan 20];12(3):748.
72. Faraji S, Alizadeh M. Mechanistic Effects of Vitamin D Supplementation on Metabolic Syndrome Components in Patients with or without Vitamin D Deficiency. *Journal of Obesity & Metabolic Syndrome*. 2020 Aug 4;
73. Theik NWY, Raji OE, Shenwai P, Shah R, Kalluri SR, Bhutta TH, et al. Relationship and Effects of Vitamin D on Metabolic Syndrome: A Systematic Review. *Cureus*. 2021 Aug 24;
74. Dziejdz EA, Przychodzeń S, Dąbrowski M. The effects of vitamin D on severity of coronary artery atherosclerosis and lipid profile of cardiac patients. *Archives of Medical Science*. 2016;6:1199–206.
75. Surdu AM, Pînzariu O, Ciobanu D-M, Negru A-G, Căinap S-S, Lazea C, et al. Vitamin D and Its Role in the Lipid Metabolism and the Development of Atherosclerosis. *Biomedicines* [Internet]. 2021 Feb 9 [cited 2022 Aug 2];9(2):172.
76. Lupton JR, Faridi KF, Martin SS, Sharma S, Kulkarni K, Jones SR, et al. Deficient serum 25-hydroxyvitamin D is associated with an atherogenic lipid profile: The Very Large Database of Lipids (VLDL-3) study. *Journal of Clinical Lipidology* [Internet]. 2016 Jan 1 [cited 2022 Apr 13];10(1):72-81.e1.
77. Mirhosseini N, Rainsbury J, Kimball SM. Vitamin D Supplementation, Serum 25(OH)D Concentrations and Cardiovascular Disease Risk Factors: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*. 2018 Jul 12;5.
78. Asbaghi O, Kashkooli S, Choghakhorri R, Hasanvand A, Abbasnezhad A. Effect of calcium and vitamin D co-supplementation on lipid profile of overweight/obese subjects: A systematic review and meta-analysis of the randomized clinical trials. *Obesity Medicine*. 2019 Sep;15:100124.
79. Qorbani M, Zarei M, Moradi Y, Appanah G, Djalainia S, Pourrostami K, et al. Effect of vitamin D supplementation on cardiac-metabolic risk factors in elderly: a systematic review and meta-analysis of clinical trials. *Diabetology & Metabolic Syndrome* [Internet]. 2022 Jun 25 [cited 2023 Jan 20];14(1).
80. Dibaba DT. Effect of vitamin D supplementation on serum lipid profiles: a systematic review and meta-analysis. *Nutrition Reviews*. 2019 Aug 13;77(12).
81. Ostadmohammadi V, Milajerdi A, Gha-you-r-Mobarhan M, Ferns G, Taghizadeh M, Badehnoosh B, et al. The Effects of Vitamin D Supplementation on Glycemic Control, Lipid Profiles and C-Reactive Protein Among Patients

- with Cardiovascular Disease: a Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Current Pharmaceutical Design*. 2019 May 28;25(2):201–10.
82. Lee JH, Keefe JHO, Bell D, Hensrud DD, Holick MF. Vitamin D deficiency an important, common, and easily treatable cardiovascular risk factor *J Am Coll Cardiol*. 2017;52:1949–56).
 83. Li L, Yin X, Yao C, Zhu X, Wu X. Vitamin D, parathyroid hormone and their associations with hypertension in a Chinese population. *PLoS One*. 2012;7:e43344
 84. Weng S, Sprague JE, Oh J, Riek AE, Chin K, Garcia M, Bernal-Mizrahi C. Vitamin D deficiency induces high blood pressure and accelerates atherosclerosis in mice. *PLoS One*. 2013;8:e54625).
 85. Scragg R, Stewart AW, Waayer D, Lawes CMM, Toop L, Sluyter J, Murphy J, Khaw K-T, Camargo CA. Effect of monthly high-dose vitamin D supplementation on cardiovascular disease in the vitamin D assessment study: a randomized clinical trial. *JAMA Cardiol*. 2017;2:608–16.
 86. Pfeifer M, Begerow B, Minne HW, Nachtigall D, Hansen C. Effects of a short-term vitamin D(3) and calcium supplementation on blood pressure and parathyroid hormone levels in elderly women. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:1633–7.
 87. Arora, Pankaj, et al. "Vitamin D Therapy in Individuals with Prehypertension or Hypertension." *Circulation*, vol. 131, no. 3, 20 Jan. 2015, pp. 254–262).
 88. Krause R, Buhring M, Hopfenmuller W, Holick MF, Sharma AM. Ultraviolet B and blood pressure. *Lancet*. 1998;352(9129):709–0.
 89. Giustina A, Adler RA, Binkley N, Bollerlev J, Bouillon R, Dawson-Hughes B, et al. Consensus statement from 2(nd), International Conference on Controversies in Vitamin D. *Rev Endocr Metab Disord*. 2020;21(1):89–116
 90. Heaney RP. Guidelines for optimizing design and analysis of clinical studies of nutrient effects. *Nutr Rev*. 2014;72(1):48-54.
 91. Manson JE, Cook NR, Lee IM, Christen W, Bassuk SS, Mora S, et al. Vitamin D supplements and prevention of cancer and cardiovascular disease. *N Engl J Med*. 2019;380(1):33–44.
 92. Giustina A, Adler RA, Binkley N, Bollerlev J, Bouillon R, Dawson-Hughes B, et al. Consensus statement from 2(nd) International Conference on Controversies in Vitamin D. *Rev Endocr Metab Disord*. 2020;21(1):89–116).
 93. Abderhalden LA, Meyer S, Dawson-Hughes B, Orav EJ, Meyer U, de Godoi Rezende Costa Moli-no C, et al. Effect of daily 2000 IU versus 800 IU vitamin D on blood pressure among adults age 60 years and older: a randomized clinical trial. *Am J Clin Nutr*. 2020;112(3):527–37.
 94. Ettehad D, Emdin CA, Kiran A, Anderson SG, Ca-llender T, Emberson J, et al. Blood pressure lowering for prevention of cardiovascular disease and death: a systematic review and metaanalysis. *Lancet*. 2016;387(10022):957–67).

95. Larsen T, Mose FH, Bech JN, Hansen AB, Pedersen EB. Effect of cholecalciferol supplementation during winter months in patients with hypertension: a randomized, placebo-controlled trial. *Am J Hypertens.* 2012;25(11):1215–22.
96. Panahi Y, Namazi S, Rostami-Yalme J, Sahebi E, Khalili N, Jamialahmadi T, et al. Effect of Vitamin D Supplementation on the Regulation of Blood Pressure in Iranian Patients with Essential Hypertension: A Clinical Trial. *Adv Exp Med Biol.* 2021;1328:501–11.
97. Sheikh V, Mozaianimonfa-red A, Gharakhani M, Poorolajal J, Ph D. Effect of vitamin D supplementation versus placebo on essential hypertension in patients with vitamin D deficiency: a double-blind randomized clinical trial. *J Clin Hypertens (Greenwich).* 2020;22(10):1867–73

8. Algoritmo diagnóstico y terapéutico del déficit de vitamina D

Saleta Goñi Rosón

FEA Geriatria. Hospital Central de la Cruz
Roja San José y Santa Adela. Madrid

Jorge Artero Ortiz

Médico adjunto. Servicio de Geriatria.
Hospital General Universitario Gregorio
Marañón. Madrid

Elisa García Tercero

Geriatra. Hospital de la Ribera. Alzira.
Comunidad Valenciana

Francisco José Tarazona Santabalbina

Tutor de residentes. Servicio de Geriatria.
Hospital Universitario de La Ribera.
Facultad de Medicina. Universidad
Católica de Valencia Sant Vicent Màrtir.
CIBER de Fragilidad y Envejecimiento
Saludable. Instituto de Salud Carlos III,
Madrid

8.1. DIAGNÓSTICO DEL DÉFICIT DE VITAMINA D

8.1.1. Factores de riesgo e indicaciones de la medición de niveles de vitamina D

En el adulto mayor, se recomienda la búsqueda activa de déficit de vitamina D en aquellos individuos que presenten factores de riesgo (Tabla 1), y que por tanto tengan indicación de optimización del tratamiento con vitamina D (1). Dado que los niveles de vitamina D varían a lo largo de diferentes periodos de la vida dependiendo de factores geográficos y temporales como la estación del año, la latitud, la exposición solar, el fototipo y el índice de masa corporal, la prescripción deberá tener en cuenta estas situaciones para individualizar el tratamiento. Asimismo, debe de considerarse también la significativa variabilidad analítica observada en los niveles séricos de vitamina D según la técnica empleada (2). En relación con el cribado poblacional generalizado, no se ha encontrado evidencia que avale su realización debido a la ausencia de datos que avalen su coste-beneficio. (1,3-8)

8.1.2. Técnicas diagnósticas

El diagnóstico del déficit de vitamina D se realiza según la medición de los niveles de 25-hidroxitamina D (25(OH)D) en plasma (9). Existen múltiples metodologías para medir los niveles de vitamina incluyendo: RIA (Radioinmunoanálisis), HPLC (Cromatografía Líquida), y LC-MS-MS (Liquid

Chromatography Tandem Mass Spectroscopy) (10-12). Por este motivo, la estandarización y armonización de los valores para la correcta interpretación de los estudios clínicos y para facilitar las decisiones de la práctica clínica son una verdadera e imperiosa necesidad. A este respecto, se considera que la combinación de la cromatografía líquida con la espectrometría de masas es actualmente el método más preciso para uso en la práctica clínica y estudios científicos (2).

En general, la concentración circulante de 25(OH)D es considerada ampliamente como el mejor marcador del nivel de vitamina D plasmático, con una vida media de 2-3 semanas. Es el mejor indicador para monitorizar los niveles de vitamina D, para indicar una dieta rica en vitamina D o iniciar terapias de suplementación en aquellos pacientes con insuficiencia o deficiencia de vitamina D (5-7,10,13-15). Hay otras formas de la vitamina D con utilidad a nivel fisiológico, como la 25(OH)D libre, y la ratio entre 24,25-(OH)-2D/25-(OH)-D; siendo esta última relevante en enfermedades como la hipercalcemia idiopática infantil, y las situaciones en el que se encuentra alterada la actividad de la enzima CYP27B1 (16,17).

8.1.3. Niveles recomendados de vitamina D

Según los niveles de 25(OH)D en plasma, podemos categorizar el déficit de

Tabla 1. Factores de riesgo de déficit de Vitamina D

Trastornos Musculoesqueléticos	Raquitismo Osteoporosis/Osteopenia "Dolor óseo" /Mialgias Miopatías/Miodistrofia Fatiga recurrente Fracturas Caídas recurrentes Deformidades óseas
Enfermedades endocrino-metabólicas	Diabetes Mellitus (DM) tipo 1 y 2 Síndrome metabólico Obesidad y sobrepeso Hipo e hiperparatiroidismo Hipo e hipertiroidismo Hipocalcemia hipercalciuria Hipo e hiperfosfatemia Fosfaturia Dislipidemias
Síndromes malabsortivos	Insuficiencia pancreática exocrina (edad avanzada, pancreatitis, DM, etc) Enfermedad inflamatoria intestinal (EII) (Enfermedad de Crohn, Colitis Ulcerosa) Intolerancia a la lactosa Enfermedad celiaca Cirugía bariátrica
Enfermedades hepatobiliares	Insuficiencia hepática Cirrosis Colestasis Esteatosis hepática
Enfermedades renales	Insuficiencia renal aguda y crónica (estadios III-V) Síndrome nefrótico
Enfermedades respiratorias	Asma bronquial Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC)
Enfermedades infecciosas	Tuberculosis Infecciones pulmonares recurrentes
Enfermedades dermatológicas	Dermatitis atópica Psoriasis
Fuente: (1) Bleizgys , A. Vitamin D Dosing: Basic Principles and a Brief Algorithm (2021 Update). Nutrients 2021, 13, 4415	

ALGORITMO DIAGNÓSTICO Y TERAPÉUTICO DEL DÉFICIT DE VITAMINA D

Tabla 1. Factores de riesgo de déficit de Vitamina D (continuación)

Enfermedades del tejido conjuntivo	Artritis Reumatoide Lupus Eritematoso Sistémico Dermatomiositis Fibromialgia
Enfermedades del Sistema Nervioso Central	Esclerosis Múltiple Enfermedad de Parkinson Demencias
Déficit de producción de vitamina D3	Edad avanzada (>70 años) Protección solar Factores culturales Actividad laboral y de ocio en interior/Institucionalización Contaminación Invierno en latitudes medias Piel oscura
Factores nutricionales	Dieta vegana o vegetariana Alergia a la leche de vaca Dieta baja en grasa Aporte insuficiente de calcio y/o magnesio
Uso prolongado de fármacos	Antiepilépticos (valproato, fenitoína) Antirretrovirales Glucocorticoides Rifampicina Colestiramina Orlistat
Neoplasias malignas	Cáncer de colon Neoplasias hematológicas Cáncer de mama, ovario y próstata
Enfermedades granulomatosas	Sarcoidosis Histoplasmosis Coccidiomicosis Histoplasmosis
Enfermedades Psiquiátricas	Depresión Esquizofrenia Anorexia nervosa
Enfermedades Cardiovasculares	Hipertensión arterial Cardiopatía isquémica Insuficiencia cardíaca
Otros	Síndrome de fatiga crónica Tratamiento invasivo/ingreso en UCI Pre o post trasplante de órgano sólido
Fuente: (1) Bleizgys A. Vitamin D Dosing: Basic Principles and a Brief Algorithm (2021 Update). <i>Nutrients</i> 2021, 13, 4415	

vitamina D en deficiencia e insuficiencia, así como identificar los niveles óptimos y la sobredosificación de vitamina D (Tabla 2) (18–22).

A la hora de definir los niveles séricos de vitamina D adecuados, existe un consenso no unánime de que con valores por debajo de 20 ng/mL (50 nmol/L) existe un aumento del riesgo de fractura (23,24).

En un metaanálisis reciente se describió que valores menores de 20 ng/mL (50 nmol/L) se asocian con un aumento del 40% del riesgo de fractura femoral por cada desviación estándar respecto a personas de la misma edad y género que disminuye la vitamina D (25).

Asimismo, otro metaanálisis de una serie de estudios de cohortes pros-

pectivos mostró que el riesgo de fractura se sitúa en valores menores de 24 ng/mL (60 nmol/L), mientras que para valores superiores de este límite el riesgo de fractura no disminuye más (26). Por lo tanto, se había establecido que el nivel de 25(OH)D en plasma debería ser al menos 30 ng/ml (75 nmol/L), para mantener una buena salud ósea en casi todas las personas (27) (Tabla 2)(1).

Sin embargo, teniendo en cuenta que algunos autores comentan que una concentración medida en laboratorio de 100 nmol/L indica que los niveles séricos reales de vitamina D están por encima de 30 ng/ml (75 nmol/L) (12), muchos expertos sugieren que un nivel correcto de vitamina D debe estar por encima de 30 ng/ml (75 nmol/L) (21,26). Debido a que cada

Tabla 2. Puntos de corte de los valores de vitamina D

Deficiencia severa	<10 ng/ml o 25 nmol/L
Insuficiencia	<u>Población general:</u> <20 ng/ml o 50 nmol/L
	<u>Población de riesgo:</u> <30 ng/ml o 75 nmol/L
Valores óptimos	<u>Población general:</u> 20-50 ng/ml o 50-125 nmol/L
	<u>Población de riesgo:</u> 30-50 ng/ml o 75-125 nmol/L
Sobredosificación	>100 ng/ml o 250 nmol/L
	<u>Intoxicación:</u> >150 ng/ml o 375 nmol/L
Fuente: (1) Bleizgys , A. Vitamin D Dosing: Basic Principles and a Brief Algorithm (2021 Update). Nutrients 2021, 13, 4415	

vez hay más evidencia de que un mínimo de 40 ng/ml (100 nmol/L) de 25(OH)D podrían ser necesarios para reducir el riesgo de algunos tumores (por ejemplo, colorrectal), de la enfermedad cardiovascular, de Diabetes Mellitus tipo II, e incluso de COVID-19 (22,24,26,28–39), unos niveles séricos superiores a 40 ng/ml (100nmol/L) indicarían un nivel de vitamina D adecuado para los sistemas y órganos corporales, no solo a nivel esquelético (29).

Las moléculas comercializadas en España para la suplementación de vitamina D, difieren entre sí en su farmacocinética y farmacodinamia. Por ello es importante individualizar el tratamiento en cada caso, aportando un tipo de suplementación adecuado a cada tipo de paciente.

8.2. TRATAMIENTO DEL DÉFICIT DE VITAMINA D

8.2.1. Principios activos en el tratamiento del déficit de vitamina D

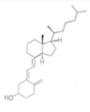
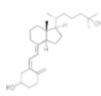
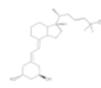
Las moléculas empleadas poseen distintas características farmacocinéticas y farmacodinámicas en las que residen sus indicaciones. A continuación, se detallan las características más relevantes de cada molécula disponible (40–42) (Tabla 3):

- **Colecalciferol:** es una molécula lipofílica y liposoluble, con características distintas de las del calcidiol, y presenta una vida media de aproxima-

damente 60 días (frente a los 15 días del calcidiol), lo que acaba dando lugar por parte de la vitamina D3 (colecalfiferol) a niveles plasmáticos más estables, predecibles y mantenidos en el tiempo. A diferencia del calcidiol, el colecalfiferol cuenta con un mecanismo específico de retroalimentación en su hidroxilación hepática, que evita la actividad excesiva de la vitamina D y permite que el tratamiento pueda realizarse tanto de forma semanal o mensual (en sus equivalentes diarios) para recuperar de forma segura y eficaz el déficit de vitamina D (39). Por otro lado, la Autoridad Europea de Seguridad Alimentaria (41), que se encarga de establecer los límites máximos de ingestión crónica de nutrientes, ha establecido el *tolerable upper intake level* para la vitamina D3 (colecalfiferol) en 4.000 UI/día; es decir, la ingestión de 4.000 UI/día de vitamina D3 (colecalfiferol) en población general y de manera crónica es segura (no hay evidencia de hipercalcemia, ni de hipercalciuria, ni de ningún otro efecto adverso observado). De hecho, la posología recogida por las Fichas Técnicas de los medicamentos a base de vitamina D3 (colecalfiferol) comercializados en España se ajusta a esta recomendación. Calcidiol no tiene asignado UL: no es un nutriente (28).

- **Calcifediol/calcidiol:** es una molécula más hidrofílica, tiene una vida media más corta, más rápida en su comienzo de acción y es de 3 a 6 veces más potente para elevar las concentraciones

Tabla 3. Características de las principales moléculas disponibles para el tratamiento en el déficit de vitamina D

	 COLECALCIFEROL	 CALCIFEDIOL	 CALCITRIOL
Vida media	60 días	15-20 días/Cmáx. 4 horas	3-8 horas/Cmáx. 4 horas
Solubilidad	Liposoluble	Componente hidrosoluble	Componente hidrosoluble
Metabolismo hasta forma activa	Requiere paso hepático y renal *No recomendada en I. Renal grave (ClCr <40ml/min)	Requiere paso renal	Forma activa sin necesidad de paso hepático o renal
Absorción	Intestinal (BD 80%)	Intestinal con componente no biliar	Intestinal (BD 80%)
Eliminación	Biliar	Intestinal no biliar	Biliar
Ventajas	Concentración más estable	Biodisponibilidad estable incluso en malabsorción	Posibilidad de uso en hiperparatiroidismo primario e insuficiencia renal y hepática severa
Reacciones adversas	Hipercalcemia	Hipercalcemia	Mayor riesgo de hipercalcemia
Indicaciones especiales	Indicación de primera línea	Malabsorción	Hiperparatiroidismo primario e insuficiencia renal y hepáticas severas
Monitorización del tratamiento	Niveles de 25 (OH) D en 3-4 meses.	Control 25 (OH) D en 3-4 meses	Calcemia dos veces por semana. Control de parámetros a las 2-4 semanas con PTH para ajuste de dosis

FUENTE: Elaboración propia a partir de:
(42)Vademecum España: <https://www.vademecum.es/>

séricas de 25(OH)D. El calcifediol oral tiene una mayor tasa de absorción intestinal y esto puede tener importantes ventajas en caso de una disminución de la capacidad de absorción intestinal debido a enfermedades gástricas o intestinales. Existen algunas situaciones en las que el tratamiento de primera línea es el calcifediol: déficit genético o iatrogénico de la 25-hidroxilasa, insuficiencia hepática, disminución de la biodisponibilidad por secuestro del tejido adiposo, malabsorción de grasa, enfermedad renal por osteodistrofia, síndrome nefrótico en fases no avanzadas, hipogonadismo masculino, osteomalacia de larga evolución u otras patologías como la DM o los receptores de trasplante (43). Sin embargo, en condiciones como la obesidad, se podría también utilizar colecalciferol aumentando la dosis (1). Cabe destacar también que en el caso de la COVID-19, se han realizado estudios y recomendaciones con ambas moléculas, aunque la mayoría de los estudios están dirigidos al calcifediol (44).

- **Calcitriol y alfalcidol:** son moléculas con una vida media corta y, al ser metabolitos activos, su toma supone un mayor riesgo de hipercalcemia, por lo que no se recomiendan para el tratamiento habitual del déficit de vitamina D. Se reservan para casos de insuficiencia renal avanzada e hiperparatiroidismo secundario de la enfermedad renal (40). La dosificación de calcitriol es más estrecha que con otras moléculas, indicándose

una medición de la calcemia hasta dos veces por semana y una monitorización de los parámetros a las 2-4 semanas, incluyendo la parathormona (PTH) para el ajuste de dosis (42).

No se debe olvidar que la suplementación con vitamina D puede ser causa de sobredosificación y toxicidad, aunque no suele aparecer con frecuencia dado que requiere niveles situados entre 100 y 150 ng/ml y suele ser causa de hipercalcemia con sintomatología similar a esta (náuseas, vómitos, somnolencia, irritabilidad, dolor óseo, mialgias, cólicos renoureterales, nefrocalcinosis...). Si la calcemia aumenta por encima de 12 mg/dl puede ser causa de coma, y si se mantiene en el tiempo dar lugar a calcificación vascular con aparición de hipertensión arterial y arritmias. Además, la suplementación con vitamina D puede afectar a los niveles de fósforo (1,9,45).

Las reacciones adversas de la vitamina D serán más frecuentes con las moléculas que tienen una acción más rápida, y, por tanto, requerirán una monitorización más estrecha. Por este motivo en el tratamiento con colecalciferol y calcifediol se medirán niveles de 25(OH)D a los 3-4 meses y el calcitriol requiere monitorización más frecuente con niveles de calcemia y PTH. (40,42,46)

Dentro de los suplementos de vitamina D considerados como fármacos y comercializados en España, el colecalciferol es el que cuenta con mayor

número de presentaciones farmacéuticas distintas, incluyendo diferentes dosis (desde 220 UI hasta 100.000 UI), formas farmacéuticas (comprimidos, comprimidos masticables, comprimidos bucodispersables, efervescentes, gotas orales en solución, solución oral, polvo para solución inyectable y para perfusión) y en combinación con otros principios activos (alendronato sódico, calcio carbonato, vitaminas, entre otros). También se comercializan tres presentaciones distintas con calcitriol (solución inyectable, cápsulas blandas y pomada) y cuatro con calcifediol (monodosis por vía oral, gotas orales, cápsulas blandas y ampollas por vía oral). Todas ellas sin combinación con otros principios activos (39).

8.2.2. ¿Cuándo está indicado tratar?

Existe un claro consenso sobre la necesidad clínica de alcanzar unos niveles adecuados de vitamina D en el organismo para mantener tanto una homeostasia calcio-fósforo adecuada que favorezca tanto una correcta salud ósea como por sus beneficios sobre la salud en general, debido a su participación en numerosos procesos fisiológicos tal y como se ha descrito en los capítulos previos de este documento. Tanto es así, que las sociedades científicas como la International Osteoporosis Foundation (IOF), American Academy of Clinical Endocrinology (AACE), European Society of Endocrinology (ESE), National Osteo-

porosis Foundation (NOF), American Society for Bone and Mineral Research (ASBMR) y European Calcified Tissue Society (ECTS), recomiendan que la mayoría de los adultos mayores de 19 años obtengan entre 400 y 1000 Unidades Internacionales (UI) de vitamina D diariamente de alimentos y / o suplementos (la ingesta ideal depende de la edad y sexo) (41). Como se comentará más adelante, el aporte de vitamina D que obtenemos debido a la exposición solar o a los alimentos, suele ser insuficiente, por lo que la hipovitaminosis D tiene una alta prevalencia en todo el mundo. Por ello, es necesario suplementar con aportes exógenos.

No obstante, existen grupos de riesgo de hipovitaminosis D en los que debemos estar más alerta, que quedan recogidos en la Tabla 1(1). Por otro lado, la suplementación de vitamina D a la población en general no ha demostrado beneficios clínicos. En 2017 se publicó un metaanálisis que incluía la suplementación de vitamina D respecto a placebo en adultos que vivían en la comunidad observándose que esta suplementación no disminuía el riesgo de fracturas (47). No obstante, resulta necesario realizar estudios en población con déficit de vitamina D para poder obtener resultados más concluyentes.

En el documento de Recomendaciones en la prevención y tratamiento del déficit de vitamina D (40) publicado por la Sociedad Española de Investigación Ósea y Metabolismo Mineral

(SEIOMM) se recomienda iniciar tratamiento farmacológico con colecalciferol o calcidiol en:

- Pacientes con déficit de 25(OH)D. Se sugiere valorar la dosis y el de metabolito requerido en función de los niveles basales de 25(OH)D y características del individuo, incluyendo sus comorbilidades. Se reserva el tratamiento con calcitriol y alfalcidol para poblaciones con patologías especiales.

- Se recomienda suplementar de manera indefinida a la población con riesgo de deficiencia de 25(OH)D (<25 ng/mL)

- Se recomienda la suplementación de vitamina D con dosis bajas, excepto cuando sea necesaria una normalización rápida de las concentraciones de 25(OH)D

- Se sugiere monitorizar las concentraciones séricas de 25(OH)D para valorar la respuesta a la suplementación cada 3-4 meses hasta alcanzar las concentraciones adecuadas, y posteriormente cada 6 o 12 meses.

- En pacientes tratados con calcifediol a dosis de 266 µg se sugiere no realizar la determinación de los niveles de 25(OH)D hasta pasados al menos 7 días desde la administración de la última dosis.

- En pacientes con respuesta insuficiente tras la suplementación se sugiere aumentar la frecuencia o la dosis, o bien valorar un cambio del tipo de suplemento/ tratamiento.

- Se recomienda, para una buena salud ósea, acompañar la suplementación o el tratamiento con una ingesta adecuada de calcio (1.000-1.200 mg/día preferentemente de los alimentos), y ejercicio físico de moderada intensidad, especialmente en pacientes con osteoporosis o riesgo de sufrir caídas o fracturas.

8.2.3. Tratamiento no farmacológico

Más del 90 % de la vitamina D3 (colecalciferol) circulante se sintetiza en la piel a partir de la exposición solar. Cada 24 horas se producen entre 250 y 500 µg de vitamina D3 mediante una exposición solar suficiente, de aproximadamente 15-20 minutos (40) (que sería aquella capaz de causar un mínimo eritema cutáneo). Sin embargo, todo este proceso se puede ver alterada por diversos factores: baja exposición solar, piel oscura, uso de protectores solares, ropa oscura, latitud, temporada del año, hora del día, envejecimiento, etc. Por otro lado, alrededor de un 10% de la vitamina D diaria la obtenemos a través de la dieta (Tabla 4) (48). Desafortunadamente, pocos alimentos contienen vitamina D, y los que la contienen, no suelen ser de consumo diario por lo que es difícil conseguir solo con dieta la ingestión diaria recomendada (800 UI/día de colecalciferol).

Para suplir estas carencias, podemos encontrar alimentos fortificados con vitamina D que nos ayuden a conseguir estos niveles. Para ello, utilizan como

Tabla 4. Alimentos con alto contenido en Vitamina D

Grupo alimentario	Alimento	µg Vitamina D/100 g de alimento	µg Vitamina D por ración (g)
Pescados y moluscos	Arenque	22,5	34 (150)
	Angulas	110	82 (75)
	Atún	25	37 (150)
	Caballa	25	20 (80)
	Congrio	22	33 (150)
	Pescados en escabeche	20	16 (80)
Lácteos	Leche entera	0,25	0,5 (200ml)
	Queso seco	0,17-1,2	0,05 – 0,36 (30)
	Yogurt	0,2	0,24 (120)
Huevos	Huevos de gallina	1,75	1 (55g)
Grasas	Aceite de hígado de bacalao	210	21 (10)
	Mantequilla	0,76	11,4 (15)

Fuente: Elaboración propia a partir de:
 (48) Mataix Verdú FJ. Tabla de composición de alimentos. 5ª ed. Granada: Editorial Universidad de Granada; 2011. ISBN-13: 9788433849809.
 (40) Casado E, Quesada JM, Naves M, Peris P, Jódar E, Giner M, et al. Recomendaciones de la SEIOMM en la prevención y tratamiento del déficit de vitamina D. Rev Osteoporos Metab Miner. 2021;13(2):84-97.

moléculas tanto el ergocalciferol como el colecalciferol (más frecuente). Sin embargo, los regímenes de fortificación alimentaria tienen limitaciones, siendo la más importante la ausencia de posibilidad de individualizar el aporte.

Este proceso también se puede ver alterado por factores fisiológicos del organismo como síndromes malabsorptivos, obesidad, enfermedad hepática o renal, envejecimiento, osteoporosis, tabaquismo, toma de fármacos antiepilépticos, antirretrovirales, glucocorticoides, laxantes, antiácidos, y otras condiciones que quedan recogidas en la Tabla 1 (1,40).

8.2.4. Tratamiento farmacológico

Basado en la evidencia científica, el colecalciferol es la forma de vitamina D que puede asegurar que la mayor parte de pacientes con deficiencia de vitamina D puedan alcanzar un rango óptimo con eficacia y seguridad (47).

Desde diferentes Sociedades Científicas, tanto nacionales (SEIOMM, Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición (SEEN)) como internacionales (IOF, AACE, ESE, NOF...), han acordado que las necesidades óptimas de colecalciferol son las que permiten mantener unos niveles sé-

ricos en torno a 30 ng/ml (39). Este punto de corte se establece en la cifra mencionada porque a partir de este nivel se consigue la máxima absorción intestinal de calcio, consiguiendo con ello unos niveles más bajos de PTH y minimizando el riesgo de resorción ósea (39).

En cuanto al aporte diario necesario de vitamina D, todavía no existe un consenso claro entre las diferentes sociedades internacionales, entre otros motivos, porque el IOM (Instituto de Medicina estadounidense) y la U.S. Task Force hacen recomendaciones para la población sana en general (41) y las sociedades médicas lo hacen para pacientes con déficit de vitamina D (49). A nivel nacional también se observan diferencias, el documento de la SEIOMM recomienda la ingesta diaria de al menos 800 UI de vitamina D3 en población general adulta y de 800-1000 UI en mujeres postmenopáusicas y varones mayores de 50 años (40). Si los pacientes presentan osteoporosis, fracturas previas o son ancianos institucionalizados, estas recomendaciones aumentan a cifras de 800-2000 UI de vitamina D3 diarias (40). En cambio, desde la SEEN se muestran más laxos en cuanto a sus recomendaciones. Sugieren una ingesta diaria de 600 UI de vitamina D en menores de 70 años y de 800 UI para mayores de 70 años (47).

A la hora de plantearnos el tratamiento de la hipovitaminosis D, debemos iniciar el proceso a través de la deter-

minación analítica de los niveles de calcidiol para conocer cuál es el estado basal y tratar con la pauta posológica más adecuada que nos permita alcanzar unos niveles de vitamina D superiores a 25-30 ng/ml. Aunque no siempre es necesaria esta determinación dado que en pacientes con fracturas por fragilidad u osteoporosis, es recomendable iniciar la suplementación independientemente del nivel basal de vitamina D (49,50). En el documento de posicionamiento de la SEGG sobre vitamina D y COVID, también se recomendaba el uso de colecalciferol en ausencia de determinación, dado el perfil de seguridad y predecibilidad. (44)

Para facilitar esta tarea, desde la SEIOMM han recomendado unas pautas de suplementación con colecalciferol o calcifediol en pacientes con déficit de vitamina D, en las que se basa el Algoritmo diagnóstico y terapéutico (Figura 1 y Figura 2). (40)

Se han estudiado múltiples regímenes de dosis y se ha encontrado que con posologías diarias, semanales, mensuales, bimensuales e incluso trimestrales de colecalciferol se obtienen resultados similares. Se deben evitar las pautas de administración anual con dosis altas de vitamina D (300.000-500.000 UI) por el aumento de riesgo de caídas y fracturas observado. La monitorización del tratamiento se debe realizar a intervalos de 3-4 meses; una vez alcanzadas las concentraciones séricas deseadas de 25(OH)D, se debe

Figura 1: ALGORITMO DIAGNÓSTICO Y TERAPÉUTICO DEL DÉFICIT DE VITAMINA D

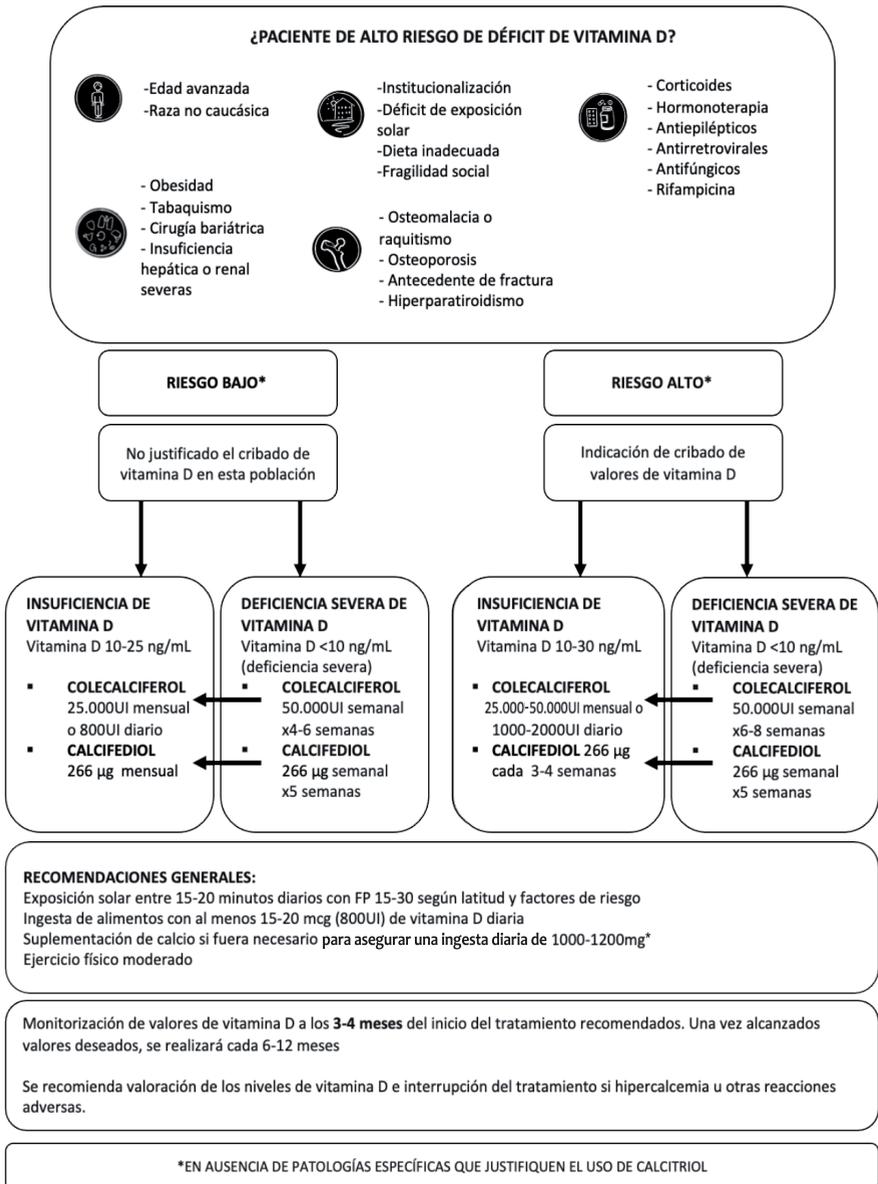
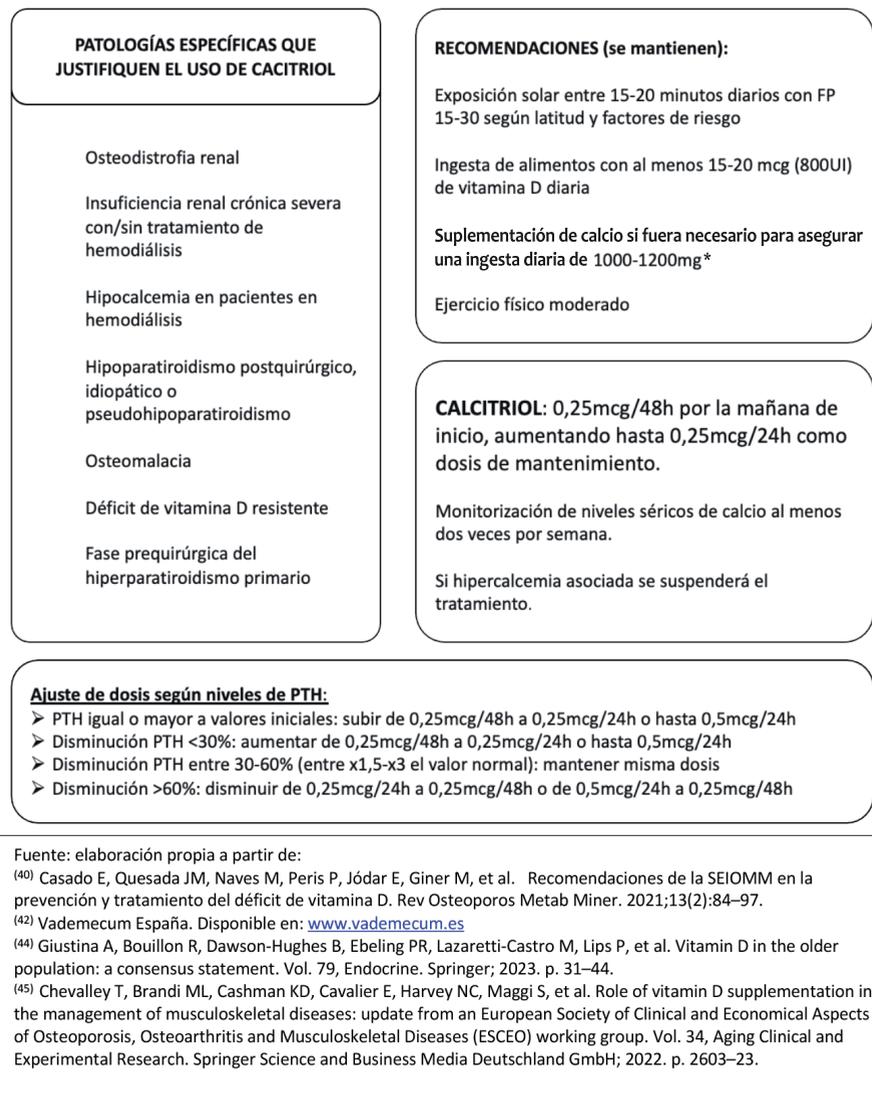


Figura 2: ALGORITMO TERAPÉUTICO DE CALCITRIOL



continuar con dosis de mantenimiento para prevenir un nuevo descenso en las concentraciones de 25(OH)D. (40)

Unos niveles adecuados de vitamina D y de calcio son imprescindibles para mantener la integridad ósea. Centrándonos ahora en el calcio, los requerimientos diarios adecuados se estiman entre 800 y 1.200 mg y pueden obtenerse a partir de la dieta, o mediante alimentos fortificados o suplementos. (40)

Podemos encontrar fuentes de calcio de manera natural en los siguientes alimentos: productos lácteos (leche, yogur, queso...), verduras de hoja verde (col rizada, espinaca, brócoli...), pescado azul (salmón, sardina, caballa...), frutos secos (almendras, avellanas, nueces...), legumbres y alimentos fortificados como cereales, zumos de naranja... Es importante tener en cuenta que la absorción de calcio puede verse afectada por otros nutrientes, como la vitamina D y el magnesio. Por lo tanto, hay que asegurarse de tener una dieta equilibrada y variada para obtener suficiente calcio y otros nutrientes importantes. (51)

Tanto la SEEN como la SEIOMM, recomiendan ante patologías que causen hipocalcemia, que se aumente la ingesta dietética de calcio, relegando los suplementos en caso de no alcanzar una ingesta adecuada (1000-1500 mg/día). En estos casos, resulta de suma importancia elegir la

dosis necesaria, así como seleccionar a la población diana de cara maximizar los beneficios y minimizar los riesgos (40,52–55).

8.2.5. Tratamiento del déficit de vitamina D en situaciones especiales

El déficit de vitamina D puede suponer peor pronóstico en otras patologías no musculoesqueléticas como la Diabetes Mellitus, la enfermedad pulmonar, la enfermedad cardiovascular, el cáncer y la demencia (56), así como acelerar el proceso de inmunosenescencia. Se ha estudiado además la asociación con patologías infecciosas, entre las que destaca la COVID 19. (57)

En general, en estas patologías, destacan abundantes estudios observacionales que avalan el tratamiento con vitamina D incluso en ausencia de déficit, sin embargo, cuando se han tratado de contrastar con ensayos clínicos randomizados, no se han encontrado diferencias significativas en enfermedad cardiovascular, demencia, diabetes Mellitus, COVID 19 y cáncer (salvo para pacientes con bajo peso o pacientes ancianos con niveles de vitamina D <12ng/ml) (10). En la Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica y en el asma existe una mayor progresión o un aumento de la severidad de las infecciones si existe un déficit de vitamina D, especialmente en pacientes fumadores. (9,36,38,57)

En conclusión, se deben llevar a cabo más estudios, particularmente en

población con deficiencia de vitamina D, para la realización de recomendaciones específicas de suplementación en estas poblaciones, sin embargo, dado que existe un riesgo de aumento de la severidad de estas patologías, el déficit de vitamina D se debe detectar y tratar precozmente siguiendo las mismas recomendaciones. (57)

BIBLIOGRAFÍA:

1. Bleizgys A. Vitamin D dosing: Basic principles and a brief algorithm (2021 update). Vol. 13, *Nutrients*. MDPI; 2021.
2. Bikle DD. Vitamin D Metabolism, Mechanism of Action, and Clinical Applications. *Chem Biol*. 2014 Mar;21(3):319–29.
3. Holick MF. Vitamin D Deficiency. *New England Journal of Medicine*. 2007 Jul 19;357(3):266–81.
4. Caillet P, Goyer-Joos A, Viprey M, Schott AM. Increase of vitamin D assays prescriptions and associated factors: a population-based cohort study. *Sci Rep*. 2017 Sep 4;7(1):10361.
5. Greene-Finestone LS, Berger C, de Groh M, Hanley DA, Hidiroglou N, Sarafin K, et al. 25-Hydroxyvitamin D in Canadian adults: biological, environmental, and behavioral correlates. *Osteoporosis International*. 2011 May 21;22(5):1389–99.
6. Bischoff-Ferrari HA, Shao A, Dawson-Hughes B, Hathcock J, Giovannucci E, Willett WC. Benefit–risk assessment of vitamin D supplementation. *Osteoporosis International*. 2010 Jul 3;21(7):1121–32.
7. Bischoff-Ferrari HA, Dawson-Hughes B, Staehelin HB, Orav JE, Stuck AE, Theiler R, et al. Fall prevention with supplemental and active forms of vitamin D: a meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ*. 2009 Oct 1;339(oct01 1):b3692–b3692.
8. Minisola S, Colangelo L, Cipriani C, Pepe J, Cook DP, Mathieu C. Screening for hypovitaminosis D: cost-effective or not? *Eur J Endocrinol*. 2019 Mar;180(3):D1–7.
9. Giustina A, Bouillon R, Binkley N, Sempos C, Adler RA, Bollerslev J, et al. Controversies in Vitamin D: A Statement From the Third International Conference. *JBMR Plus*. 2020 Dec 10;4(12).
10. DeLuca HF. Overview of general physiologic features and functions of vitamin D. *Am J Clin Nutr*. 2004 Dec;80(6):S1689–96.
11. Singh RJ, Taylor RL, Reddy GS, Grebe SKG. C-3 Epimers Can Account for a Significant Proportion of Total Circulating 25-Hydroxyvitamin D in Infants, Complicating Accurate Measurement and Interpretation of Vitamin D Status. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006 Aug 1;91(8):3055–61.
12. Bouillon R. Free or Total 25OHD as Marker for Vitamin D Status? *Journal of Bone and Mineral Research*. 2016 Jun;31(6):1124–7.
13. Holick MF. Vitamin D Deficiency. *New England Journal of Medicine*. 2007 Jul 19;357(3):266–81.
14. Holick MF. Vitamin D Status: Measurement, Interpretation, and Clinical

- Application. *Ann Epidemiol*. 2009 Feb;19(2):73–8.
15. Bischoff-Ferrari HA, Willett WC, Wong JB, Stuck AE, Staehelin HB, Orav EJ, et al. Prevention of Nonvertebral Fractures With Oral Vitamin D and Dose Dependency. *Arch Intern Med*. 2009 Mar 23;169(6):551.
 16. Dusso AS, Brown AJ, Slatopolsky E. Vitamin D. *American Journal of Physiology-Renal Physiology*. 2005 Jul;289(1):F8–28.
 17. Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, Gordon CM, Hanley DA, Heaney RP, et al. Evaluation, Treatment, and Prevention of Vitamin D Deficiency: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011 Jul;96(7):1911–30.
 18. Rusińska A, Pludowski P, Walczak M, Borszewska-Kornacka MK, Bosowski A, Chlebna-Sokół D, et al. Vitamin D Supplementation Guidelines for General Population and Groups at Risk of Vitamin D Deficiency in Poland—Recommendations of the Polish Society of Pediatric Endocrinology and Diabetes and the Expert Panel With Participation of National Specialist Consultants and Representatives of Scientific Societies—2018 Update. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2018 May 31;9.
 19. Holick MF. The vitamin D deficiency pandemic: Approaches for diagnosis, treatment and prevention. *Rev Endocr Metab Disord*. 2017 Jun 17;18(2):153–65.
 20. Pilz S, Zittermann A, Trummer C, Theiler-Schwetz V, Lerchbaum E, Koppel MH, et al. Vitamin D testing and treatment: a narrative review of current evidence. *Endocr Connect*. 2019 Feb;8(2):R27–43.
 21. Grant W, Lahore H, McDonnell S, Baggerly C, French C, Aliano J, et al. Evidence that Vitamin D Supplementation Could Reduce Risk of Influenza and COVID-19 Infections and Deaths. *Nutrients*. 2020 Apr 2;12(4):988.
 22. Pludowski P, Holick MF, Grant WB, Konstantynowicz J, Mascarenhas MR, Haq A, et al. Vitamin D supplementation guidelines. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2018 Jan;175:125–35.
 23. Feng Y, Cheng G, Wang H, Chen B. The associations between serum 25-hydroxyvitamin D level and the risk of total fracture and hip fracture. *Osteoporosis International*. 2017 May 20;28(5):1641–52.
 24. Holvik K, Gjesdal CG, Tell GS, Grimnes G, Schei B, Apalset EM, et al. Low serum concentrations of alpha-tocopherol are associated with increased risk of hip fracture. A NOREPOS study. *Osteoporosis International*. 2014 Nov 26;25(11):2545–54.
 25. Lv QB, Gao X, Liu X, Shao ZX, Xu QH, Tang L, et al. The serum 25-hydroxyvitamin D levels and hip fracture risk: a meta-analysis of prospective cohort studies. *Oncotarget*. 2017 Jun 13;8(24):39849–58.
 26. Lips P, Cashman KD, Lamberg-Allardt C, Bischoff-Ferrari HA, Obermayer-Pietsch B, Bianchi ML, 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 Apr;180(4):P23–54.
27. Drezner MK. Clinical disorders of phosphate homeostasis. Elsevier Academic Press. 2005;2ªed(Vitamin D).
 28. Pludowski P, Kos-Kudła B, Walczak M, Fal A, Zozulińska-Ziółkiewicz D, Sieroszewski P, et al. Guidelines for Preventing and Treating Vitamin D Deficiency: A 2023 Update in Poland. *Nutrients*. 2023 Jan 30;15(3):695.
 29. Lopez AG, Kerlan V, Desailoud R. Non-classical effects of vitamin D: Non-bone effects of vitamin D. *Ann Endocrinol (Paris)*. 2021 Feb;82(1):43–51.
 30. 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 Jan;62(1):147–52.
 31. Yisak H, Ewunetei A, Kefale B, Mamuye M, Teshome F, Ambaw B, et al. Effects of Vitamin D on COVID-19 Infection and Prognosis: A Systematic Review. *Risk Manag Healthc Policy*. 2021 Jan;Volume 14:31–8.
 32. Kimball SM, Holick MF. Official recommendations for vitamin D through the life stages in developed countries. *Eur J Clin Nutr*. 2020 Nov 20;74(11):1514–8.
 33. Ebadi M, Montano-Loza AJ. Perspective: improving vitamin D status in the management of COVID-19. *Eur J Clin Nutr*. 2020 Jun 12;74(6):856–9.
 34. Amrein K, Scherkl M, Hoffmann M, Neuwersch-Sommeregger S, Köstenberger M, Tmava Berisha A, et al. Vitamin D deficiency 2.0: an update on the current status worldwide. *Eur J Clin Nutr*. 2020 Nov 20;74(11):1498–513.
 35. Wimalawansa SJ. Global epidemic of coronavirus—COVID-19: What can we do to minimize risks. *Eur J Biomed Pharm Sci*. 2020;7(3):432–8.
 36. Charoenngam N, Holick MF. Immunologic Effects of Vitamin D on Human Health and Disease. *Nutrients*. 2020 Jul 15;12(7):2097.
 37. Gröber U, Holick MF. The coronavirus disease (COVID-19) – A supportive approach with selected micronutrients. *International Journal for Vitamin and Nutrition Research*. 2022 Jan;92(1):13–34.
 38. Charoenngam N, Shirvani A, Holick MF. Vitamin D and Its Potential Benefit for the COVID-19 Pandemic. *Endocrine Practice*. 2021 May;27(5):484–93.
 39. Cucalón Arenal JM, Blay Cortés MG, Zumeta Fustero J, Blay Cortés V. Actualización en el tratamiento con colecalciferol en la hipovitaminosis D desde atención primaria. *Medicina General y de Familia*. 2019;8(2):68–78.
 40. Casado E, Quesada JM, Naves M, Peris P, Jódar E, Giner M, et al. Recomendaciones de la SEIOMM en la prevención y tratamiento del déficit de vitamina D. *Rev Osteoporos Metab Miner*. 2021;13(2):84–97.
 41. Chevalley T, Brandi ML, Cashman KD, Cavalier E, Harvey NC, Maggi S, et al. Role of vitamin D supplementation in the management of musculoskeletal

- diseases: update from an European Society of Clinical and Economical Aspects of Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases (ESCEO) working group. *Aging Clin Exp Res.* 2022 Oct 26;34(11):2603–23.
42. Vademecum España. www.vademecum.es.
 43. Bertoldo F, Cianferotti L, di Monaco M, Falchetti A, Fassio A, Gatti D, et al. Definition, Assessment, and Management of Vitamin D Inadequacy: Suggestions, Recommendations, and Warnings from the Italian Society for Osteoporosis, Mineral Metabolism and Bone Diseases (SIOMMMS). Vol. 14, *Nutrients.* MDPI; 2022.
 44. Tarazona-Santabalbina FJ, Cuadra L, Cancio JM, Carbonell FR, Garrote JMPC, Casas-Herrero Á, et al. VitaminD supplementation for the prevention and treatment of COVID-19: a position statement from the Spanish Society of Geriatrics and Gerontology. *Rev Esp Geriatr Gerontol.* 2021 May;56(3):177–82.
 45. Giustina A, Bouillon R, Dawson-Hughes B, Ebeling PR, Lazaretti-Castro M, Lips P, et al. Vitamin D in the older population: a consensus statement. Vol. 79, *Endocrine.* Springer; 2023. p. 31–44.
 46. Chevalley T, Brandi ML, Cashman KD, Cavalier E, Harvey NC, Maggi S, et al. Role of vitamin D supplementation in the management of musculoskeletal diseases: update from an European Society of Clinical and Economical Aspects of Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases (ESCEO) working group. Vol. 34, *Aging Clinical and Experimental Research.* Springer Science and Business Media Deutschland GmbH; 2022. p. 2603–23.
 47. Zhao JG, Zeng XT, Wang J, Liu L. Association Between Calcium or Vitamin D Supplementation and Fracture Incidence in Community-Dwelling Older Adults. *JAMA.* 2017 Dec 26;318(24):2466.
 48. Mataix Verdú FJ. Tabla de composición de alimentos. . 5ª Edición. Editorial Universidad de Granada, editor. 2011.
 49. Varsavsky M, Rozas Moreno P, Becerra Fernández A, Luque Fernández I, Quesada Gómez JM, Ávila Rubio V, et al. Recomendaciones de vitamina D para la población general. *Endocrinol Diabetes Nutr.* 2017 Mar;64:7–14.
 50. Kennel KA, Drake MT, Hurley DL. Vitamin D Deficiency in Adults: When to Test and How to Treat. *Mayo Clin Proc.* 2010 Aug;85(8):752–8.
 51. Olza J, Aranceta-Bartrina J, González-Gross M, Ortega R, Serra-Majem L, Varela-Moreiras G, et al. Reported Dietary Intake, Disparity between the Reported Consumption and the Level Needed for Adequacy and Food Sources of Calcium, Phosphorus, Magnesium and Vitamin D in the Spanish Population: Findings from the ANIBES Study †. *Nutrients.* 2017 Feb 21;9(2):168.
 52. Chiodini I, Bolland MJ. Calcium supplementation in osteoporosis: useful or harmful? *Eur J Endocrinol.* 2018 Apr;178(4):D13–25.

53. Bolland MJ, Grey A, Reid IR. Should we prescribe calcium or vitamin D supplements to treat or prevent osteoporosis? *Climacteric*. 2015 Dec 18;18(sup2):22–31. <http://dx.doi.org/10.4321/S1889-836X2021000200007>
54. Bolland MJ, Grey A, Reid IR. Should we prescribe calcium or vitamin D supplements to treat or prevent osteoporosis? *Climacteric*. 2015 Dec 18;18(sup2):22–31.
55. Pino DJ, Paz DH. Recomendaciones de la SEIOMM en la prevención y tratamiento del déficit de vitamina D. *Rev Osteoporos Metab Miner* [Internet]. 2021;13(2):84–97. Available from:
56. Gil Martínez V, Avedillo Salas A, Santander Ballestín S. Vitamin Supplementation and Dementia: A Systematic Review. *Nutrients*. 2022 Feb 28;14(5):1033.
57. Liu D, Meng X, Tian Q, Cao W, Fan X, Wu L, et al. Vitamin D and Multiple Health Outcomes: An Umbrella Review of Observational Studies, Randomized Controlled Trials, and Mendelian Randomization Studies. *Advances in Nutrition*. 2022 Jul;13(4):1044–62.



Sociedad Española
de Geriátría y Gerontología

Patrocinado por

