

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

Gómez de Tejada Romero MJ¹, Sosa Henríquez M², Del Pino Montes J³, Jódar Gimeno E⁴, Quesada Gómez JM⁵, Canelo Hidalgo MJ⁶, Díaz Curiel M⁷, Mesa Ramos M⁸, Muñoz Torres M⁹, Carpintero Benítez P¹⁰, Navarro Ceballos C¹¹, Valdés y Llorca C¹², Giner Ruíz V¹³, Blázquez Cabrera JA¹⁴, García Vadillo JA¹⁵, Martínez Rodríguez ME¹⁶, Peña Arrebola A¹⁶, Palacios Gil-Antuñano S¹⁷

1 Secretaria de la SEIOMM y coordinadora general del proyecto - 2 Presidente de la SEIOMM - 3 Vice-Presidente de la SEIOMM - 4 Tesorero de la SEIOMM - 5 Experto en vitamina D de la SEIOMM - 6 Por la Asociación Española para el Estudio de la Menopausia (AEEM) - 7 Por la Fundación Hispana de Osteoporosis y Enfermedades Metabólicas Óseas (FHOEMO) - 8 Por la Sociedad Española de Cirugía Ortopédica y Traumatología (SECOT-GEIOS) - 9 Por la Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición (SEEN) - 10 Por la Sociedad Española de Fracturas Osteoporóticas (SEFRAOS) - 11 Por la Sociedad Española de Geriátrica y Gerontología (SEGG) - 12 Por la Sociedad Española de Médicos de Atención Primaria (SEMERGEN) - 13 Por la Sociedad Española de Medicina Familiar y Comunitaria (SEMFyC) - 14 Por la Sociedad Española de Medicina Interna (SEMI) - 15 Por la Sociedad Española de Reumatología (SER) - 16 Por la Sociedad Española de Rehabilitación y Medicina Física (SERMEF) - 17 Por la Sociedad Iberoamericana de Osteoporosis y Metabolismo Mineral (SIBOMM)

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

Introducción

En los últimos años se ha producido un notable interés por la vitamina D, no sólo por su importancia crucial en el metabolismo mineral óseo, sino también por los efectos extraóseos, cada vez mejor conocidos.

Así mismo, se ha constatado la existencia de valores séricos bajos de vitamina D, por debajo de lo deseable, en diferentes poblaciones, tanto sanas como enfermas, y se discute cuáles serían los niveles óptimos de vitamina D en sangre.

Por todo ello, la Sociedad Española de Investigación Ósea y Metabolismo Mineral (SEIOMM), conjuntamente con todas las Sociedades Científicas implicadas en el estudio del metabolismo óseo, han elaborado el presente documento de posición sobre las necesidades y niveles óptimos de vitamina D.

Material y método

Se ha elaborado el contenido del presente documento de posición en las siguientes etapas:

a) Reunión de un grupo de expertos en osteoporosis para plantear las preguntas clínicas relevantes relacionadas con la vitamina D (Tabla 1).

b) Creación de un equipo de revisión sistemática, formado por dos expertos en metabolismo mineral óseo que realizaron la búsqueda, revisión estandarizada, análisis crítico y tabulación de los artículos relevantes que fueron publicados en castellano e inglés desde enero de 2000 hasta mayo de 2010. La búsqueda se realizó utilizando los términos MeSH (*Medical Subject Headings*) de la *National Library of Medicine of National Institutes of Health* - EE.UU.-), relacionados con el tema. Con estos términos, se consultaron las siguientes bases de datos: PubMed, Medline Plus, Biblioteca Cochrane, Up to Date y OVID. Así mismo, se efectuó una búsqueda ascendente a partir de guías de práctica clínica previamente publicadas sobre el tema y artículos sugeridos por el grupo de expertos.

c) Se han incluido los artículos con el mejor nivel de evidencia (Tabla 2) disponibles para cada pregunta planteada.

d) Posteriormente, según los resultados obtenidos de la búsqueda, se efectuó la redacción de un borrador del documento de posición por el grupo de expertos clínicos para responder a las preguntas previamente formuladas y consensuar las recomendaciones teniendo en cuenta las repercusiones sociales, económicas y sanitarias. En caso de discordancia, se formuló la opinión de la mayoría, dejando constancia de la ausencia de unanimidad.

1ª PARTE. REVISIÓN DE LA LITERATURA

Introducción

1. Fuentes de la vitamina D

Más del 90% de la vitamina D de nuestro organismo proviene de la transformación del 7-dehidrocolesterol en previtamina D₃ y posteriormente en vitamina D₃ por la acción de la radiación ultravioleta B del sol sobre la piel. No hay temor a una intoxicación vitamínica por un exceso de exposición solar, ya que las pre-vitaminas y vitamina D sintetizadas en exceso se degradan en la misma piel a metabolitos inactivos.

El resto se obtiene por absorción intestinal, bien a partir de la dieta (aunque los alimentos que contienen vitamina D no aportan cantidades suficientes) o bien por la toma de suplementos¹.

2. Fisiología de la Vitamina D. Acciones óseas y extraóseas

La vitamina D realmente está formada por una verdadera familia de sustancias químicas con semejante actividad. Pero cuando hablamos de vitamina D de forma genérica nos referimos tanto a la vitamina D₃ (colecalfiferol) como a la vitamina D₂ (ergocalciferol), la primera fisiológica en el ser humano, y la segunda obtenida por la irradiación UV del ergosterol contenido en levaduras. La vitamina D de la dieta, absorbida con la fracción de los quilomicrones o sintetizada en la piel y posteriormente también sus metabolitos, circula unida a una proteína transportadora (DBP). En el hígado sufre una hidroxilación por acción de la 25-hidroxilasa para formar el calcifediol o calcidiol (25 hidroxicoalciferol, 25 hidroxivitamina D, 25(OH)D). El calcifediol tiene una concentración elevada y una vida media larga, de dos o tres semanas, por lo que se emplea para evaluar el estado corporal de vitamina D (ver más adelante), y constituye el sustrato idóneo para la formación de calcitriol ó 1,25 dihidroxivitamina D (1,25(OH)₂D), metabolito hormonalmente activo del sistema endocrino de la vitamina D¹⁻³.

El complejo formado por el calcifediol y su proteína transportadora, [25(OH)D]-DBP, se une a la megalina (proteína localizada en la membrana plasmática de las células tubulares renales), que lo introduce en la célula. En ésta, la 25(OH)D es liberada y dirigida a la mitocondria, donde, por la acción de la 25-hidroxivitamina D-1 α -hidroxilasa es transformada en 1,25(OH)₂D, la cual tiene como función endocrina principal mantener la

homeostasis del calcio. Este equilibrio, a su vez, es primordial para que diversas funciones metabólicas sean llevadas a cabo con normalidad, para que la transmisión muscular sea adecuada y para que la mineralización ósea se produzca correctamente. Su función calciotropa la realiza actuando en las células intestinales, paratiroides, óseas y renales, como veremos a continuación¹⁻³.

En el intestino, la acción de la vitamina D es fundamental para la absorción del calcio por vía transcelular saturable, especialmente cuando procede de los alimentos o de compuestos poco ionizables. Cuando se produce deficiencia en vitamina D, la absorción de calcio disminuye un 15% (y hasta un 60% la de fósforo), disminuyendo así el calcio sérico ionizado. Este descenso es detectado por los sensores de calcio de las glándulas paratiroides, las cuales responden con un aumento de la secreción de hormona paratiroidea (PTH)^{1,4}, cuya función es mantener los niveles séricos de calcio adecuados, para lo cual actúa en el riñón, tal y como veremos más adelante, y en el hueso, donde estimula la resorción ósea. Esto último lo realiza aumentando en los osteoblastos la expresión de RANKL, que se une al receptor RANK de la membrana plasmática de los precursores monocitarios de los osteoclastos, induciendo su maduración. Los osteoclastos maduros se unen entonces a la superficie ósea para iniciar su acción resorptiva al liberar sobre ella ácido clorhídrico y colagenasa. El calcio y el fósforo liberados en este proceso pasan a la circulación, y de esta manera aumentan los niveles séricos^{1,3}.

En el riñón, la PTH reabsorbe el calcio filtrado (tanto en el túbulo distal como en el proximal) y disminuye la reabsorción de fósforo, dando lugar a fosfatemia y, por tanto, hipofosfatemia. Ambos (PTH e hipofosfatemia) estimulan a su vez potently la producción renal de 1,25(OH)₂D.

El calcio y el fósforo son imprescindibles para que se produzca una mineralización correcta; cuando es inadecuado el aporte de calcio al organismo, la 1,25(OH)₂D ayuda a mantener la homeostasis del calcio, actuando sobre los receptores para la vitamina D (VDR, *vitamin D receptor*) de los osteoblastos en los que induce de modo semejante a la PTH, la formación de RANKL.

Además de en estas acciones endocrinas que podríamos denominar "tradicionales" o "clásicas" que regulan la homeostasis calcio-fósforo y ósea, el sistema endocrino de la vitamina D tiene otras funciones auto-paracrinas en todo el organismo^{1,5}. La mayoría de tejidos y células, normales o neoplásicas, como músculo, corazón, cerebro, vasos sanguíneos, mama, colon, próstata, páncreas, piel y sistema inmune entre otros poseen VDR y enzimas activadoras del 25(OH)D como la 1-hidroxilasa, en estas localizaciones no regulada por la PTH, para sintetizar 1,25(OH)₂D, y, como sucede en el riñón, enzimas inactivadoras como la 24 hidroxilasa, que cataboliza tanto la 25(OH)D como la 1,25(OH)₂D para formar, respectivamente, 24,25(OH)₂D y 1,24,25(OH)₃D, y acabar formando ácido calcitroico, soluble en agua, e inactivo biológicamente.

La 1,25(OH)₂D se une a su VDR de alta afinidad, y regula la transcripción de aproximadamente un 3% del genoma humano. Interviene en la regulación del crecimiento y maduración celular, inhibe la producción de renina e incrementa la secreción de insulina y la sensibilidad a la misma, modulando la función de linfocitos B y T activados y macrófagos entre otras acciones, que le confieren importantes implicaciones para la salud^{5,6}.

Preguntas planteadas por el Comité de Expertos: Búsqueda de evidencias

1ª. Niveles óptimos de vitamina D

Un adecuado estado del sistema endocrino de la vitamina D es trascendental para el correcto funcionamiento, no sólo óseo, sino de prácticamente todo el organismo. El principal indicador de dicho sistema es la 25(OH)D, el metabolito de mayor vida media y sustrato imprescindible para la síntesis de la 1,25(OH)₂D, tanto en riñón como en otras células o tejidos, por lo que su medida es comúnmente aceptada como indicador del estado de vitamina D⁴⁷.

Un problema fundamental en la determinación de 25(OH)D lo constituye la precisión y reproducibilidad de los métodos disponibles para su medida⁶. Durante mucho tiempo no existió un consenso en cuanto a cuáles son los niveles óptimos de 25(OH)D en la población, si bien en los últimos años ha existido un creciente interés por establecerlos. Algunos estudios demostraron que con niveles de 25(OH)D superiores a 30-40 ng/ml (75-100 nmol/l), en adultos, se consigue la máxima absorción intestinal de calcio^{8,9} y al mismo tiempo los niveles más bajos de PTH, evitando la aparición de un hiperparatiroidismo secundario¹⁰. Se asume que los niños tienen los mismos requerimientos que los adultos, si bien no se han realizado estudios en este sentido que lo confirme.

A partir de estos hallazgos se generaliza la opinión de que las necesidades óptimas de vitamina D son aquéllas que permiten mantener unos niveles séricos de 25(OH)D superiores a 30 ng/ml (75 nmol/l)^{11,12}.

Ante estos resultados, cada vez existe más acuerdo en aceptar estos niveles como los más beneficiosos para asegurar la salud ósea^{8,13}. La concentración sérica mínima deseable de 25(OH)D debería ser en todas las personas superior a 20 ng/ml, lo cual implicaría una media cercana a los 30 ng/ml en toda la población¹⁴. Bischoff-Ferrari y cols. incluso sugieren que, para asegurar otros objetivos extraóseos del salud, las cifras óptimas

Tabla 1. Preguntas planteadas por el panel de expertos

1. ¿Cuáles son los niveles óptimos de vitamina D?
2. ¿Son adecuados los niveles de vitamina D en la población española? - Prevalencia de hipovitaminosis D en España
3. ¿Cuáles son los requerimientos de vitamina D? a- En la población general b- En situaciones específicas: - En niños y adolescentes - En la postmenopausia - En el anciano. c- En situaciones patológicas: - En el paciente con osteoporosis - En el paciente con fractura - En el paciente que recibe corticoides
4. Vitamina D y caídas, fuerza muscular y equilibrio - Pacientes discapacitados.
5. Tratamiento con vitamina D. ¿Sola o siempre con calcio? - En la prevención de la osteoporosis - En el tratamiento de la osteoporosis, por si mismos - Conjuntamente con otros fármacos antiosteoporóticos

de 25(OH)D deberían ser superiores, entre 36-40 ng/ml¹². Estos datos son corroborados por un estudio realizado en poblaciones muy expuestas al sol, en las cuales es muy difícil sobrepasar una concentración sérica de 25(OH)D de 65-70 ng/ml¹⁵.

La IOF aconseja alcanzar estos niveles de 25(OH)D en sus recientes recomendaciones sobre vitamina D en ancianos¹⁶ y la NOF recomienda al público en general la necesidad de mantener los niveles de 25(OH)D por encima de estos valores (www.nof.org). Por debajo de estos niveles óptimos, en general, se considera que hay una insuficiencia cuando los niveles están comprendidos entre 20 y 30 ng/ml (50 y 75 nmol/l); la deficiencia de vitamina D, observada en individuos con osteomalacia o raquitismo, aparece con valores inferiores a 20 ng/ml (50 nmol/l)^{4,8,10,13} (Tabla 3).

Por tanto, niveles séricos de 25(OH)D entre 30 y 75 ng/ml parecen los más fisiológicos, y por tanto recomendables. Respecto a valores superiores, en una revisión de treinta trabajos no se ha evidenciado toxicidad en pacientes con niveles de 25(OH)D por debajo de 100 ng/ml. Se ha propuesto que el umbral mínimo de toxicidad está por encima de los 150 ng/ml (375 nmol/l)^{4,9}.

2ª. Niveles de vitamina D en la población española

En la actualidad, la insuficiencia e incluso franca deficiencia de 25(OH)D constituye una pandemia que afecta a más de la mitad de la población general^{8,17}, y tanto a niños y adolescentes¹⁸⁻²¹ como a adultos²², mujeres postmenopáusicas²³ y ancianos²⁴⁻²⁶; en éstos, si tienen fracturas osteoporóticas,

la prevalencia de hipovitaminosis D llega al 100%⁴. Holick y Chen en 2008 describieron la deficiencia de vitamina D como un problema de salud mundial con diversas consecuencias patológicas⁸, y una revisión reciente realizada por Mithal y cols. de estudios sobre hipovitaminosis D a lo largo de todo el mundo concluyó que dicho déficit está emergiendo de forma global como un problema mayor de salud²⁷.

Esta situación se produce también en España, tal y como se observa en los diversos estudios realizados en el país²⁸⁻³⁵. A pesar de tener una climatología propicia para que se pudiera producir una adecuada síntesis de vitamina D por exposición solar, los niveles generales son semejantes o incluso inferiores a los descritos en Europa central o Escandinavia en trabajos previos^{36,37}, aunque la variación interlaboratorio de los diferentes métodos empleados hace difícil una comparación rigurosa.

El estado paradójico de hipovitaminosis que se observa en nuestro país, y que se aprecia también en otros países mediterráneos, se ha tratado de explicar por el escaso aporte dietético de vitamina D que no puede ser compensado por la síntesis cutánea³⁸. Por otro lado, hay que saber que la mayor parte de la Península Ibérica está por encima del paralelo 35° N, de manera que la inclinación de los rayos solares hace que la posibilidad de sintetizar vitamina D en los meses de invierno y primavera sea reducida³⁶.

Sin embargo, la insuficiencia de vitamina D en España no debe explicarse sólo por los factores geográficos; en algunos estudios se ha observado niveles bajos de vitamina D en poblaciones con una adecuada, incluso abundante, exposición solar, como el realizado en practicantes habituales de surf en Hawái por Binkley y cols.³⁹. En nuestro país, donde existe una variación estacional importante en los niveles de vitamina D entre los meses de mayor insolación (verano-otoño) y los de menor (invierno-primavera), se ha observado que, no obstante, apenas se normalizan después de los primeros²⁸. Esta insuficiencia se observa en niños y jóvenes^{29,30}, persiste en adultos³¹, en mujeres postmenopáusicas sanas^{32,33} y en mujeres con osteoporosis³⁶ y, lógicamente, es patente en ancianos, tanto si viven en su casa como, más aún, si viven en residencias^{28,34,35}.

3ª. Requerimientos de vitamina D

Es lógico pensar que los requerimientos de vitamina D deben ser aquéllos que mantienen los niveles óptimos de 25(OH)D. Sin embargo, las cantidades de vitamina D que venían siendo recomendadas hasta hace varios años para la población sana (200 UI/día desde el nacimiento hasta los 50 años, 400 UI para los adultos hasta los 70 años y 600 UI diarias para los mayores de 71 años) parecen insuficientes para ello, tal y como señalan varios autores^{4,8,40,41}. A esta misma conclusión llegan Ginde y cols., quienes realizaron un estudio demográfico para ver la tendencia de la insuficiencia de vitamina D en la población de EE.UU.⁴² com-

parando los niveles en la población estudiada en el NHANES durante los años de 1988 a 1994 (18.883 personas), y los recogidos en las personas estudiadas durante los años de 2001 a 2004 (13.369 personas), y observando un marcado descenso en los niveles de 25(OH)D con los años.

Si tenemos en cuenta los distintos grupos poblacionales, varios autores consideran ya la necesidad de que los niños y adolescentes adquieran diariamente 400 UI de vitamina D para alcanzar los valores séricos de 25(OH)D óptimos⁴³; en 2008, la Academia Americana de Pediatría incrementó la dosis diaria recomendada de vitamina D para niños y adolescentes a 400 UI, y cuando estas dosis no son alcanzadas con la dieta y la exposición solar, deben adquirirse mediante suplementos⁴⁴.

Para los adultos, aunque se ha recomendado durante mucho tiempo la adquisición diaria de 400 UI de vitamina D¹³, para alcanzar los niveles séricos óptimos de 20-30 ng/ml (50-75 nmol/l) se necesitan cantidades mucho más altas, de aproximadamente 1.700 UI/día⁴⁵. Cuando se dan dosis diarias de 1.000 UI durante 3 ó 4 meses, los niveles séricos de 25(OH)D aumentan 10 ng/ml, de forma que un sujeto con niveles de 10 ng/ml necesitaría 2.000 UI/día para alcanzar los 30 ng/ml considerados óptimos⁴⁶. El miedo a la toxicidad ha limitado las recomendaciones de los autores, ya que, como dijimos en el anterior apartado, se ha considerado que el límite superior de seguridad para evitar el riesgo de producir una hipercalcemia es de 150 ng/ml (375 nmol/l) séricos de 25(OH)D. Desde hace varios años algunos autores ya recomiendan cantidades superiores, tanto en hombres como en mujeres, entre 700-1.000 UI^{11,13,47,48,49}, y otros incluso indican que dosis diarias mayores, de 1.000-2.000 UI⁵⁰ y hasta de 2.600 UI, pueden ser mucho más efectivas para alcanzar niveles más adecuados de 25(OH)D sin ningún riesgo de toxicidad¹¹. En 2007, un panel de expertos elaboraron un documento de consenso para las guías nutricionales de vitamina D⁵¹, y en él declaran que el aporte máximo de seguridad de vitamina D ingerida, establecido en 2.000 UI diarias, debería ser reevaluado y elevado para permitir la realización de estudios que valoren el efecto de dosis altas diarias de vitamina D en el mantenimiento de una mejor salud general. En ese mismo año, Hathcock y cols.⁵², en una revisión sobre la seguridad de la vitamina D basada en el riesgo de hipercalcemia, concluyeron que el límite superior de ingesta de vitamina D en adultos debía ser de 10.000 UI diarias. Esto indica que el límite de seguridad está muy por encima de cualquiera de las cantidades recomendadas. Muy recientemente, la IOF en su documento de posición recomienda dosis de 800-1.000 UI/día, aunque en sujetos con riesgo de niveles séricos bajos de 25(OH)D (obesidad, osteoporosis, malabsorción, baja exposición solar, etc.) estas dosis diarias deben subir a 2.000 UI¹⁶.

En mujeres postmenopáusicas, al igual que en ancianos, ambas poblaciones con alto riesgo de

pérdida ósea, las cantidades que recomiendan los expertos llegan a ser mayores, entre 2.000 y 3.000 UI/día^{26,53,54}. Bacon y cols. valoraron la seguridad y efectividad de dosis altas, tales como 500.000 UI en dosis única, 500.000 UI de dosis inicial y 50.000 mensualmente de mantenimiento, o 50.000 UI mensuales, demostrando que eran tanto seguras como efectivas⁵⁷.

Hasta ahora hemos hablado de los requerimientos deseables para los sujetos sanos; evidentemente, los pacientes con osteoporosis deben ser considerados de manera especial, ya que en ellos la vitamina D juega un papel importante en la etiopatogenia de la enfermedad. Si bien no está claro si los suplementos de vitamina D por sí solos son suficientes para tratar la osteoporosis, es mundialmente reconocido que a estos pacientes deben procurárseles cantidades suficientes de vitamina D, que en la mayoría de los casos no adquieren por la dieta y la exposición al sol. Más adelante dedicaremos un apartado específico al tratamiento con vitamina D de la osteoporosis y su complicación, las fracturas.

Relacionados con ambos, osteoporosis y vitamina D, no debemos olvidar a los pacientes que reciben terapia corticoidea; en ellos se produce por la acción del fármaco una menor absorción intestinal de calcio junto con una mayor eliminación urinaria, lo cual induce un hiperparatiroidismo secundario. Aunque los estudios realizados respecto a su efectividad para prevenir la pérdida ósea o las fracturas en estos pacientes son muy heterogéneos y con número escaso de paciente (y por tanto, no concluyentes en general), es mayoritariamente reconocido que la vitamina D (junto con calcio) debe ser prescrita en todos los pacientes en tratamiento a largo plazo con corticoides a dosis altas, a fin de preservar el metabolismo óseo; si bien, también se considera en general que no deben ser prescritos solos, sino con algún fármaco antiosteoporótico (bifosfonatos, teriparatida), especialmente si se trata de pacientes con alto riesgo de fractura⁵⁶⁻⁶³.

Tabla 2. Niveles de evidencia. CEBM Oxford

Nivel de evidencia	Tipo de estudio
1a	Revisión sistemática de ensayos clínicos aleatorizados, con homogeneidad
1b	Ensayo clínico aleatorizado con intervalo de confianza estrecho
1c	Práctica clínica ("todos o ninguno") (*)
2a	Revisión sistemática de estudios de cohortes, con homogeneidad
2b	Estudio de cohortes o ensayo clínico aleatorizado de baja calidad(**)
2c	"Outcomes research" (†), estudios ecológicos
3a	Revisión sistemática de estudios caso-control, con homogeneidad
3b	Estudio caso-control
4	Serie de casos o estudios de cohortes y caso-control de baja calidad (‡)
5	Opinión de expertos sin valoración crítica explícita, o basados en la fisiología, "bench research" o "first principles" (§)

Se debe añadir un signo menos (-) para indicar que el nivel de evidencia no es concluyente si:

-Ensayo clínico aleatorizado con intervalo de confianza amplio y no estadísticamente significativo.

-Revisión sistemática con heterogeneidad estadísticamente significativa.

(*) Cuando todos los pacientes mueren antes de que un determinado tratamiento esté disponible, y con él algunos pacientes sobreviven, o bien cuando algunos pacientes morían antes de su disponibilidad, y con él no muere ninguno.

(**) Por ejemplo, con seguimiento inferior al 80%.

(†) El término *outcomes research* hace referencia a estudios de cohortes de pacientes con el mismo diagnóstico en los que se relacionan los eventos que suceden con las medidas terapéuticas que reciben.

(‡) Estudio de cohorte: sin clara definición de los grupos comparados y/o sin medición objetiva de las exposiciones y eventos (preferentemente ciega) y/o sin identificar o controlar adecuadamente variables de confusión conocidas y/o sin seguimiento completo y suficientemente prolongado. Estudio caso-control: sin clara definición de los grupos comparados y/o sin medición objetiva de las exposiciones y eventos (preferentemente ciega) y/o sin identificar o controlar adecuadamente variables de confusión conocidas.

(§) El término *first principles* hace referencia a la adopción de determinada práctica clínica basada en principios fisiopatológicos.

Tabla 3. Valoración de los niveles de 25(OH)D séricos

	ng/ml	nmol/l
Niveles suficientes de vitamina D	> 30 ng/ml	> 75 nmol/l
Insuficiencia de vitamina D	20 - 30 ng/ml	50 - 75 nmol/l
Deficiencia de vitamina D	< 20 ng/ml	< 50 nmol/l

1 ng/ml equivale a 2,5 nmol/l

No existe acuerdo ni unanimidad sobre las dosis de vitamina D que deben recibir los pacientes en terapia con glucocorticoides. En la Guía sobre Osteoporosis Corticoidea publicada por la Sociedad Española de Medicina Interna en 2007 se recomienda que la vitamina D se administre a dosis de 800-1000 UI/día, junto con 500-1.000 mg/día de calcio⁶³.

4ª. Vitamina D y caídas, fuerza muscular y equilibrio

Aparte de los efectos bien conocidos de la vitamina D en el metabolismo óseo, la hipovitaminosis D se asocia también a debilidad muscular, predominantemente en la musculatura proximal. Se ha demostrado en estudios experimentales que los metabolitos de la vitamina D influyen en la maduración y funcionamiento del músculo a través de los receptores para dichos metabolitos que la célula muscular posee⁶⁴. En una muestra de 976 personas mayores de 65 años se ha comprobado que sus niveles de vitamina D estaban inversamente correlacionados con tener peor forma física. Dada la alta prevalencia de deficiencia de vitamina D en poblaciones de ancianos, parecen justificados los estudios destinados a esclarecer dicha correlación, máxime al contarse cada vez con mayor número de ancianos en los que habrá que identificar factores de riesgo de discapacidad potencialmente modificables⁶⁵.

Stewart y cols. realizaron recientemente un estudio en 242 mujeres postmenopáusicas sanas (edad entre 48,8 y 60 años) con el objetivo de conocer la relación de los niveles de 25(OH)D con la obesidad, riesgo de caída y la debilidad muscular. El 19,4% tuvo valores de 25(OH)D < 50 nmol/l (20 mg/ml). Para ello, se buscó correlación con algunos indicadores de buena salud física, como la masa grasa androide, la masa magra corporal, el equilibrio y la fuerza de cierre manual, la fuerza del torso y la fuerza del miembro inferior. Obtuvieron que los niveles de vitamina D estaban correlacionados con todos los indicadores, excepto con la fuerza del torso y del miembro inferior, concluyendo que los niveles séricos de 25(OH)D pueden ser un contribuyente a los índices de salud física en las mujeres postmenopáusicas sanas⁶⁶.

Dicha debilidad muscular asociada a la hipovitaminosis D, si sobrepasa un determinado límite, puede afectar a la capacidad funcional y a la movilidad, lo cual sitúa especialmente a las personas ancianas en mayor riesgo de caída y, por tanto, de fractura. El aporte de suplementos de vitamina D a ancianos en situación de deficiencia puede mejorar la fuerza muscular y la capacidad funcional, lo cual resulta en una disminución de las caídas y, por tanto, del riesgo de fracturas no vertebrales⁶⁷. Bunout y cols. valoraron los efectos del entrenamiento de resistencia y el aporte de suplementos de vitamina D en la forma física de 96 ancianos sanos con bajos niveles de vitamina D, concluyendo que la adición de ésta mejoró la velocidad de marcha y la estabilidad, mientras que el entrenamiento mejoró la fuerza muscular⁶⁸.

Algunos autores encuentran que en los ancianos sanos los suplementos de vitamina D no previenen el descenso de la fuerza muscular debido a la involución por la edad^{64,69}. En una revisión realizada por Annweiler y cols., los resultados acerca de la asociación de la vitamina D y la función física fueron controvertidos⁷⁰. Dhesi y cols. realizaron un estudio en 139 sujetos ambulatorios mayores de 65 años con historia de caídas e hipovitaminosis (niveles de 25(OH)D \leq 12 μ g/l), y a los que se les administró aleatoriamente bien una dosis única de 600.000 UI de ergocalciferol intramuscular, o bien placebo. Los resultados mostraron que, a los 6 meses, los sujetos que recibieron el suplemento de vitamina D tuvieron beneficios significativos en la función física, el tiempo de reacción y el equilibrio, aunque no en la fuerza muscular⁷¹. Estudios más recientes continúan la controversia: Moreira-Pfrimer y cols. estudiaron la fuerza muscular a 46 sujetos institucionalizados de \geq 65 años de edad, a los que se les administró durante 6 meses de forma aleatoria o calcio diario más placebo, o calcio diario más colecalciferol oral (dosis iniciales de 150.000 UI mensuales durante dos meses, seguidas de 90.000 UI mensuales durante 4 meses). A los 6 meses, y en ausencia de práctica de ejercicio físico, la fuerza de los flexores de cadera aumentó en el grupo que recibió vitamina D un 16,4% ($p=0,0001$), y la fuerza de los extensores de la rodilla lo hizo un 24,6% ($p=0,0007$)⁷². Lips y cols. realizaron un trabajo en el que asignaron de forma aleatoria dosis de 8.400 UI semanales de colecalciferol o placebo a 226 sujetos de \geq 70 años de edad cuyas concentraciones de 25(OH)D en sangre fueron entre 6 y 20 ng/ml. Para valorar la función muscular y el equilibrio, se les midió a las 8 y 16 semanas la caída mediolateral corporal con los ojos abiertos con una plataforma AccuSway^{PLUS} y se les realizó una batería de ejercicios físicos cortos (SPPB, *Short Physical Performance Battery*). En los resultados obtenidos la vitamina D no redujo la caída mediolateral corporal ni mejoró la SPPB, aunque al agrupar a los sujetos según la caída mediolateral de base, los que tenían más inestabilidad (\geq 0,46 cm) la mejoraron significativamente cuando eran tratados con vitamina D a las 16 semanas ($p=0,047$). Es importante indicar que, si bien los niveles de 25(OH)D aumentaron en los pacientes tratados a las 8 semanas, no alcanzaron las cifras adecuadas (30 ng/ml) durante todo el periodo de estudio (16 semanas)⁷³.

En cuanto a su efecto en la reducción de las caídas, los mismos estudios que demuestran que los suplementos de vitamina D favorecen la función muscular y el equilibrio, sugieren que deben producir también una disminución de las caídas, y, por tanto, de las fracturas⁷¹. Varios meta-análisis publicados en los últimos años indican que los suplementos de vitamina D reducen el riesgo de caída en los ancianos⁷⁴, si bien en alguna se especifica que las dosis deben ser de 700-1.000 UI diarias, ya que a dosis menores (o concentraciones séricas < a 60 nmol/l) no se produce dicho efecto reductor, que puede llegar a ser del 22% (OR ajustado: 0,78; IC 95%: 0,64-0,92) comparado con los

Tabla 4. Estudios de referencia con fármacos utilizados en el tratamiento de la osteoporosis en mujeres postmenopáusicas. Objetivo principal: incidencia de fracturas

Fármaco	Nombre del estudio	Año	Primer autor (cita)	Grupo tratado	Calcio y vitamina D	Seguimiento
Etidronato	---	1990	Storm (101)	Mujeres con OP postmenopáusicas	Calcio y vitamina D (cantidades ND)	3 años
Alendronato	FIT	1996	Black (102)	Mujeres postmenopáusicas con DMO con FxV/ sin FxV	Carbonato calcio (500 mg/día de calcio elemento) y vitamina D (250 UI/día) si dieta baja en calcio (< 1.000 mg/día)	3 años
Risedronato	VERT	1999/2000	Harris / Reginster (103/104)	Mujeres postmenopáusicas < 85 años con al menos 2 FxV o una FxV y baja DMO (<i>T-score</i> < -2)	Carbonato calcio (1.000 mg/día), y vitamina D (500 UI/día) si 25 (OH) vit D < de 16 ng/ml ó 40 nmol/l	3 años
	HIP	2001	McClung (105)	Mujeres de 70-79 años y osteoporosis; o edad ≥ 80 años con al menos un factor de riesgo clínico de Fx cadera		3 años
Ibandronato	BONE	2004	Chesnut (106)	Mujeres postmenopáusicas con <i>T-score</i> ≤ -2 en al menos una vértebra lumbar y entre 1-4 FxV	Calcio (500 mg/día) y vitamina D (400 UI/día)	3 años
Zoledronato	HORIZON	2007	Black (107)	Mujeres con OP densitométrica con <i>T-score</i> < -2,5 sin fracturas; ó <i>T-score</i> < -2,5 y ≥ 1 FxV	Calcio (100-1.500 mg/día) y vitamina D (400-1.200 UI/día)	3 años
Raloxifeno	MORE	1999	Ettinger (108)	Mujeres de ≥ 2 años de menopausia con OP densitométrica	Calcio (500 mg/día) y colecalciferol (400-600 UI/día)	3 años
Teriparatida	---	2001	Neer (109)	Mujeres postmenopáusicas con al menos una FxV	Calcio (1.000 mg/día) y vitamina D (400-1.200 UI/día)	3 años inicial (19 meses)
PTH 1-84	TOP	2007	Greenspan (110)	Mujeres de 45 a 54 años postmenopáusicas con <i>T-score</i> < -3; ó <i>T-score</i> < -2,5 más 1-4 FxV	Citrato calcio (700 mg/día) y vitamina D (400 UI/día)	18 meses
Ranelato de Estroncio	TROPOS	2005	Reginsterb (111)	Mujeres postmenopáusicas con <i>T-score</i> < -2,5; ó, si >70 años, también con 1 riesgo de Fx	Calcio (>1.000mg/día) y vitamina D (400-800 UI/ día)	5 años (preliminar 3 años)
	SOTI	2004	Meunier (112)	Mujeres postmenopáusicas (>5 años), edad >50 años, con al menos 1 FxV y DMO ≤ 0,840 g/cm ²	Calcio (>1.000mg/día) y vitamina D (400-800 UI/día)	3 años
Calcitonina	PROOF	2000	Chesnut (113)	Mujeres postmenopáusicas con OP establecida	Calcio (1.000 mg/día) y vitamina D (400 UI/día)	5 años

OP: osteoporosis; DMO: densidad mineral ósea; Fx: fractura; FxV: fractura vertebral; ND: no disponible

pacientes que habían recibido calcio solamente o placebo⁷⁵. Esto mismo es corroborado en una revisión de la Cochrane realizada en 2009 por Gillespie y cols., quienes observan que los suplementos de vitamina D no reducen el riesgo de caída (RR 0,96; IC 95%: 0,92-1,01), pero indican que pueden hacerlo en personas con bajos niveles séricos de vitamina D⁷⁶. En otra revisión realizada más reciente, resultó que dichos suplementos reducen la tasa de caídas (*rate ratio*, RaR 0,72; IC 95%: 0,55-0,95), pero no el riesgo de caída (*risk ratio*, RR 0,98; IC 95%: 0,89-1,09)⁷⁷. Para añadir más controversia, en un estudio recientemente publicado y realizado en 2.252 mujeres de ≥ 70 años de edad no institucionalizadas para ver el efecto de una dosis alta única anual de 500.000 UI de colecalciferol, se observó que el grupo que tomó la dosis alta de vitamina D mostró un aumento en el número de caídas y de fracturas frente al grupo de las que tomaron placebo⁷⁸.

Por otro lado, se ha sugerido que podría existir una relación inversa entre niveles de vitamina D e intensidad del dolor músculo-esquelético, por lo que los niveles óptimos de vitamina D podrían ser útiles en pacientes con dolor secundario a complicaciones osteoporóticas^{79,80}.

En este apartado debemos hacer mención especial al efecto que los suplementos de vitamina D puedan realizar en los pacientes afectados con esclerosis múltiple (EM). Originalmente, la hipótesis de que un adecuado aporte de vitamina D pudiera prevenir la enfermedad se estableció para explicar su distribución geográfica; y desde entonces la hipovitaminosis D se ha considerado uno de los factores de riesgos ambientales de la EM⁸¹⁻⁸³. Sin embargo, recientemente se han realizado estudios que han demostrado asociación de niveles séricos bajos de 25(OH)D con la prevalencia, el riesgo de padecer EM, su incapacidad y la frecuencia entre los brotes^{84,85}.

No obstante, el potencial terapéutico en la EM establecida aún no ha sido suficientemente estudiado. Un trabajo recientemente publicado por Burton y cols. fue realizado en 49 pacientes de EM, de edad media 40,5 años y niveles séricos medios de 25(OH)D de 78 nmol/l, con una EDSS (*Expanded Disability Status Scale*) media de 1,34. Aleatoriamente se les asignó al grupo placebo (n=24) o al tratado, con dosis que fueron incrementándose escalonada hasta llegar a 40.000 UI/día a las 28 semanas, para así elevar rápidamente los niveles séricos de 25(OH)D y a la vez valorar su tolerabilidad. A continuación, las dosis se mantuvieron en 10.000 UI diarias durante 12 semanas, para posteriormente reducirlas hasta llegar a 0 UI/día (n=25). Durante todo el estudio se dio 1.200 mg/día de calcio. A pesar de alcanzar los niveles séricos de 25(OH)D un pico medio de 413 nmol/l, no ocurrieron efectos adversos significativos. El grupo tratado con vitamina D pareció tener menos brotes y una reducción persistente en la proliferación de linfocitos T, comparado con el grupo control. A pesar de reconocer que había variables de confusión en los resultados clínicos,

los autores concluyeron que altas dosis de suplementos de vitamina D tienen un evidente efecto inmunomodulador en la EM, además de ser seguros⁸⁶. Todos los investigadores consideran necesario que se realicen más estudios en este sentido.

5ª. Suplementos de calcio y vitamina D en la prevención y el tratamiento de la osteoporosis

Existe casi unanimidad entre los investigadores en la conclusión de que la vitamina D por sí sola es insuficiente para prevenir la fractura osteoporótica⁸⁷⁻⁹¹, y aquéllos que detectan un beneficio sobre el riesgo de fractura, indican que éste mejora al añadir calcio, con una reducción del 30% de dicho riesgo⁹². Al igual ocurre con los suplementos de calcio, que son considerados insuficientes por sí mismos para reducir el riesgo de fractura de cadera⁹³⁻⁹⁴, aunque algunos obtienen resultados que indican que los suplementos de calcio solo son suficientes para reducir el riesgo de fractura en general⁹⁵, e incluso de la vertebral⁹⁶.

Pero la mayoría de los estudios e investigadores coinciden en conceder a los suplementos de calcio más vitamina D un efecto positivo en la reducción del riesgo de fractura de alrededor de un 20%^{89-91,97}. Y ello se demuestra en varios meta-análisis realizados al respecto. Así, Bischoff-Ferrari y cols. publicaron un meta-análisis en 2005 en el que analizaron el efecto del calcio y la vitamina D en la prevención de fracturas de cadera y no vertebrales. Los autores observaron que a dosis de 700-800 UI/día de vitamina D, la reducción del riesgo de fractura de cadera fue del 26% (riesgo relativo, RR: 0,74; IC 95%: 0,61-0,88) y para las fracturas no-vertebrales del 23% (RR: 0,77; IC 95%: 0,68-0,87), mientras que con dosis más bajas de vitamina D, por debajo de 400 UI/día, no se observaba protección frente a las fracturas⁹⁸.

Posteriormente, Boonen y cols. profundizan en el meta-análisis anterior de Bischoff-Ferrari y encuentran que en 4 estudios clínicos aleatorizados que incluyeron a 9.083 pacientes, el riesgo relativo para la fractura de cadera no fue estadísticamente significativo (RR: 1,10; IC 95%: 0,89-1,36). En cambio, en los 6 estudios aleatorizados en los que se administró calcio y vitamina D y que incluyeron un total de 45.509 pacientes, el riesgo de fractura de cadera se redujo en un 18% (RR: 0,82; IC 95%: 0,71-0,94). No se observó heterogeneidad entre los estudios, y una comparación indirecta ajustada del conjunto de los riesgos relativos de ambos meta-análisis obtuvo una reducción del riesgo de fractura del 25% en las pacientes que habían recibido calcio y vitamina D frente a las que sólo habían tomado vitamina D (RR: 0,75; IC 95%: 0,58-0,96)⁹¹.

Más recientemente, Tang y cols. realizaron otro meta-análisis a partir de 29 estudios aleatorizados que incluyeron a un total de 63.897 pacientes, analizando tanto la reducción en el riesgo relativo de todas las fracturas como el incremento en la densidad mineral ósea. Estudiando las publicaciones en las que el objetivo principal fue la reducción del riesgo de fractura, se obtuvieron 17 estudios que incluyeron a un total de 52.625 pacien-

tes. En ellas se obtuvo una reducción del 12% en el riesgo de sufrir nuevas fracturas por fragilidad (RR: 0,88; IC 95%: 0,83-0,95; $p=0,0004$) y concluyeron que la evidencia apoya la utilización de calcio, o calcio combinado con un suplemento de vitamina D en el tratamiento de la osteoporosis en personas de 50 y más años y que, para un máximo efecto terapéutico, era necesario una dosis de 1.200 mg/día de calcio y 800 UI/día de vitamina D⁴⁸.

Según las últimas guías de práctica clínica, para que puedan ejercer un efecto preventivo del riesgo de fractura, las dosis mínimas diarias de suplementos recomendadas son 1.000-1.200 mg de calcio elemento más 800 UI (ó 20 µg) de vitamina D₃^{99,100}. Para garantizar la toma adecuada de calcio, cuando sea necesario, es recomendable hacerlo mediante la alimentación, siempre que sea posible.

Administración de calcio y vitamina D conjuntamente con otros fármacos antiosteoporóticos

Un adecuado aporte de calcio y vitamina D es preventivo cuando se prescribe un tratamiento con cualquier fármaco antiosteoporótico, sea antirresortivo, anabólico o de acción mixta. Puesto que difícilmente se alcanza con la dieta y la exposición solar solos, es necesario administrar conjuntamente suplementos de calcio y vitamina D. En todos los ensayos clínicos que se realizaron con los distintos fármacos antiosteoporóticos para demostrar su eficacia antifracturaria fueron administrados suplementos de calcio y de vitamina D a todas las participantes, lo cual indica que dicha eficacia no está demostrada en ausencia de unos correctos niveles de calcio y vitamina D. En la Tabla 4 mostramos dichos ensayos y las cantidades de calcio y vitamina D que fueron administradas¹⁰¹⁻¹¹⁵.

2ª PARTE. RESPUESTAS A LAS PREGUNTAS PLANTEADAS. RECOMENDACIONES

1.- ¿Cuáles son los niveles óptimos de vitamina D?

- Consideramos que los niveles óptimos de vitamina D deben estar entre 30 y 75 ng/ml, y que son claramente patológicos niveles inferiores a 20 ng/ml.

2.- ¿Son adecuados los niveles de vitamina D en la población española?

- No. La mayoría de la población española no alcanza los niveles óptimos de vitamina D. Dependiendo el tipo de población estudiada y el punto de corte, la prevalencia de deficiencia de vitamina D (< 20 ng/ml) oscila entre el 30% en los jóvenes y el 87% en los ancianos institucionalizados, siendo en las edades intermedias (adultos, postmenopausia) y en ancianos no institucionalizados entre un 50 y un 70%.

3.- ¿Cuáles son los requerimientos de vitamina D?

- En general, son aquéllos que aseguran los niveles óptimos séricos de vitamina D. La forma

de adquirir estos niveles óptimos puede ser mediante la exposición solar adecuada, la alimentación y los suplementos de vitamina D.

- En situaciones específicas, el panel establece las siguientes recomendaciones, si bien opina que cuando existe deficiencia de vitamina D son necesarias dosis más elevadas para conseguir los niveles óptimos:

- Niños, adolescentes: 400-600 UI/ día.
- Postmenopausia: 600-800 UI/ día.
- Ancianos: 800-1000 UI/ día.
- Pacientes con osteoporosis: 800-1000 UI/ día.
- Pacientes fracturados: 800-1000 UI/ día. Sobre la base de la alta prevalencia de deficiencia grave de vitamina D en los pacientes con fractura osteoporótica de cadera, el panel considera que es aconsejable realizar una determinación de los niveles de vitamina D, y cuando no fuera posible recomienda el uso de dosis superiores.
- Pacientes que reciben corticoides: 800-1000 UI/ día.

4.- Vitamina D y caídas, fuerza muscular y equilibrio

- El panel estima que en el caso especial del anciano institucionalizado, debido a la gran dificultad de alcanzar los niveles necesarios de vitamina D a través de medidas higiénico-dietéticas, se debe satisfacer los requerimientos mediante suplementos de vitamina D.

Por otro lado, no podemos concluir que el aporte de vitamina D mejore la fuerza muscular.

5.- Tratamiento con vitamina D, ¿sola o siempre con calcio?

a. - En la prevención de la osteoporosis:

- El panel considera que la prevención de la osteoporosis debe realizarse con unos buenos hábitos higiénico-dietéticos (adecuada exposición solar, alimentación rica en calcio). No está indicado el uso de fármacos de calcio y vitamina D para este cometido, salvo en los casos en que exista una situación que dificulte la obtención de los niveles óptimos de estas sustancias, que se suplementarán farmacológicamente.

b. - En el tratamiento de la osteoporosis, por sí mismos.

- El panel considera que no existe evidencia de que el tratamiento exclusivo de calcio y vitamina D tenga eficacia antifracturaria, salvo en determinada población, como los ancianos institucionalizados.

c. - Conjuntamente con otros fármacos antiosteoporóticos.

- Siempre que se emplee un fármaco de acción antiosteoporótica se debe añadir suplementos de vitamina D y calcio. No obstante, el panel considera que en aquellos pacientes en los que se garantice el aporte adecuado de calcio mediante la dieta, no es necesario el uso de suplementos de este elemento.

Bibliografía

1. Holick MF. Vitamin D. Photobiology, metabolism, mechanism of action, and clinical applications. En: Primer on the metabolic bone disease and disorders of mineral metabolism, 6ª edición. Washington DC. Ed. American Society for Bone and Mineral Research 2006;129-37.
2. DeLuca HF. Overview of general physiologic features and functions of vitamin D. *Am J Clin Nutr* 2004;80(Suppl.6):1689-96.
3. Dusso AS, Brown AJ, Slatopolsky E. Vitamin D. *Am J Physiol Renal Physiol* 2005;289:8-28.
4. Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med* 2007;357:266-81.
5. Quesada JM, Sosa M. Nutrición y Osteoporosis. Calcio y vitamina D. *Rev Osteoporos Metab Miner* 2010;2. [Epub ahead of print].
6. Binkley N, Krueger D, Gemar D, Drezner MK. Correlation among 25-hydroxy-vitamin D assays. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93:1804-8.
7. Quesada Gómez J. Insuficiencia de calcifediol (25(OH)D). Implicaciones para la salud. *Drugs Today* 2009;45(Suppl.A):1-31.
8. Holick MF, Chen TC. Vitamin D deficiency: a worldwide problem with health consequences. *Am J Clin Nutr* 2008;87:1080-6.
9. Heaney RP, Dowell MS, Hale CA, Bendich A. Calcium absorption varies within the reference range for serum 25-hydroxyvitamin D. *J Am Coll Nutr* 2003;22:142-6.
10. Holick MF, Siris ES, Binkley N, Beard MK, Khan A, Katzner JT, et al. Prevalence of Vitamin D inadequacy among postmenopausal North American women receiving osteoporosis therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:3215-24.
11. Binkley N, Krueger D. Evaluation and correction of low vitamin D status. *Curr Osteoporos Rep* 2008;6:95-9.
12. Bischoff-Ferrari HA, Giovannucci E, Willett WC, Dietrich T, Dawson-Hughes B. Estimation of optimal serum concentrations of 25-hydroxyvitamin D for multiple health outcomes. *Am J Clin Nutr* 2006;84:18-28.
13. Dawson-Hughes B, Heaney RP, Holick MF, Lips P, Meunier PJ, Vieth R. Estimates of optimal vitamin D status. *Osteoporos Int* 2005;16:713-6.
14. Roux C, Bischoff-Ferrari HA, Papapoulos SE, de Papp AE, West JA, Bouillon R. New insights into the role of vitamin D and calcium in osteoporosis management: an expert roundtable discussion. *Curr Med Res Opin* 2008;24:1363-70.
15. Barger-Lux MJ, Heaney RP. Effects of above average summer sun exposure on serum 25-hydroxyvitamin D and calcium absorption. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:4952-6.
16. Dawson-Hughes B, Mithal A, Bonjour JP, Boonen S, Burckhardt P, Fuleihan GEH, et al. IOF position statement: vitamin D recommendations for older adults. *Osteoporos Int* 2010;27. [Epub ahead of print].
17. Stechschulte SA, Kirsner RS, Federman DG. Vitamin D: bone and beyond, rationale and recommendations for supplementation. *Am J Med* 2009;122:793-802.
18. Greer FR. Defining vitamin D deficiency in children: beyond 25-OH vitamin D serum concentrations. *Pediatrics* 2009;124:1471-3.
19. Mansbach JM, Ginde AA, Camargo CA. Serum 25-hydroxyvitamin D levels among US children aged 1 to 11 years: do children need more vitamin D? *Pediatrics* 2009;124:1404-10.
20. Stoffman N, Gordon CM. Vitamin D and adolescents: what do we know? *Curr Opin Pediatr* 2009;21:465-71.
21. Saintonge S, Bang H, Gerber LM. Implications of a new definition of vitamin D deficiency in a multiracial US adolescent population: The National Health and Nutrition Examination Survey III. *Pediatrics* 2009;123:797-803.
22. Yerley EA. Assessing the vitamin D status of the US population. *Am J Clin Nutr* 2008;88:558-64.
23. Gaugris S, Heaney RP, Boonen S, Kurth H, Bentkover JD, Sen SS. Vitamin D inadequacy among postmenopausal women: a systematic review. *Q J Med* 2005;98:667-76.
24. Baraké R, Weiler H, Payette H, Gray-Donald K. Vitamin D supplement consumption is required to achieve a minimal target 25-hydroxyvitamin D concentration of ≥ 75 nmol/L in older people. *J Nutr* 2010;140:551-6.
25. Pekkarinen T, Turpeinen U, Hämäläinen E, Löytyniemi E, Alftan H, Välimäki MJ. Serum 25 (OH)D₃ vitamin status of elderly Finnish women is suboptimal even after summer sunshine but is not associated with bone density or turnover. *Eur J Endocrinol* 2010;162:183-9.
26. Leidig-Bruckner G, Roth HJ, Bruckner T, Lorenz A, Raue F, Frank-Raue K. Are commonly recommended dosages for vitamin D supplementation too low? Vitamin status and effects of supplementation on serum 25-hydroxyvitamin D levels – an observational study during clinical practice conditions. *Osteoporos Int* 2010;17. [Epub ahead of print].
27. Mithal A, Wahl DA, Bonjour JP, Burckhardt P, Dawson-Hughes B, Eisman JA, et al. Global vitamin D status and determinants of hypovitaminosis D. *Osteoporos Int* 2009;20:1807-20.
28. Gomez-Alonso C, Naves-Diaz ML, Fernandez-Martin JL, Diaz-Lopez JB, Fernandez-Coto MT, Cannata-Andia JB. Vitamin D status and secondary hyperparathyroidism: the importance of 25-hydroxyvitamin D cut-off levels. *Kidney Int* 2003;63(Suppl.85):44-8.
29. Calatayud M, Jodar E, Sanchez R, Guadalix S, Hawkins F. Prevalencia de concentraciones deficientes e insuficientes de vitamina D en una población joven y sana. *Endocrinol Nutr* 2009;56:164-9.
30. González Padilla E, García Santana S, González Rodríguez E, Groba Marco MV, Mirallave Pescador A, Soria López A, et al. Prevalencia de insuficiencia de vitamina D en estudiantes de Medicina canarios. *Rev Multidisciplinar Gerontol* 2009;19(Supl.1):16.
31. Mata-Granados JM, Luque de Castro MD, Quesada Gomez JM. Inappropriate serum levels of retinol, alpha-tocopherol, 25 hydroxyvitamin D₃ and 24,25 dihydroxyvitamin D₃ levels in healthy Spanish adults: simultaneous assessment by HPLC. *Clin Biochem* 2008;41:676-80.
32. Aguado P, del Campo MT, Garces MV, González-Casaús ML, Bernad M, Gijón-Baños J, et al. Low vitamin D levels in outpatient postmenopausal women from a rheumatology clinic in Madrid, Spain: their relationship with bone mineral density. *Osteoporos Int* 2000;11:739-44.
33. Mezquita-Raya P, Muñoz-Torres M, Luna JD, Luna V, Lopez-Rodriguez F, Torres-Vela E, et al. Relation between vitamin D insufficiency, bone density, and bone metabolism in healthy postmenopausal women. *J Bone Miner Res* 2001;16:1408-15.
34. Larrosa M, Gratacos J, Vaqueiro M, Prat M, Campos F, Roque M. Prevalencia de hipovitaminosis D en una población anciana institucionalizada. Valoración del tratamiento sustitutivo. *Med Clin (Barc)* 2001;117:611-4.
35. Perez-Llamas F, Lopez-Contreras MJ, Blanco MJ, Lopez-Azorin F, Zamora S, Moreiras O. Seemingly paradoxical seasonal influences on vitamin D status in nursing-home elderly people from a Mediterranean area. *Nutrition* 2008;24:414-20.
36. Quesada Gómez J, Mata Granados J, Delgadillo J, Ramírez R. Low calcium intake and insufficient serum Vitamin D status in treated and non-treated postmenopausal osteoporotic women in Spain. *J Bone Miner Metab* 2007;22:309.
37. Lips P, Duong T, Oleksik A, Black D, Cummings S, Cox D, et al. A global study of vitamin D status and parathyroid function in postmenopausal women with osteoporosis: baseline data from the multiple outcomes of raloxifene evaluation clinical trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:1212-21.
38. Quesada Gómez JM, Díaz Curiel M. Vitamin D Deficiency and Consequences for the Health of People in Mediterranean Countries (capítulo 23). En: Holick

- MF (Editor). Nutrition and Health: Vitamin D. Nueva York. Ed. Humana Press (Springer Science+Business Media, LLC); 2010. p. 303-9. DOI 10.1007/978-1-60327-303-9_23
39. Binkley N, Novotny R, Krueger D, Kawahara T, Daida YG, Lensmeyer G, et al: Low vitamin D status despite abundant sun exposure. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:2130-5.
 40. Standing Committee on the Scientific Evaluation of Dietary Reference Intakes Food and Nutrition Board, Institute of Medicine. Dietary Reference Intakes for Calcium, phosphorus, magnesium, vitamin D and fluoride. Washington, DC: National Academy Press;1999:250-87.
 41. Vieth R, Bischoff-Ferrari H, Boucher BJ, Dawson-Hughes B, Garland CF, Heaney RP, et al. The urgent need to recommend an intake of vitamin D that is effective. *Am J Clin Nutr* 2007;85:649-50.
 42. Ginde AA, Liu MC, Camargo CA. Demographic differences and trends of vitamin D insufficiency in the US population, 1988-2004. *Arch Intern Med* 2009;169:626-32.
 43. Rajakumar K, Thomas SB. Reemerging nutritional rickets: a historical perspective. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2005;159:335-41.
 44. Wagner CL, Creer FR, for the American Academy of Pediatrics Section on Breastfeeding; American Academy of Pediatrics Comité on Nutrition. Prevention of rickets and vitamin D deficiency in infants, children and adolescents. *Pediatrics* 2008;122:1142-52.
 45. Burger-Lux MJ, Heaney RP, Dowell S, Chen TC, Holick MF. Vitamin D and its major metabolites: serum levels alter graded oral doses in healthy men. *Osteoporos Int* 1998;8:222-30.
 46. Cannell JJ, Hollis BW. Use of vitamin D in clinical practice. *Altern Med Rev* 2008;13:6-20.
 47. Mosekilde L. Vitamin D requirement and setting recommendation levels: long-term perspective. *Nutr Rev* 2008;66:170-7.
 48. Tang BM, Eslick GD, Nowson C, Smith C, Bensoussan A: Use of calcium or calcium in combination with vitamin D supplementation to prevent fractures and bone loss in people aged 50 years and older: a meta-analysis. *Lancet* 2007;370:657-66.
 49. Bischoff-Ferrari H. Vitamin D: what is an adequate vitamin D level and how much supplementation is necessary? *Best Pract Res Clin Rheum* 2009;23:789-95.
 50. Pearce SHS, Cheetham TD. Diagnosis and management of vitamin D deficiency. *BMJ* 2010;340:b5664. doi:10.1136/bmj.b5664.
 51. Norman AW, Bouillon R, Whiting SJ, Vieth R, Lips P. 13th Workshop Consensus for vitamin D Nutritional Guidelines. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2007;103:204-5.
 52. Hathcock JN, Shao A, Vieth R, Heaney R. Risk assessment for vitamin D. *Am J Clin Nutr* 2007;85:6-18.
 53. Heaney RP. Barriers to optimizing vitamin D₃ intake for the elderly. *J Nutr* 2006;136:1123-5.
 54. Brown SE. Vitamin D and fracture reduction: an evaluation of the existing research. *Altern Med Rev* 2008;13:21-33.
 55. Bacon CJ, Gamble GD, Horne AM, Scout MA, Reid IR. High-dose oral vitamin D₃ supplementation in the elderly. *Osteoporos Int* 2009;20:1407-15.
 56. American College of Rheumatology. Recommendations for the prevention and treatment of Glucocorticoid-induced osteoporosis. *Arthr Rheum* 2001;44:1496-503.
 57. Van Staa TP. The pathogenesis, epidemiology and management of glucocorticoid-induced osteoporosis. *Calcif Tissue Int* 2006;79:129-37.
 58. Hoes JN, Jacobs JW, Boers M, Boumpas D, Buttgerit F, Caayers N, et al. EULAR evidence-based recommendations on the management of systemic glucocorticoid therapy in rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis* 2007;66:1560-7.
 59. Weng MY, Lane NE. Medication-induced osteoporosis. *Curr Osteoporos Rep* 2007;5:139-45.
 60. Doga M, Mazziotti G, Bonadonna S, Patelli I, Bilezikian JP, Cannalis E, et al. Prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis. *J Endocrinol Invest* 2008;31(Suppl.17):53-8.
 61. Stoch SA, Saag KG, Greenwald M, Sebba AI, Cohen S, Verbruggen N, et al. Once-weekly oral alendronate 70 mg in patients with glucocorticoid-induced bone loss: a 12-month randomized, placebo-controlled clinical trial. *Rheumatol* 2009;36:1705-14.
 62. Compston J. Management of glucocorticoid-induced osteoporosis. *Nat Rev Rheumatol* 2010;6:82-8.
 63. Guía de prevención y tratamiento de la osteoporosis inducida por glucocorticoides. Coordinador: Manuel Sosa Henríquez. Grupo de Trabajo en Osteoporosis de la Sociedad Española de Medicina Interna. Madrid. Ed. Medical and Marketing Communications. 2007. ISBN: 84-690-3296-8.
 64. Ceglia L. Vitamin D and its role in skeletal muscle. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2009;12:628-33.
 65. Houston DK, Cesari M, Ferrucci L, Cherubini A, Maggio D, Bartali B, et al. Association between vitamin D status and physical performance: the InCHIANTI study. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2007;62:440-6.
 66. Stewart JW, Alekel DL, Ritland LM, Van Lan M, Gertz E, Genschel U. Serum 25-hydroxyvitamin D is related to indicators of overall physical fitness in healthy postmenopausal women. *Menopause* 2009;16:1093-101.
 67. Campbell PM, Allain TJ. Muscle strength and vitamin D in older people. *Gerontology* 2006;52:335-8.
 68. Bunout D, Barrera G, Leiva L, Gattas V, de la Maza MP, Avenaño M, et al. Effects of vitamin D supplementation and exercise training on physical performance in Chilean vitamin D deficient elderly subjects. *Exp Gerontol* 2006;41:746-52.
 69. Janssen H, Samson M, Verhaar H. Vitamin D deficiency, muscle function, and falls in elderly people. *Am J Clin Nutr* 2002;75:611-5.
 70. Annweiler C, Schott AM, Beirut G, Fantino B, Beauchet O. Vitamin-related changes in physical performance: a systematic review. *J Nutr Health Aging* 2009;13:893-8.
 71. Dhesi J, Jackson S, Bearne L, Moniz C, Hurley M, Swift C, et al. Vitamin D supplementation improves neuromuscular function in older people who fall. *Age and Aging* 2004;33:589-95.
 72. Moreira-Pfrimer LD, Pedrosa MA, Teixeira L, Lazzaretti-Castro M. Treatment of vitamin D deficiency increases lower limb muscle strength in institutionalized older people independently of regular physical activity: a randomized double-blind controlled trial. *Ann Nutr Metab* 2009;54:291-300.
 73. Lips P, Binkley N, Pfeifer M, Recker R, Samanta S, Cohn DA, et al. Once-weekly dose of 8400 UI vitamin D₃ compared with placebo: effects on neuromuscular function and tolerability in older adults with vitamin D insufficiency. *Am J Clin Nutr* 2010;91:985-91.
 74. Jackson C, Gaugris S, Sen SS, Hosking D. The effect of cholecalciferol (vitamin D₃) on the risk of fall and fracture: a meta-analysis. *Q J Med* 2007;100:185-92.
 75. Bischoff-Ferrari HA, Dawson-Hughes B, Staehelin HB, Orav JE, Stuck AE, Theiler R, et al. Fall prevention with supplemental and active forms of vitamin D: a meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ* 2009;339:3692.
 76. Gillespie LD, Robertson MC, Gillespie WJ, Lamb SE, Gates S, Cumming RG, et al. Interventions for preventing falls in older people living in the community. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;15:CD007146.
 77. Cameron ID, Murray GR, Gillespie LD, Robertson MC, Hill KD, Cumming RG, Kerse N. Interventions for preventing falls in older people in nursing care facilities and hospitals. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;20:CD005465.
 78. Sanders KM, Stuart AL, Williamson EJ, Simpson JA, Kotowicz MA, Young D, et al. Annual high-dose oral vitamin D and falls and fractures in older women. A randomized controlled trial. *JAMA* 2010;303:1815-22.
 79. Schwalfenberg G. Improvement of chronic back pain or failed back surgery with vitamin D repletion: a case series. *J Am Board Fam Med* 2009;22:69-74.

80. McBeth J, Pye SR, O'Neill TW, Macfarlane GJ, Tajar A, Bartfai G, et al. Musculoskeletal pain is associated with very low levels of vitamin D in men: results from the European Male Ageing Study. *Ann Rheum Dis* 2010;69:1448-52.
81. Pierrot-Deseilligny C. Clinical implications of a possible role of vitamin D in multiple sclerosis. *J Neurol* 2009;256:1468-1479.
82. Ascherio A, Munger KL, Simon KC. Vitamin D and multiple sclerosis. *Lancet Neurol* 2010;9:599-612.
83. D Hooghe M, Nagels G, Bissay V, De Keyser J. Modifiable factors influencing relapses and disability in multiple sclerosis. *Mult Scler* 2010;16:773-85.
84. Soilu-Hänninen M, Laaksonen M, Laitinen I, Erälä J, Lilius EM, Mononen I. A longitudinal study of serum 25-hydroxyvitamin D and intact parathyroid hormone levels indicate the importance of vitamin D and calcium homeostasis regulation in multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2008;79:152-7.
85. Smolders J, Menheere P, Kessels A, Damoiseaux J, Hupperts R. Association of vitamin D metabolite levels with relapse rate and disability in multiple sclerosis. *Mult Scler* 2008;14:1220-4.
86. Burton JM, Kimball S, Vieth R, Bar-Or A, Dosch HM, Cheung R, et al. A phase I/II dose-escalation trial of vitamin D and calcium in multiple sclerosis. *Neurology* 2010;74:1852-9.
87. Lyons RA, Johansen A, Brophy S, Newcombe RG, Phillips CJ, Lervy B, et al. Preventing fractures among older people living in institutional care: a pragmatic randomised double blind placebo controlled trial of vitamin D supplementation. *Osteoporos Int* 2007;18:811-8.
88. The DIPART group. Patient level pooled analysis of 68500 patients from seven major vitamin D fracture trials in US and Europe. *BMJ* 2010;340:5463.
89. Smith H, Anderson F, Raphael H, Maslin P, Crozier S, Cooper C. Effects of annual intramuscular vitamin D on fracture risk in elderly men and women -a population based, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Rheumatology* 2007;46:1852-7.
90. Avenell A, Gillespie WJ, Gillespie LD, O Connell DL. Vitamin D and vitamin D analogues for preventing fractures associated with involutional and post-menopausal osteoporosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;15:CD000227.
91. Boonen S, Lips P, Bouillon R, Bischoff-Ferrari HA, Vanderschueren P, Haentjens D. Need for additional calcium to reduce the risk of hip fracture with vitamin D supplementation: evidence from a comparative metaanalysis of randomized controlled trials. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:1415-23.
92. Bergman GJ, Fan T, McFetridge JT, Sen SS. Efficacy of vitamin D₃ supplementation in preventing fractures in elderly women: a meta-analysis. *Curr Med Res Opin* 2010;26:1193-201.
93. Bischoff-Ferrari HA, Dawson-Hughes B, Baron JA, Burckhardt P, Li R, Spiegelman D, et al. Calcium intake and hip fracture risk in men and women: a meta-analysis of prospective cohort studies and randomized controlled trials. *Am J Clin Nutr* 2007;86:1780-90.
94. Reid IR, Bolland MJ, Grey A. Effect of calcium supplementation on hip fracture. *Osteoporos Int* 2008;19:1119-23.
95. Bischoff-Ferrari HA, Rees JR, Grau MV, Barry E, Gui J, Baron JA. Effect of calcium supplementation on fracture risk: a double-blind randomized controlled trial. *Am J Clin Nutr* 2008;87:1945-51.
96. Nakamura K, Kurahashi N, Ishihara J, Inoue M, Tsugane S. Calcium intake and the 10-year incidence of self-reported vertebral fracture in women and men: the Japan Public Health Centre-based Prospective Study. *Br J Nutr* 2009;101:285-94.
97. 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 Int Med* 2009;169:551-61.
98. Bischoff-Ferrari HA, Willett WC, Wong JB, Giovannucci E, Dietrich T, Dawson-Hughes B: Fracture prevention with vitamin D supplementation: a meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA* 2005;293:2257-64.
99. Kanis JA, Burlet N, Cooper C, Delmas PD, Reginster JY, Borgstrom F, et al. European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. *Osteoporos Int* 2008;19:399-428.
100. National Osteoporosis Foundation. Clinician's guide to prevention and treatment of osteoporosis. http://www.nof.org/professionals/Clinicians_Guide.htm.
101. Storm T, Thamsborg G, Steiniche T, Genant HK, Sorensen OH. Effect of intermittent cyclical etidronate therapy on bone mass and fracture rate in women with postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med* 1990;322:1265-71.
102. Black DM, Cummings SR, Karpf DB, Cauley JA, Thompson DE, Nevitt MC, et al. Randomised trial of effect of alendronate on risk of fracture in women with existing vertebral fractures. Fracture Intervention Trial Research Group. *Lancet* 1996;348:1535-41.
103. Harris ST, Watts NB, Genant HK, McKeever CD, Hangartner T, Keller M, et al. Effects of risedronate treatment on vertebral and nonvertebral fractures in women with postmenopausal osteoporosis: a randomized controlled trial. Vertebral Efficacy With Risedronate Therapy (VERT) Study Group. *JAMA* 1999;282:1344-52.
104. Reginster J, Minne HW, Sorensen OH, Hooper M, Roux C, Brandi ML, et al. Randomized trial of the effects of risedronate on vertebral fractures in women with established postmenopausal osteoporosis. Vertebral Efficacy with Risedronate Therapy (VERT) Study Group. *Osteoporos Int* 2000;11:83-91.
105. McClung MR, Geusens P, Miller PD, Zippel H, Bensen WG, Roux C, et al. Effect of risedronate on the risk of hip fracture in elderly women. Hip Intervention Program Study Group. *N Engl J Med* 2001;344:333-40.
106. Chesnut IC, Skag A, Christiansen C, Recker R, Stakkestad JA, Hoiseth A, et al. Effects of oral ibandronate administered daily or intermittently on fracture risk in postmenopausal osteoporosis. *J Bone Miner Res* 2004;19:1241-9.
107. Black DM, Delmas PD, Eastell R, Reid IR, Boonen S, Cauley JA, et al. Once-yearly zoledronic acid for treatment of postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med* 2007;356:1809-22.
108. Ettinger B, Black DM, Mitlak BH, Knickerbocker RK, Nickelsen T, Genant HK, et al. Reduction of vertebral fracture risk in postmenopausal women with osteoporosis treated with raloxifene: results from a 3-year randomized clinical trial. Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation (MORE) Investigators. *JAMA* 1999;282:637-45.
109. Neer RM, Arnaud CD, Zanchetta JR, Prince R, Gaich GA, Reginster JY, et al. Effect of parathyroid hormone (1-34) on fractures and bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med* 2001;344:1434-41.
110. Greenspan SL, Bone HG, Ettinger MP, Hanley DA, Lindsay R, Zanchetta JR, et al. Effect of recombinant human parathyroid hormone (1-84) on vertebral fracture and bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2007;146:326-39.
111. Reginster JY, Seeman E, De Vernejoul MC, Adami S, Compston J, Phenekos C, et al. Strontium ranelate reduces the risk of nonvertebral fractures in postmenopausal women with osteoporosis: Treatment of Peripheral Osteoporosis (TROPOS) study. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:2816-22.
112. Meunier PJ, Roux C, Seeman E, Ortolani S, Badurski JE, Spector TD, et al. The effects of strontium ranelate on the risk of vertebral fracture in women with postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med* 2004;350:459-68.
113. Chesnut CH, 3rd, Silverman S, Andriano K, Genant H, Gimona A, Harris S, et al. A randomized trial of nasal spray salmon calcitonin in postmenopausal women with established osteoporosis: the prevent recurrence of osteoporotic fractures study. PROOF Study Group. *Am J Med* 2000;109:267-76.