



CONSENSO DE USO DE VITAMINA D

Ramiro Da Silva LLibre¹, Juan D. Barrios Matamoros², Luis Górriz Añorbes³, Diógenes Arjona Plano⁴, Vielka Sanjur⁵, Aldimarina López⁶, Carmen Troya⁷, Konstantinos Tserotas⁸, Enrique José Mayo Di Bello⁹



Revista Médico Científica.
Volumen 32. - Año 2019.
ISSN: 2218-8266



ÍNDICE

RESUMEN	3
ABSTRACT	5
JUSTIFICACIÓN DEL CONSENSO PANAMEÑO	6
METODOLOGÍA UTILIZADA “Técnica de Grupo Nominal”	6
CONTENIDO:	
1.- ¿Cuál es la definición de niveles adecuados e inadecuados de Vitamina D?	7
2.- ¿Cuándo se deben medir los niveles séricos de la 25(OH)D?	7
3.- ¿Cómo se debe suplementar la Vitamina D?	8
4.- ¿Se puede recomendar tomar sol (radiación ultravioleta) para mantener niveles de Vitamina D?	10
5.- ¿Qué efectos tiene sobre la morbilidad global, el nivel sérico de Vitamina D en un paciente?	11
6.- ¿Qué efectos tiene la Vitamina D sobre la densidad mineral ósea (DMO), fracturas y caídas? Recomendaciones en osteoporosis y menopausia.	11
7.- ¿Se debe suplementar con Vitamina D al paciente que está usando corticoides?	13
8.- ¿Recomendaría usted dar Vitamina D a una embarazada?	14
9.- ¿Tiene la Vitamina D algún efecto en prevención de enfermedad cardiovascular?	15
10.- ¿Previene la Vitamina D la aparición de Cáncer o mejora su evolución?	16
11.- ¿Juega la Vitamina D un papel importante en enfermedades inmunes y alergias?	17
12.- ¿Qué papel juega la Vitamina D en el paciente obeso y en el paciente con Diabetes Mellitus tipo 2?	19
13.- ¿Es importante la Vitamina D en el paciente geriátrico?	20
14.- ¿Tiene la Vitamina D un rol en el desempeño deportivo?, ¿Puede la Vitamina D actuar como una sustancia ergogénica, confiriendo ventajas competitivas a quienes la utilizan?	21
CONCLUSIONES	22
BIBLIOGRAFÍA	23



RESUMEN

La vitamina D ha sido motivo de muchos estudios y discusiones tratando de comprobar sus bondades y beneficios, y hoy en día, es considerada una hormona por múltiples razones. En la última década hemos tenido cientos de publicaciones a favor y en contra de su uso en diferentes patologías. Esto ha traído como consecuencia que, en diferentes países, grupos de expertos en el tema se reúnan para revisar la literatura, sacar conclusiones y así orientar a los diferentes grupos médicos en el uso racional de la mal llamada vitamina D.

Actualmente se le ha dado mucha importancia en diferentes campos. Desde las primeras publicaciones de su efecto sobre fracturas y caídas, pasando posteriormente por su papel en cáncer, riesgo cardiovascular e inmunología, hasta llegar al embarazo y feto.

Por tal motivo en Panamá, un grupo de expertos, miembros del Consejo Panameño de Osteoporosis, decidimos realizar una revisión de la literatura de los últimos 15 años para llegar a conclusiones, que sean de utilidad a la comunidad médica y así poder tomar mejores decisiones. Se revisaron las bases de datos, PubMed, MEDLINE, Clinical Key, HINARI y la plataforma RIMA. Se utilizaron las palabras claves relacionadas a cada pregunta y se seleccionaron los artículos que abordasen el concepto, de manera directa, publicados durante el período comprendido entre 2003 y 2018.

Decidimos por mayoría usar la **Técnica de Grupo Nominal** que es una de las 4 formas racionales de crear consenso de expertos o de grupos relacionados.

Palabras Claves: Vitamina D, 25(OH)D, Osteoporosis, Osteopenia, Masa ósea, Fracturas, Caídas, Cáncer, Riesgo Cardiovascular, Embarazo, Trastornos Metabólicos, Glucocorticoides, Enfermedad Autoinmune, Mortalidad.



1. MD. Esp. Medicina Interna, Farmacología Clínica, Certificado por International Society for Clinical Densitometry (ISCD), Funcionario Hospital Santo Tomás, Presidente de la Sociedad Iberoamericana de Osteología y Metabolismo Mineral (SIBOMM), Representante por Iberoamérica en IFMRS (International Federation of Musculoskeletal Research Societies). Expresidente del Consejo Panameño de Osteoporosis (COPOS) y Presidente Encargado Actual del Consejo Panameño de Osteoporosis, Profesor Asistente de Medicina Interna de la Facultad de Medicina de la Universidad de Panamá.
2. MD. Esp. Medicina Interna, Coordinador de Docencia del Servicio de Medicina Interna Hospital Santo Tomás, Expresidente de la Sociedad Panameña de Medicina Interna (SPMI), Expresidente de la Asociación Centroamericana y del Caribe de Medicina Interna (AMICAR), Miembro Activo del Consejo Panameño de Osteoporosis (COPOS), Profesor Asistente de Medicina Interna de la Facultad de Medicina de la Universidad de Panamá, Profesor Asistente de Propedéutica de la Facultad de Medicina de la Universidad de Panamá.
3. MD. Esp. Medicina Interna, Reumatólogo, Jefe del Departamento de Medicina Hospital Santo Tomás, Miembro Activo del Consejo Panameño de Osteoporosis (COPOS), Expresidente de la Sociedad Panameña de Reumatología (SPR), Profesor de Inmunología y Reumatología de la Escuela de Medicina Universidad Interamericana de Panamá.
4. MD. Esp. Medicina Interna, Geriatra, Jefe del Servicio de Medicina Interna Hospital Santo Tomás, Expresidente de Sociedad de Geriatría de Panamá (APG), Miembro Activo del Consejo Panameño de Osteoporosis (COPOS), ACP (American Collage of Physicians), Profesor de Medicina Interna de la Universidad Latina de Panamá.
5. MD. Medicina Familiar, Geriatra, Funcionaria de la CSS, Presidente del Consejo Panameño de Osteoporosis (COPOS), Profesora Asistente de Geriatría Facultad de Medicina Universidad de Panamá.
6. MD. Ortopeda y Traumatóloga, Directora Médica del Hospital General "Irma De Lourdes Tzanetatos", secretaria del Consejo Panameño de Osteoporosis (COPOS), Profesora asistente de Ortopedia y Traumatología Facultad de Medicina Universidad de Panamá.
7. MD. Ginecóloga Obstetra, Endocrinología de la Reproducción, funcionaria de la Caja de Seguro Social Coordinadora de la sección de Climaterio y Menopausia para Centroamérica (FLASCYM), experta Latinoamericana en Climaterio por la Federación Latinoamericana de Sociedades de Climaterio y Menopausia (FLASCYM), Expresidente del Consejo Panameño de Osteoporosis (COPOS), Profesora Asistente de Ginecología y Obstetricia de la Facultad de Medicina Universidad de Panamá.
8. MD. Ginecólogo Obstetra, Endocrinología Ginecológica, funcionario de la Caja de Seguro Social, Expresidente del Consejo Panameño de Osteoporosis (COPOS), experto Latinoamericano en Climaterio por la Federación Latinoamericana de Sociedades de Climaterio y Menopausia (FLASCYM), Profesor Asistente de Ginecología y Obstetricia de la Facultad de Medicina Universidad de Panamá.
9. MD. Medicina Familiar y Medicina del Deporte. Instructor Certificado del American Heart Association en Soporte Vital Básico (BLS) y Soporte Vital Cardiovascular Avanzado (ACLS). Profesor Carrera de Fisioterapia de la Universidad de Las Américas. Profesor en la Residencia de Medicina Familiar en la Universidad de Panamá. Director Médico de MedicGym, Primer Centro de Rehabilitación Cardíaca en Panamá, Miembro Activo del Consejo Panameño de Osteoporosis (COPOS).



Ramiro Da Silva LLibre¹, Juan D. Barrios Matamoros², Luis Górriz Añorbes³, Diógenes Arjona Plano⁴, Vielka Sanjur⁵, Aldimarina López⁶, Carmen Troya⁷, Konstantinos Tserotas⁸, Enrique José Mayo Di Bello⁹

ABSTRACT

Vitamin D, which for multiple purposes, is considered a hormone, and has been the main motive for many studies and discussions. A lot has been said about its advantages and benefits. During the last decade we have come across hundreds of publications in favor of and against its use for different pathologies. As a consequence, in different countries, groups of experts on the subject have met to review the literature and come to conclusions, thus orienting the different medical groups on the rational use of the poorly named vitamin D.

Presently, it has been of great importance in different fields; since its first publications on fractures and falls, and later cancer, cardiovascular risk, immunology, down to pregnancy and fetus.

For this reason, in Panama, a group of experts on the subject, members of the Panamanian Council of Osteoporosis decided to review the literature for the last fifteen years and have come to conclusions which could assist our own medical community in making the best decisions. Databases of PubMed, MEDLINE, Clinical Key, HINARI and the RIMA platform were reviewed. Key words related to each question were used and articles related to the concept in direct manner that were published during the period of 2003 through 2018.

The majority decided to use the Nominal Group Technique, which is one of the four related forms to create consensus of experts or related groups.

Key Words: Vitamin D, 25(OH)D, Osteoporosis, Osteopenia, Bone Mass, Fractures, Falls, Cancer, Cardiovascular Risk, Pregnancy, Metabolic Disorders, Glucocorticoid, Autoimmune Disease, Mortality.

JUSTIFICACIÓN DEL CONSENSO PANAMEÑO

Los profesionales de la salud se enfrentan en su actividad diaria con la necesidad de tomar múltiples decisiones en poco tiempo y bajo la presión de numerosos factores implicados en el proceso asistencial de sus pacientes. De la misma manera, deberán afrontar variabilidad en el abordaje y tratamiento de diferentes patologías; existen muchos temas donde los clínicos pueden tener diferentes opiniones sobre las diversas opciones de tratamiento o las estrategias diagnósticas de un padecimiento. Por lo tanto, es frecuente que, ante un mismo problema, varios profesionales opten por manejos o decisiones diferentes. De hecho, muchos problemas de calidad asistencial se relacionan con el grado de incertidumbre clínica que acompaña la toma de decisiones médicas.

En el mundo moderno, donde el crecimiento de la información e innovación biomédica, junto con la amplia disponibilidad de la información, han traído como consecuencia, dificultades para identificar la información precisa y exacta, las guías y consensos están diseñados para resolver estos inconvenientes y ofrecer al profesional información exacta, válida y rápida, para así poder tomar decisiones precisas.

En los últimos 15 años, la vitamina D se ha convertido en un tema de atención para médicos tanto investigadores como clínicos de diferentes especialidades, por los beneficios obtenidos al mantener sus niveles adecuados y la relación observada entre su deficiencia y muchas patologías como salud ósea mineral, síndrome metabólico, enfermedad cardiovascular entre otras, inclusive con mayor riesgo de mortalidad y más recientemente su papel en el bienestar fetal y materno, entre otras situaciones, lo que incluso ha llevado a una sobredosificación de vitamina D en algunos pacientes.

En Panamá, similar a otros países vecinos, en la práctica clínica encontramos deficiencias de vitamina D en la población, pero esta y su impacto aún no ha sido bien documentados. Dada esta situación, un grupo de médicos panameños expertos, y de diferentes especialidades, se reunieron para elaborar un consenso sobre el uso adecuado de Vitamina D, dando como resultado el documento que hoy presentamos a nuestros colegas, haciendo un aporte a la atención más rápida y eficaz de sus pacientes.

METODOLOGÍA UTILIZADA “Técnica de Grupo Nominal”

Existen 4 métodos formales de decisiones de grupo y consenso (Técnica de Delphi, Técnica de grupo nominal, Conferencia de Consenso y Método Radd).¹ El Consejo Panameño de Expertos decidió utilizar la Técnica de Grupo Nominal.

Esta es una técnica de identificación y de priorización que ayuda y a la vez permite obtener resultados en forma rápida y eficiente, siempre que el grupo esté bien coordinado y dirigido. Nuestros convocados tienen diferentes especialidades (ginecología, medicina interna, geriatría, reumatología, ortopedia y medicina familiar y medicina deportiva), el trabajo se realizó, a través de correos y reuniones presenciales con mayoría absoluta. Elaboramos un listado de preguntas a resolver y posteriormente se intercambiaron la información entre los asignados. Las preguntas se discutieron por separado, inicialmente por correos cruzados y luego en reuniones presenciales, y así se llegó a una recomendación consensuada, por emisión de voto, siendo muy importante la presencia del facilitador o coordinador.

Se decidió como nivel de acuerdo o consenso del grupo, la concordancia en el 75% de las respuestas (6 de 8 participantes) con base en la metodología escogida.

Pasaremos a enunciar las preguntas planteadas por este grupo de expertos:

- 1.- ¿Cuál es la definición de niveles adecuados e inadecuados de vitamina D?
- 2.- ¿Cuándo se deben medir los niveles séricos de la 25(OH)D?
- 3.- ¿Cómo se debe suplementar la vitamina D?
- 4.- ¿Se puede recomendar tomar sol (radiación ultravioleta) para mantener niveles de vitamina D?
- 5.- ¿Qué efectos tiene sobre la morbimortalidad global, el nivel sérico de vitamina D en el paciente?
- 6.- ¿Qué efectos tiene la vitamina D sobre la densidad mineral ósea (DMO), fracturas y caídas? Recomendaciones en osteoporosis y menopausia.
- 7.- ¿Se debe suplementar con vitamina D al paciente que está usando corticoides?



- 8.- ¿Recomendaría usted dar vitamina D a una embarazada?
- 9.- ¿Tiene la vitamina D algún efecto en prevención de enfermedad cardiovascular?
- 10.- ¿La vitamina D previene la aparición de cáncer o mejora su evolución?
- 11.- ¿Juega la vitamina D un papel importante en enfermedades inmunes y alergias?
- 12.- ¿Qué papel juega la vitamina D en el paciente obeso y en el paciente con Diabetes Mellitus tipo 2?
- 13.- ¿Es importante la vitamina D en el paciente geriátrico?
- 14.- ¿Tiene la Vitamina D un rol en el desempeño deportivo? ¿Puede la Vitamina D actuar como una sustancia ergogénica, confiriendo ventajas competitivas a quienes la utilizan?

1.-¿Cuál es la definición de niveles adecuados e inadecuados de vitamina D?

A) Definición de niveles inadecuados de vitamina D:

Cuantificar en una población el valor de vitamina D, que identifique un estado de deficiencia, es un tema aún controversial. Sin embargo, parece haber consenso cuando se utiliza la variación de los niveles séricos de la hormona paratiroidea (HPT), luego de dar suplementos de calcio y vitamina D, en pacientes con niveles iniciales por debajo de 20 ng/ml. Varios estudios han reportado que los niveles de HPT son inversamente proporcionales a los niveles de la vitamina D y alcanzan una meseta en adultos con cifras entre 30 y 40 ng/ml. Además, esta cifra sérica de vitamina D se asocia al umbral de prevención para fracturas no vertebrales y de cadera.²

Para la definición de los niveles de 25(OH)D recomendamos considerar las siguientes cifras:

- Deficiencia: < 20 ng/ml
- Insuficiencia: entre 21ng/ml y 29 ng/ml
- Recomendables: entre 30 ng/ml y 100ng/ml
- Precaución entre 101ng/ml y 149 ng/ml y
- Tóxicos: > 150ng/ml a 200 ng/ml asociados a hipercalcemia, hipercalciuria y con frecuencia, hiperfosfatemia.

B) Pruebas de laboratorio para medir niveles de 25(OH)D:

Existen varios métodos para determinar los niveles séricos de la 25(OH)D. La cromatografía líquida de alta presión (High Pressure Liquid Chromatography) se considera la prueba de **"Estándar de Oro"**. Sin embargo, este método es inadecuado para la determinación clínica rutinaria por su complejidad. Pal y colaboradores comparan tres métodos de cuantificación de 25(OH)D: la cromatografía líquida (HPLC), el inmunoensayo por quimioluminiscencia (CLIA) y el análisis inmunoenzimométrico (EIA).

Se concluyó que los resultados del CLIA se acercan más a los obtenidos por el HPLC y que el análisis por quimioluminiscencia puede reemplazar a la cromatografía para conocer el estado de la vitamina D y, además evaluar la respuesta terapéutica del paciente.^{3,4}

Recomendamos utilizar el método de inmunoensayo por quimioluminiscencia (CLIA) para medir los niveles séricos de la 25(OH)D y evaluar la respuesta terapéutica del paciente. Válido para pacientes suplementados y no suplementados.

2.-¿Cuándo se deben medir los niveles séricos de la 25(OH)D?

El ser humano se nutre de varios esteroides existentes en la dieta vegetal; el ergosterol, provitamina del ergocalciferol (vitamina D₂) presente en plantas y hongos y la provitamina 7-dehidrocolesterol sintetizada en la piel y transformada en colecalciferol (vitamina D₃) por la acción de la luz ultravioleta. En humanos no existe una diferencia práctica entre los efectos fisiológicos de las vitaminas D₂ y D₃ lo que permite usar el término de "vitamina D" al referirse a ambas moléculas. Ambas vitaminas se absorben en el intestino delgado, la D₃ con mayor facilidad. Esto implica que los pacientes con alteraciones en el intestino, como cirugías de "bypass" y acortamientos o procesos inflamatorios, pueden presentar fallas en la absorción de la vitamina D. Independientemente de la ruta de origen, la vitamina D requiere modificarse hacia una molécula biológicamente activa. Esto se logra en el hígado y los riñones, principalmente y en otros lugares como queratinocitos y macrófagos. El principal metabolito activo, que involucra dos hidroxilaciones sucesivas, es el calcitriol o 1-25(OH)D.⁵ Todo el proceso metabólico relacionado a un estado saludable y a un funcionamiento adecuado de la vitamina D, en el ser humano, está regulado por genes. Y de éstos los más conocidos son: CYP27B1, CYP24A1, los relacionados a la proteína de unión de los metabolitos de vitamina D en el suero (DBP) y el de la hormona paratiroidea (HPT), entre otros.⁶

La ingesta y las concentraciones séricas adecuadas de vitamina D son importantes para el mantenimiento de la salud ósea, el metabolismo del calcio y el fosfato, así como para el funcionamiento óptimo de muchos órganos y tejidos.

Teniendo estos conceptos en cuenta, hay que reconocer algunos factores de riesgo que nos deben alertar para solicitar los niveles séricos de vitamina D en las personas.^{7,8,9}

- A) Alteraciones del tracto intestinal en estructura o funcionamiento.
- B) Hepatopatías.
- C) Nefropatías.
- D) Individuos de piel muy oscura o que no se exponen a los rayos ultravioleta.
- E) Niños y adolescentes con algún trastorno metabólico que sugiera mutaciones de los genes involucrados en el metabolismo de la vitamina D.
- F) Raquitismo nutricional.
- G) Osteomalacia.
- I) Trabajadores en horario nocturno permanente.
- H) Pacientes con desórdenes granulomatosos (tuberculosis, sarcoidosis).
- J) Pacientes con diferentes tipos de cáncer.
- K) Pacientes con alguna enfermedad autoinmune crónica (esclerosis múltiple, psoriasis, artritis reumatoidea, dermatomiositis, lupus/LES).
- L) Diabetes Mellitus tipo 2 y síndrome metabólico.
- M) Pacientes admitidos al hospital por alguna infección (Hepatitis C, enfermedad aguda recurrente del tracto respiratorio inferior) y enfermedades alérgicas crónicas como la dermatitis atópica y el asma atópica.
- N) Osteoporosis.
- Ñ) Pacientes con osteopenia y alto riesgo de caídas.
- O) Pacientes con alta frecuencia de caídas.
- P) Pacientes con antecedentes de fractura de bajo impacto.

Q) Pacientes con consumo crónico (mayor de 3 meses) de anticonvulsivantes, corticoides, antirretrovirales, anticoagulantes, antimicóticos e inhibidores de aromatasa.

R) Falla ovárica prematura.

Recomendamos medir niveles de vitamina D en los pacientes pertenecientes a las poblaciones antes mencionadas o cuando el médico tratante sospeche deficiencia o insuficiencia de Vitamina D.

3.- ¿Cómo se debe suplementar la vitamina D?

La relación dosis respuesta entre la suplementación con vitamina D y los niveles séricos de 25(OH)D, es la clave para entender el efecto que tiene dicha intervención. Se ha sugerido que los niveles de 25(OH)D aumentan en 1 ng/ml por cada 100 UI de ingesta diaria de vitamina D, en forma lineal con dosis entre 1000 UI ó 1400 UI/día^{10,11}, sin embargo, otros estudios refieren que no hay relación lineal cuando las dosis excedan los 1600–4000 UI/día¹²⁻¹⁴.

Existen tres dimensiones de la suplementación con vitamina D (dosis, frecuencia y duración), que se asocian en forma independiente con los niveles plasmáticos de 25(OH)D. Así cuando se comparan personas que no usan suplementos frente a personas con un régimen mínimo de 1000 UI a 2000 UI una o dos veces por semana durante un mes, no hubo variaciones estadísticamente significativas en los niveles séricos de 25(OH)D, a diferencia de regímenes con dosis más altas de 2000-3000 UI, de 3000-4000 UI y de 5000 UI o más UI, que se asociaron con incrementos de 2.8 ng/ml, 5.2ng/ml, y 12.00 ng/ml. Y frecuencias de 3 a 4, 5 a 6 y 7 veces por semana se asociaron con incrementos de 2.0ng/ml, 6.8ng/ml, y 12.4 ng/ml respectivamente. Y una suplementación por 5 meses o más se asoció con incrementos significativos. Estas características son importantes a tener en cuenta no solo para las personas que desean optimizar sus niveles de 25(OH)D, sino también para investigadores y médicos¹⁵.

Por otra parte, existe la inquietud sobre el esquema de dosificación: ¿Es lo mismo utilizar la vitamina D diariamente, que usarla semanalmente o incluso mensualmente? Un estudio evaluó los niveles de eficacia y seguridad comparativos de una dosis equivalente a 1000 UI diarias, administradas en una sola toma de 1000 UI/día, 7000 UI/semanales ó 30000 UI/mensuales, durante 3 meses, en 64 adultos con deficiencia de vitamina D. El tratamiento en los tres grupos logro que se restauraran los valores a niveles superiores a 20 ng/ml, en todos los grupos.



Demostrando así que tratamientos con diferentes frecuencias de administración de vitamina D no mostraban diferencias en los parámetros de seguridad.

Otros estudios han demostrado que la administración diaria, semanal o mensual de diferentes dosis equivalentes entre 1000 UI - 1500 UI de vitamina D, presentan iguales perfiles de eficacia y seguridad.^{9,16,17}

Finalmente, y de igual importancia tenemos la duración del tratamiento, una vez diagnosticada la insuficiencia o deficiencia; el paciente deberá ser tratado con una dosis de carga inicial, que se determinará según las características del paciente (edad, peso, color de la piel, etc.) y estará en un rango de 1000 a 10000 UI/día o aprox. 50000 UI/semana. Dosis de carga de 300000 UI y más no están recomendadas, ni para el tratamiento de deficiencias severas¹⁷.

La duración del tratamiento varía de 1 a 3 meses y dependerá de la severidad de la deficiencia. Luego de que el paciente logre los niveles séricos de 25 (OH)D entre 30-50 ng/ml se debe instaurar una dosis de mantenimiento y se recomienda evaluar nuevamente niveles séricos en 3 a 4 meses y después 2 veces al año.

El uso de análogos de la vitamina D (Alfacalcidol, calcitriol y otros) no está recomendado para el manejo de deficiencia de vitamina D. Análogos como el alfacalcidol, tienen su indicación en desordenes de la hidroxilación de vitamina D, asociados con enfermedad renal crónica¹⁷.

Osteoporosis tal vez sea la patología más estudiada respecto al uso de vitamina D, y encontramos que en estudios sobre la eficiencia de la terapia con antiresortivos, para reducir fracturas de cadera fue más evidente en pacientes suplementados con vitamina D. Por lo tanto, la adherencia a la suplementación con vitamina D es un aspecto importante del régimen terapéutico para la osteoporosis.^{17,18}

En un estudio se encontró que el 60% de los pacientes con fractura de cadera tenían niveles bajos de vitamina D al momento de la hospitalización. Y tres meses después del alta hospitalaria solo el 24% de los pacientes continuaban con la suplementación recomendada y el 76% habían parado el tratamiento¹⁸, notándose que la tasa de cumplimiento fue significativamente mayor en mujeres 29% vs hombres 5%. Por este motivo es importante buscar mecanismos para que el paciente no abandone el tratamiento.

Un estudio concluye que los niveles actuales de 2000 UI/día como dosis máxima, son extremadamente conservadoras, ya que se ha encontrado que ingestas diarias de hasta 10000 UI /día, no se asocian con riesgo de eventos adversos en la mayoría de los individuos de la población general¹⁹.

Es importante mantener niveles séricos adecuados de 25(OH)D, sin embargo, la evidencia actual para recomendar la suplementación de rutina es insuficiente, por lo que el Task Force no recomienda la suplementación con vitamina D de rutina, en hombres y mujeres premenopáusicas sin signos ni síntomas.²⁰

The National Osteoporosis Foundation recomienda que los adultos de 50 años y más, deben consumir 800 a 1000 UI de vitamina D diaria. Se recomienda que los adultos de 65 años y más deben consumir 800 UI de vitamina D para prevención de caídas y fracturas. La Sociedad Americana de Geriátrica recomienda que los adultos de 65 años y más tomen suplemento diario de vitamina D de al menos 1000 UI para reducir el riesgo de fracturas y caídas²⁰.

La evidencia actual según el Task Force, es insuficiente para valorar el balance entre los riesgos, beneficios y peligros de suplementar diariamente con dosis mayores de 400 UI de vitamina D en la prevención primaria de fracturas en los adultos de la comunidad y en las mujeres postmenopáusicas, por lo cual no lo recomienda^{20,21}.

Concluimos que, en el caso de necesitar suplementación, se recomiendan dosis de 800 UI a 1000 UI diarias, las cuales deberán ser ajustadas según la respuesta, para lograr niveles de 30 ng/ml a 100 ng/ml.

En caso de insuficiencia se recomiendan dosis de 1000 a 2000 UI por día y en deficiencia, dosis de 2000 a 6000 UI por día o sus equivalentes semanales (7000 UI para suplementar, y de 14000 a 42000 UI semanal para tratar según sea deficiencia o insuficiencia)

La suplementación debe ser por mínimo durante 3 a 6 meses, para reevaluar niveles séricos y ajustar dosis.

La suplementación en la población general, se debe realizar siempre con Vitamina D3, no con calcitriol, ni con análogos tipo alfacalcidol, con previa evaluación de los niveles séricos de 25 (OH)D, salvo algunas condiciones especiales.

Por las evidencias anteriores, se recomienda no suplementar de rutina con vitamina D, a menos que se sospechen y/o diagnostiquen condiciones o estados de déficits que requieran la suplementación con vitamina D y siempre debe ser con vitamina D3 previo valoración de los niveles séricos de 25(OH)D.

4.-¿Se puede recomendar tomar sol (radiación ultravioleta) para mantener niveles de vitamina D?

Pese a que la principal fuente natural de vitamina D es consecuencia de la exposición solar, también es necesaria una dieta completa y saludable. Desafortunadamente, los alimentos que contienen vitamina D son pocos, muchos de ellos difíciles de adquirir, no son de consumo habitual y este puede ser el motivo por el cual la deficiencia de vitamina D, adquirió proporciones epidémicas. A esto se le añade nuestro estilo de vida con una exposición solar poco saludable, intensa y esporádica.

Es interesante observar como los movimientos migratorios han hecho que personas de piel oscura vivan en latitudes más altas, aumentando su riesgo de deficiencia de vitamina D, pues como sabemos esta población requiere de más exposición solar para llegar a niveles adecuados en comparación con personas caucásicas y a su vez personas caucásicas se han desplazado a áreas de máxima exposición solar, con mayor riesgo de cáncer de piel.²²

El metabolismo de la vitamina D inicia en la piel a través de los rayos ultravioleta que permiten la formación de la vitamina D gracias a su acción para la primera transformación de una provitamina^{23,24}.

Para que sea efectiva la formación de la provitamina, el espectro de radiación debe estar comprendida entre 295-303nm, pero estas longitudes de onda, de acuerdo con el tiempo de exposición pueden producir eritema solar y carcinoma espino celular y en el caso del carcinoma basocelular o en el melanoma, el espectro de acción no está bien definido. Hay que tener en cuenta que son necesarias radiaciones solares de tipo nocivas, para producir los niveles adecuados de provitamina D3, concepto que causa controversia entre el efecto biológico necesario de los rayos ultravioleta para que la persona no tenga un déficit de vitamina D y la fotoprotección que lleva al individuo a déficit de vitamina D. Sin embargo, se ha buscado un equilibrio entre fotoexposición y fotoprotección para tener un balance positivo con exposición en horas temprana en la mañana y/o en el ocaso del sol en la tarde alrededor de 10 minutos²³.

No todas las pieles son iguales, siendo la más sensible la piel blanca y la más resistente la piel negra, la cual como ya se mencionó, es más resistente a la transformación de la provitamina^{25,26}.

Se busca una simplificación en el cálculo de la radiación efectiva para producir vitamina D respecto al eritema, porque debido al efecto biológico, se han establecido y estandarizado patrones de incidencia solar como el índice UV o los diferentes tipos cutáneos. No obstante, la equiparación de radiaciones biológicamente efectivas

tiene sus limitaciones, por lo que la irradiancia solar con efecto de acción para la vitamina D, debería establecerse de manera independiente al eritema, ya que el espectro de acción es similar pero no igual.

Así, el espectro para la síntesis de vitamina D, pondera con valores más altos la zona del UVB, mientras que el espectro de acción eritematígeno contempla además la radiación UVA.

Este es un punto muy importante, ya que la radiación solar varía en el espacio/tiempo no sólo en cantidad, sino en calidad, por lo que una simple relación matemática entre radiaciones biológicas no se cumple siempre. Por ejemplo, al amanecer y al atardecer, debido a los cambios en el ángulo solar, la relación UVB/UV total varía.

Además, los cambios en la columna de ozono van a determinar variaciones en las proporciones de UVB. No obstante, para valores de índice UV bajos, propios de la época invernal, dicha relación no es lineal. Estos cambios han sido recientemente analizados y ya se están empezando a usar modelos que correlacionan la radiación efectiva de vitamina D y el índice UV, como los niveles de ozono y el ángulo cenital²⁵.

Se pretende, por lo tanto, una simplificación en el cálculo de la radiación efectiva para producir vitamina D respecto al eritema, ya que basados en este efecto biológico se han establecido y estandarizado patrones de incidencia solar como el índice UV o la diferentes fototipos cutáneos.

La dosis de radiación UV efectiva para producir una dosis estándar de vitamina D, se calcula considerando que es necesario aproximadamente un 25% de la dosis eritematógica mínima de radiación UV incidente, en un 25% de la superficie corporal (manos, brazos y cara), además de tener en cuenta la radiación solar ponderada para el momento en el que se hace la determinación. Para hacernos una idea comparativa, el tiempo estimado para obtener la dosis eritematógica mínima en la hora central de un día de verano (valores medios de junio a agosto) es aproximadamente de 20 minutos, mientras que la exposición de manos, brazos y cara durante tan sólo 5 minutos garantizan una dosis estándar de vitamina D de 1000 UI²⁶.

Se considera que la dosis de 1000 UI diaria es una cantidad suficiente para el ser humano. Sin embargo, se deja anotado que, con las variaciones de latitudes, nubosidad, las estaciones en los países en los que hay cambios (invierno y verano), tipo de piel, horario de exposición, todos estos y otros aspectos deberán tenerse en cuenta a la hora de las recomendaciones²⁷.

Este consenso en pleno no recomienda tomar sol como suplementación, ya que incluso podría llegar a ser peligroso para el paciente.



5.-¿Qué efectos tiene sobre la morbilidad global, el nivel sérico de vitamina D en un paciente?

La relación entre los niveles insuficientes de vitamina D y la morbilidad no está bien definida. En un estudio parece que la suplementación logra disminuir la mortalidad, en una cohorte de personas de edad avanzada que viven de forma independiente o bajo cuidados institucionales. La vitamina D₂, alfacalcidol y el calcitriol no presentaron efectos beneficiosos, estadísticamente significativos, sobre la mortalidad.^{28,29}

En cuanto a morbilidad, al suplementar con vitamina D y calcio, se observó un aumento de nefrolitiasis; y al usar alfacalcidol y calcitriol se presentó hipercalcemia. Tampoco se evidenció beneficio en cuanto a la mortalidad en pacientes con niveles bajos de vitamina D en 125 eventos clínicos explorados. El único efecto, estadísticamente significativo, fue la relación entre el estado materno de la vitamina D y los productos del parto, los cuales presentaron bajo peso al nacer³⁰. Esto será analizado en la pregunta número 8.

En estudios observacionales se encontró, una relación inversamente proporcional entre los niveles de 25(OH)D y el riesgo de muerte. Los eventos estudiados incluyeron muerte por enfermedad cardiovascular, cáncer y muerte por causas no vasculares u oncológicas, así como mortalidad por cualquier causa.³¹

En el estudio VITAL, realizado en el área de Boston con 25871 participantes, aquellos suplementados con vitamina D no resultaron en una menor incidencia de cáncer invasivo o eventos cardiovasculares comparado con los que recibieron placebo en la población estudiada.³²

Finalmente, un metaanálisis sugiere que el suplemento de vitamina D es efectivo para prevenir la mortalidad global, pero sólo en tratamientos a más de 3 años. Los autores comentan la necesidad de hacer más estudios en patologías específicas como cáncer y enfermedades cardiovasculares de duración prolongada.³³

No existe un consenso entre la relación de los niveles de vitamina D y la disminución de la mortalidad global. Sin embargo, pareciera haber un efecto beneficioso entre niveles adecuados de la vitamina D y la mortalidad en algunas condiciones como cáncer, enfermedad cardiovascular, depresión, edad avanzada y sistema inmune. Recomendamos mantener niveles adecuados de vitamina D, ya que pareciera asociarse a padecer menos de algunas enfermedades cardiovasculares y degenerativas. Pero es necesario realizar estudios a largo plazo para poder definir finalmente este concepto.

6.-¿Qué efectos tiene la vitamina D sobre la densidad mineral ósea (DMO), fracturas y caídas? Recomendaciones en osteoporosis y menopausia.

La osteoporosis es un desorden con gran impacto en la población, y las fracturas osteoporóticas están asociadas a una carga de costos en salud y morbilidad.³⁴ La suplementación con calcio y vitamina D, para el tratamiento y/o prevención de la osteoporosis ha sido establecida y se calcula que es tomada hasta por 30-50% de las personas mayores en algunos países.³⁵

Las caídas son un problema de salud pública para la población que envejece. Su prevalencia es de 30-46% anual, siendo 20% más frecuentes en mujeres que en hombres y en los pacientes institucionalizados más frecuente que en la población general. Esta incidencia de caídas aumenta con la edad y el miedo a caerse lleva a inhibir la movilidad independiente y restringe las actividades. Las caídas afectan la habilidad funcional y causan preocupación en las personas mayores en términos de estabilidad y actividad física.³⁶

Las caídas suceden por una interacción de factores predisponentes y precipitantes. Tenemos un aumento en la incidencia de caídas con la edad avanzada, disminución de función sensora y motora, mal balance y enfermedades crónicas, particularmente las neurológicas. Los factores precipitantes son: deshidratación, medicación, infecciones de vías urinarias, enfermedades agudas y factores ambientales no conocidos.³⁷ La incidencia de deficiencia de vitamina D aumenta en la población mayor y de estos, aquellos que se caen, tienen menores niveles séricos de vitamina D que los que no se caen. La hipovitaminosis D severa se manifiesta con dolor muscular y debilidad proximal. Pero parece que con la insuficiencia leve también puede verse afectada la función muscular. Otros factores, como ingesta disminuida de calcio y vitamina D, producción cutánea reducida de vitamina D y una producción renal disminuida de 1,25(OH)D, pueden predisponer a los adultos mayores institucionalizados a padecer de miopatía proximal causada por deficiencia de vitamina D e hiperparatiroidismo secundario, aumentando el riesgo de caídas.³⁷

Hay un efecto directo de la vitamina D sobre la fuerza y función muscular. Esto sucede a través del receptor de vitamina D (VDR) expresado en el músculo esquelético y activado por 1,25(OH)D. Con la edad disminuyen los VDR y se atrofian las fibras musculares de respuesta rápida (tipo II). Esta reacción rápida es necesaria para mantener el balance y prevenir caídas. La suplementación en adultos mayores con vitamina D, aumenta 30% la concentración de VDR y 10% el tamaño de la fibra muscular. A nivel clínico, la debilidad muscular proximal es un dato de deficiencia de vitamina D, especialmente en extremidades inferiores, y los niveles

adecuados de 25(OH)D aumentan la fuerza muscular y mejoran la estabilidad postural. Además, también se observan trastornos de cognición y reducción en la conducción nerviosa con la disminución de los VDR en el sistema nervioso central por lo que estos adultos mayores pueden llegar a tener un tiempo de reacción lenta y trastornos de balance. Entonces, parece haber una combinación de mecanismos para la asociación entre los niveles de vitamina D y las caídas y desempeño físico.^{37,38}

Tradicionalmente, el manejo de las caídas ha sido con terapias físicas intensivas y el control de peligros en casa, pero sólo se logra disminuir su incidencia en 25%. Estos resultados no son suficientes y el seguimiento de los esfuerzos son difíciles y a largo plazo.³⁶ Los resultados de los estudios apoyan el efecto positivo de la suplementación con vitamina D en la función muscular, especialmente en individuos mayores con valores de vitamina D basales de insuficiencia o deficiencia. Se demostró beneficio en la reducción de caídas de 27% y 39% a los 12 y 20 meses respectivamente, en adultos mayores que viven en comunidades cuando se les suplementó con 800 UI de vitamina D y calcio vs los que recibieron sólo calcio. Se logró reducción en las caídas, mejoría en la función muscular (fuerza del extensor de la rodilla, fuerza de agarre y capacidad de saltar), así como en la prueba de caminar 6 min y sus pasos (mejoría en la prueba de levantarse y arrancar).^{39,40} La vitamina D estimula la absorción de fosfato y reduce la PTH, así se disminuye la pérdida renal de fosfato y, por ende, aumenta la concentración sérica del mismo. Es posible que la reducción en el riesgo de caídas en adultos mayores luego de suplementación con vitamina D sea solamente debida a la corrección de la hipofosfatemia en aquellos sujetos con deficiencia severa de vitamina D.⁴¹

Si bien en el modelo óseo de ratones sin receptores para vitamina D, tienen masa ósea reducida, este efecto es totalmente revertido con la administración de suplementos de calcio y fósforo. La presencia de receptores en los enterocitos, más que en los huesos, es necesaria para la mineralización ósea adecuada. Adicionalmente, la vitamina D, inhibe la mineralización del hueso aumentando las concentraciones de pirofosfato local. Entonces, la vitamina D no es la encargada de mantener el contenido de calcio en el hueso, sino de mantener la circulación del calcio la cual es crucial en la función cardíaca y neuronal. En los casos de deficiencia, surge un hiperparatiroidismo secundario que estimula la osteoclastogénesis. Este efecto "bifásico" en la masa ósea es interesante ya que altos y bajos niveles de vitamina D aceleran la resorción ósea.⁴²

Las mujeres en la transición menopáusica, con valores superiores a 20 ng/ml de 25(OH)D, tienen 45% menos riesgo de fracturas no-traumáticas, pero no hay asociación con las traumáticas. Esta asociación fue

independiente de la DMO y otros factores de riesgo para fracturas. Esto sugiere que otros factores (fuerza muscular) pueden contribuir a un menor riesgo de fractura, aumentando la 25(OH)D a más de 20 ng/ml.⁴³

Surgen entonces, los criterios para el fenotipo frágil: pérdida de peso no intencionada, cansancio extremo, debilidad (fuerza de agarre), velocidad de caminar lenta y poca actividad física. La hipovitaminosis D puede llevar a fragilidad. Valores séricos inferiores a 20 ng/ml de vitamina D, en mujeres perimenopáusicas, aumenta su riesgo de diagnosticarse como frágil en los 4,5 años siguientes.³⁸

Para reducir el riesgo de fracturas y caídas en adultos mayores, se recomienda la suplementación, por lo menos con 1000 UI/d de vitamina D para aquellos que están institucionalizados o viven en comunidades de adultos mayores y tienen valores de 25(OH)D menores de 20 ng/ml.^{20,22} Para optimizar los niveles de vitamina D se recomienda ingresos diarios de todas las formas posibles (dieta, suplementos y luz solar) de 4000 UI/d en promedio (2000 UI/d a 6000 UI/d) y se sugiere iniciar el suplemento con 5000 UI/d. La dosis de suplemento tiene que ser individualizada basados en exposición al sol, pigmentación de piel, y masa corporal alta u obesidad.⁴¹

Los resultados del estudio VIDA demostraron que administrar dosis de 3000 UI/d a voluntarios sanos, no reduce el riesgo de fractura. El mayor efecto beneficioso de la suplementación con vitamina D en la salud ósea, es la reducción de fracturas de cadera y otras fracturas mayores sólo cuando se combinaba con suplementación de calcio en adultos mayores con niveles muy bajos de vitamina D basal.^{44,45}

Se logra la máxima reducción en caídas, con una concentración de 25(OH)D de 32-38 ng/ml y las caídas aumentan cuando los niveles sobrepasan los 40-45 ng/ml. El límite superior tolerado (TUL), que en el año 2010 pasó de 2000 a 4000 UI/d, debería reducirse en mujeres mayores, especialmente en aquellas con historia de caídas.^{37,46} A pesar de toda la controversia, la mayoría de los expertos opinan que los niveles de 25(OH)D por debajo de 20 ng/ml son bajos y que el rango óptimo es 30-32 ng/ml.⁴¹

A lo largo de los años, la administración en bolos de vitamina D (anuales 300000 o 500000 o mensuales de 60000 UI), ha sido una constante, pero hemos visto que aumenta de forma significativa el número de caídas y fracturas al asociarse con niveles superiores de 25(OH)D de 40-45 ng/ml. Este aumento en las caídas, con altas dosis de vitamina D es una incógnita, ya que no parece ser por afectación de la función física que se altera el balance y aumentan las caídas. Debemos entonces, considerar un potencial efecto tóxico central en las neuronas del cerebelo, donde existe una de las más altas



concentraciones de receptores de 1,25(OH)D en el cuerpo.³⁹ Así, el término toxicidad se tiene que expandir más allá de la hipercalcemia y cálculos renales e incluir el aumento de fracturas y caídas como efectos adversos, cuando se asocian a niveles séricos de 25(OH)D mayores de 40-45 ng/ml.³⁶

Los estudios de suplementación con vitamina D sola, no presentan un aumento significativo en DMO ni reducción en el riesgo de fracturas. Los efectos pequeños de los suplementos de vitamina D en la densidad mineral ósea (DMO) no excluyen los efectos beneficiosos de evitar fracturas previniendo las caídas. Los suplementos de calcio suprimen el recambio óseo 20% y atribuirle esto al suplemento de vitamina D es incorrecto. Los efectos de la combinación de calcio y vitamina D en el riesgo de fractura no son diferentes a los efectos con sólo calcio. Esta combinación logra reducir el riesgo absoluto de las fracturas de caderas sólo en 0,5% en 3 años. O sea, el número a tratar es de 213 personas tratadas por 3 años para prevenir una fractura de cadera.^{34,42} Los resultados de estudios de recambio óseo usando bifosfonatos con y sin suplemento de calcio y vitamina D tuvieron reportes similares. Entonces la coadministración podría no ser necesaria. Sin embargo, en adultos mayores frágiles, con marcada deficiencia de vitamina D, la administración de agentes antiresortivos potentes les puede provocar una hipocalcemia importante, la cual se puede prevenir administrando suplementos de vitamina D.³⁵

Los análisis combinados demuestran que los suplementos de vitamina D no previenen fracturas, caídas ni tienen efectos significativos en la densidad mineral ósea, fuera de los grupos con deficiencia de vitamina D.⁴⁷ Esto es reforzado por los grupos de Cochrane⁴⁸ y US Preventive Services Task Force.⁴⁹

El uso indiscriminado de vitamina D para la prevención de osteoporosis en adultos mayores de la comunidad, sin factores específicos de deficiencia de vitamina D, no es apropiado.⁴² Los beneficios sólo se logran en poblaciones deficientes.³⁵

Recomendamos el uso de vitamina D, si el paciente está deficiente o insuficiente. Sabemos que el uso de Vitamina D no reduce el riesgo de fracturas, ni aumenta la DMO, pero sí reduce y previene el riesgo de caídas. Evaluar los riesgos, medir los niveles de 25(OH)D, y tomar una decisión individualizada es lo correcto. Cuando estemos frente a un paciente con osteoporosis que usa un osteoformador o un bifosfonato, habrá que individualizar la causa de esta. Si es una osteoporosis primaria o secundaria, recomendamos, salvo alguna excepción, el uso de calcio (800 a 1200 mg/día) y vitamina D (1000 a 2000 UI/día) dependiendo de sus niveles iniciales. Debemos mantener valores normales y no utilizarla indiscriminadamente.

7.- ¿Se debe suplementar con vitamina D al paciente que está usando corticoides?

Los glucocorticoides son fármacos muy utilizados en una amplia gama de padecimientos médicos, tanto por médicos generales como por especialistas. Existe preocupación por su uso no controlado y los efectos sobre la salud ósea y el riesgo que supone al paciente, para otros padecimientos. La asociación entre el uso de esteroides y la deficiencia de vitamina D es muy frecuente.

En la encuesta nacional de examen de salud y nutrición (NHANES) 2001-2006, un estudio transversal con 22500 estadounidenses de todas las edades, se encontró que aproximadamente el 0,9% (2.1 millones) de niños y adultos de EE. UU. informaron el uso de esteroides en los últimos 30 días. Y de ellos, los que usaron esteroides, un porcentaje mayor en forma estadísticamente significativa, tuvo niveles de vitamina D menores a 10 ng/ml en comparación con aquellos que no informaron el uso de esteroides (11% vs 5%), y aunque hay limitantes para sacar conclusiones de estudios transversales⁵⁰, este estudio plantea la posibilidad de evaluar los niveles de vitamina D, en los pacientes que usan esteroides por tiempo prolongado por el riesgo de deficiencia de vitamina D.

Un metaanálisis encontró que pacientes que recibían corticoides por diversas patologías, tenían un nivel subóptimo en los niveles de vitamina D. Los autores sugieren suplementar con un mínimo de 1800 UI por día para los adultos en terapia con corticoides.⁵¹

Los glucocorticoides tienen un efecto deletéreo sobre la remodelación de la masa ósea. La pérdida de la masa ósea es el resultado de un aumento en la expresión del receptor ligando del activador del factor nuclear κB (RANKL). Esta acción produce un aumento en el número de osteoclastos activos. Por otro lado, la formación ósea también disminuye debido a una disminución en el reclutamiento de osteoblastos y a una apoptosis acelerada. Otro efecto de los glucocorticoides es inhibir el paso de vitamina D2 a vitamina D3.⁵²

En la guía de prevención y tratamiento de la osteoporosis inducida por glucocorticoides del Colegio Americano de Reumatología, los autores concluyen que, a los pacientes adultos que tomen una dosis de prednisona de 2,5 mg por día durante tres meses o más y tengan una edad de 40 o más años, con un riesgo de fractura ósea bajo, se les recomienda ingerir calcio 1000 a 1200 mg/día y vitamina D 600 a 800 U/día. Además, deben modificar su estilo de vida incorporando una dieta balanceada, peso adecuado, ejercicio regular con impacto corporal o de resistencia, no fumar y limitar la ingesta alcohólica a uno o dos tragos al día. De tener un riesgo de fractura moderado o alto recomiendan tomar bifosfonatos en lugar de calcio y vitamina D solas.⁵³

Recomendamos medir niveles de vitamina D en pacientes que usan corticoides. Todo paciente que recibe corticoides por un periodo de más de 3 meses a dosis equivalentes a 2,5 mg o más de prednisona, debería usar vitamina D a dosis de 1000 a 2000 UI/día. El grupo decidió no opinar sobre el uso de vitamina D en niños que reciben corticoides.

8.-¿Recomendaría usted dar vitamina D a una embarazada?

Durante el período de gestación, el metabolismo materno de la vitamina D está alterado, aumentando los niveles circulantes de la proteína ligadora de vitamina D (VDBP) y el metabolito activo 1,25(OH)D.

En la gestante a término, los valores de la 1,25(OH)D llegan a ser el doble comparado con la no gestante y al menos, el 50% es producido por la placenta y/o tejido decidual. Este aumento puede permitir la tolerancia inmune y así apoyar una placentación apropiada.⁵⁴

Existen datos que sugieren que en el embarazo, el papel de la vitamina D es importante en la inmunomodulación del binomio madre-feto, la estimulación de la secreción de las hormonas sexuales, la implantación/placentación y la maduración respiratoria.

En pacientes con preeclampsia, los niveles bajos de 1,25(OH)D puede llevar a un balance inadecuado de la función inmune, inclinándolo a un ambiente proinflamatorio y trastornos de placentación. Un aumento del factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) estimula el catabolismo de 1,25(OH)D, y contribuye a disminuir los niveles de calcio que se observa en los embarazos con diagnóstico de preeclampsia.⁵⁵

La vitamina D tiene un papel importante en el mantenimiento de un nivel adecuado de los minerales, debido a su influencia en el metabolismo del calcio y el fosfato, en la mineralización y las funciones metabólicas. La concentración de 1,25(OH)D es relativamente constante a través del embarazo.⁵⁵ La madre es la única fuente de vitamina D para el feto.⁵⁶

Las evidencias actuales indican, que la deficiencia de vitamina D es muy común en mujeres embarazadas, púerperas y lactantes y esta deficiencia se ha asociado a una variedad de situaciones deletéreas materno-fetales. Pero otros estudios, nos muestran resultados inconsistentes.^{56,57,58,59,60,61}

En muchos estudios, los niveles séricos bajos de vitamina D, se han asociado a alto riesgo de preeclampsia, diabetes gestacional, colestasis intrahepática y otras enfermedades gestacionales.^{62,63,64,65,66,67,68} Del mismo modo, se han reportado algunas consecuencias negativas para el feto incluyendo retraso de crecimiento, aumento del riesgo de nacimiento pretérmino, asma, reducción de la masa ósea, alteraciones en la concentración de calcio sérico y cambios en la susceptibilidad para enfermedades tardías. Los valores séricos adecuados de vitamina D, parecen ser importantes en la reducción de estos riesgos.^{54,55,56,57}

Los metaanálisis sobre la relación entre los niveles séricos de vitamina D materna y el resultado del embarazo, revelan una amplia heterogeneidad en las poblaciones estudiadas y en las metodologías aplicadas para las investigaciones.

No se han establecido los datos de las dosis seguras de suplementación y sobredosis con vitamina D, que podrían asociarse con efectos no favorables, especialmente mutaciones maternas y fetales en genes envueltos en el metabolismo de la vitamina D.

Algunos estudios compararon tres dosis diferentes de suplementos de vitamina D: 400 UI, 2000 UI y 4000 UI diarias. En el grupo que recibió 4000 UI/día de vitamina D se alcanzaron concentraciones séricas elevadas.^{69,70}

En un análisis subsecuente de este estudio aleatorizado controlado, los autores sugirieron que la dosis de suplementación de 4000 UI de vitamina D, es la dosis que deben usar las embarazadas para alcanzar niveles séricos óptimos de vitamina D. Este fue el primer informe hecho y reportado, con la intención de sustentar la suplementación con vitamina D, con el fin de reducir algunas complicaciones importantes durante el embarazo.

Ellos encontraron que el grupo de mujeres que recibió suplementación con 4000 UI/día de vitamina D durante el embarazo, tenían una concentración promedio de 32 ng/ml de 25(OH)D al momento del parto. De modo que la suplementación con vitamina D durante el embarazo, en dosis simples o continuas aumenta los valores séricos de 25(OH) D al término.

El significado clínico del aumento de las concentraciones séricas de 25(OH)D no está muy claro y estos resultados deben ser interpretados con cuidado. Lo que, si está claro es que la suplementación con vitamina D en las dosis usadas comúnmente, son seguras durante el embarazo y la lactancia y pueden efectivamente, incrementar los niveles séricos de calcio y vitamina D en el feto y el infante y, por lo tanto, tener efecto protector en la salud esquelética.⁵⁸



Las evidencias en que se basa la recomendación, de que la suplementación con vitamina D debe ser dada como parte de una rutina de cuidado prenatal a todas las mujeres para mejorar los resultados maternos y fetales no están claras.^{58,59,60,61,62}

La suplementación con vitamina D en la gestante, representa efectos benéficos en los resultados clínicos en el embarazo,⁵⁹ pero es prematuro dar conclusiones y los datos de estudios aleatorizados sobre los efectos potenciales de la vitamina D en el primer trimestre del embarazo son insuficientes. Las guías actuales recomiendan la ingesta de 400 a 800 UI de vitamina D por día en mujeres embarazadas.

Se necesitan más estudios aleatorizados para evaluar el rol de la suplementación con vitamina D en el embarazo. Los estudios deben demostrar si el aumento de los niveles de 25(OH)D mejora los resultados maternos en poblaciones con diferentes grados de índice de masa corporal, pigmentación de piel y otros parámetros. También se necesita información de la forma más efectiva y segura de suplementación (diario, intermitente, dosis únicas), el momento del inicio de la suplementación y su efecto al ser combinado con otras vitaminas y minerales, para así poder dar unas recomendaciones precisas.^{70,71,72}

En cuanto a la lactancia, se cree, que el contenido de vitamina D en la leche materna, adecuado para el lactante, depende de la ingesta de vitamina D de la madre durante la lactancia, y que esta debe ser mucho más alta comparada con la ingesta durante el embarazo y el parto.⁵⁸

Por tanto, un aporte adecuado de vitamina D por la leche materna al lactante, es posible solo con una suplementación a la madre, con dosis altas de vitamina D.

Considerando que la vitamina D tiene una vida media sérica de aproximadamente 1 día, se sugiere que para la madre lactante se deben preferir dosis de suplementación intermitente para aumentar el contenido de vitamina D de la leche.

También se observó que cuando se comparaban una dosis simple de vitamina D de 150000 UI mensual, con una ingesta diaria de 5000 UI por 28 días en la mujer lactante, la concentración sérica de 25(OH)D tanto en la madre como en los infantes era similar.⁵⁸ Aunque estudios aleatorizados controlados en adultos mayores, sugieren que las mega dosis intermitentes pueden ser de más riesgo que las dosis diarias, por lo cual debe preferirse la suplementación diaria.

Podemos decir que los resultados clínicos de los efectos de la suplementación con vitamina D en la mujer lactante y el lactante no han sido bien investigados aún

para llegar a conclusiones precisas.

En cuanto a la fertilidad revisamos estudios que han comparado la mujer con valores insuficientes de vitamina D y mujeres con valores de vitamina D normales. Estas últimas tienen más nacidos vivos, más pruebas positivas de embarazo y más embarazos clínicos. Y aunque no se asocian los valores de vitamina D con los abortos, un metaanálisis documenta que la pérdida temprana del embarazo está significativamente aumentada en mujeres con concentraciones de 25(OH)D por debajo de 20 ng/ml, comparado con aquellas con niveles normales.^{8,61}

Aparte de la fertilidad femenina, hay datos acumulativos acerca del papel de la vitamina D en la fertilidad masculina.^{58,59}

Los estudios observacionales reportan que la deficiencia de vitamina D se asocia con niveles séricos bajos de testosterona, y con pobre calidad del semen, pero los estudios randomizados controlados en la mayoría, fallan en demostrar el efecto de la suplementación con vitamina D en los valores de la testosterona y en el semen.

Después de analizar las evidencias clínicas existentes, recomendamos evaluar cada paciente en forma individual. Evaluar sus factores de riesgo para deficiencia de vitamina D, y de ser necesario, medir los niveles séricos de vitamina D, y con base en los resultados realizar la suplementación con vitamina D para lograr los niveles recomendados en esta guía.

Con el grado de evidencia actual, el consenso no recomienda la suplementación de rutina con vitamina D en mujeres embarazadas, puérperas, lactantes o en evaluaciones por fertilidad. Recomendamos medir durante el embarazo los niveles de 25(OH)D, si se considera la paciente en riesgo.

9.- ¿Tiene la vitamina D algún efecto en prevención de enfermedad cardiovascular?

La vitamina D, es una vitamina liposoluble que funciona como una hormona esteroidea y es crucial en el mantenimiento de la homeostasis de calcio, fósforo, y crecimiento esquelético. Tenemos en la actualidad una gran cantidad de estudios observacionales que han sugerido una asociación entre niveles bajos de 25(OH)D y múltiples condiciones agudas y crónicas, incluyendo enfermedades de piel, autoinmune, cáncer, diabetes mellitus, hipertensión arterial, enfermedad cardiovascular y enfermedades neurológicas.^{73,74,75}

Estos estudios han demostrado, en personas de todas las edades, sin importar el género y origen étnico, que entre

más bajo el nivel de vitamina D, mayor es la probabilidad de que ocurran enfermedades cardiovasculares, con un incremento en la incidencia de infarto de miocardio e hipertensión arterial y con una menor expectativa de vida.^{73,75,76}

El receptor de vitamina D, es miembro de una superfamilia de receptores nucleares que regula numerosos genes implicados en procesos regulatorios de relevancia en enfermedades cardiovasculares, incluyendo la proliferación y diferenciación celular, apoptosis, estrés oxidativo, transporte de membrana, mineralización tisular y adhesión celular.⁷⁶

Niveles bajos de vitamina D se han asociado con hipertensión arterial al ser un potente inhibidor de síntesis de renina, el cual es un regulador del sistema Angiotensina-Aldosterona.

El hiperparatiroidismo secundario que se produce por los bajos niveles de vitamina D está asociado con un incremento en la resistencia arterial y disfunción endotelial, con incremento en la rigidez vascular y calcificación.^{73,77}

Wang y colaboradores realizaron un metaanálisis de 24 estudios prospectivos y 65994 participantes para evaluar la asociación entre la concentración de 25(OH)D y riesgo cardiovascular y encontraron una asociación inversa entre la concentración de 25(OH)D en el rango de 8-24 ng/ml y el riesgo de enfermedad cardiovascular.⁷⁷

Un metaanálisis y revisión sistemática de la suplementación con vitamina D y la reducción de falla cardíaca, infarto de miocardio y enfermedad cerebrovascular no demostró que la suplementación con vitamina D, pudiera alterar el riesgo de infarto de miocardio o enfermedad cerebrovascular; pero encontró que podría proteger a adultos mayores contra falla cardíaca y en un pequeño estudio realizado en Grecia tampoco se encontró que la suplementación afectara el riesgo cardiovascular en pacientes con síndrome metabólico.^{78,79,80}

Estudios que evaluaron la suplementación con vitamina D y marcadores de función vascular (dilatación de arteria braquial mediada por flujo, velocidad de onda de pulso, presión arterial central e índice de hiperemia reactiva), no encontraron que la suplementación con vitamina D, mejore estos marcadores, como tampoco mejora la función endotelial.^{81,82}

Se encontró una relación inversa entre el nivel sérico de vitamina D y colesterol total, LDL, triglicéridos y homocisteína en pacientes hiperlipidémicos, con una relación positiva con HDL, concluyendo los autores que la vitamina D puede ser protectora contra enfermedades cardiovasculares.⁸³

El uso mensual de dosis altas de vitamina D en el estudio VIDA, realizado en Nueva Zelanda, con 5110 participantes aleatorizados para recibir vitamina D3 (dosis mensual de 100000 UI por vía oral) o placebo, no demostró que la suplementación con vitamina D tuviera efecto en las consecuencias cardiovasculares, incluyendo personas con concentraciones de 25(OH) D menores de 20 ng/ml.⁸⁴

El estudio VITAL, un ensayo controlado con placebo, con 25871 participantes, cuyo objetivo primario fue determinar si la suplementación con vitamina D3 a dosis de 2000 UI por un período de 5.3 años podría prevenir complicaciones cardiovasculares y cáncer. El estudio no demostró que la suplementación con vitamina D resultara en una menor incidencia de cáncer invasivo o eventos cardiovasculares que el placebo.³²

Estudios experimentales han establecido un papel de los metabolitos de vitamina D en procesos inflamatorios, trombosis y en el Sistema Renina-Angiotensina que son importantes en el desarrollo de enfermedades cardiovasculares. Saber si el bajo nivel de vitamina D es una consecuencia de estas enfermedades o su causa, no está determinado con certeza y los estudios aún no brindan la evidencia del papel de la suplementación en la prevención o manejo de patologías cardiovasculares.⁸⁵

En Riesgo Cardiovascular hay muchos indicios del beneficio con el uso de la vitamina D como prevención. Los estudios aún no son concluyentes. Pareciera haber una asociación de mayor riesgo cardiovascular y niveles deficientes o insuficientes, de vitamina D en sangre. Faltan más estudios que en un futuro podrían darnos más luces con respecto a este punto.

10.- ¿Previene la vitamina D la aparición de Cáncer o mejora su evolución?

Se ha sugerido que niveles bajos de vitamina D explican las tasas elevadas de cáncer en poblaciones que viven en latitudes altas, con menor exposición solar, e incidencia mayor de cáncer como el de colon, mama y próstata, con reportes que datan de inicio del siglo pasado.^{86,87,88}

Se ha establecido el papel de 1,25(OH)D en la salud ósea, pero varios estudios también han demostrado que tiene propiedades anticarcinogénica, antiinflamatoria, antiangiogénica y favorecedora de la apoptosis.⁸⁶

El calcitriol regula la expresión de genes y puede jugar un papel en la diferenciación y crecimiento celular. Muchos tipos de células malignas expresan receptores de vitamina D, que al unirse a los metabolitos de vitamina D



promueven o suprimen la expresión de genes inhibiendo la proliferación, angiogénesis, potencial de invasión y de metástasis.⁸⁸

Por otra parte, sabemos que la inflamación crónica contribuye al desarrollo y progresión de muchos tipos de cáncer y que la vitamina D posee diversas acciones antiinflamatorias en el organismo.

Una revisión sistemática de 36 estudios, indica que en pacientes recién diagnosticados de cáncer la deficiencia de vitamina D se encuentra en un rango de 2 a 6% y de insuficiencia de 28 a 65%, y que la deficiencia de vitamina D fue la causa más común de dolor en pacientes con cáncer de mama y que este disminuía con concentraciones altas de 25(OH)D.⁸⁹

Un estudio que evalúa los niveles de vitamina D en pacientes recién diagnosticados de cáncer, encontró que un 79,7% de los pacientes eran deficientes o insuficientes de vitamina D.⁹⁰

Un metaanálisis de 7 estudios y 48167 pacientes, reportó que la suplementación con vitamina D no altera la incidencia de cáncer, con RR de 0,99 (95% IC 0,93-1,05).⁹¹

Cáncer de Colon y Recto: se ha encontrado en diversos estudios y metaanálisis una relación inversa entre los niveles de 25(OH)D y la incidencia de adenoma colorrectal, incidencia y mortalidad de cáncer de colon y recto, sin embargo, no hay estudios randomizados doble ciego que lo sustenten.^{92,93}

Cáncer de mama: los estudios no son consistentes en demostrar una asociación entre niveles de 25(OH)D y el riesgo de cáncer de mama. Un metaanálisis en 2014 encontró una reducción de mortalidad específica por cáncer de mama de 43% en pacientes con niveles de 25(OH)D mayores de 30ng/ml, pero plantea la necesidad de estudios randomizados controlados.⁹³

Cáncer de próstata: la evidencia apunta a una asociación de riesgo entre niveles elevados de 25(OH)D y cáncer de próstata; no hay evidencia en la asociación con incidencia y es inconsistente en lo referente a progresión y mortalidad.^{94,95}

En el estudio VITAL la suplementación con dosis alta de vitamina D (2000 UI) por 5 años no redujo la incidencia de cáncer y el resultado fue nulo en el estudio VIDA.³²

Análisis post hoc del estudio VIDA con una dosis mensual alta de vitamina D, no se asoció con reducción en la incidencia o mortalidad por cáncer en una comunidad de Nueva Zelanda y otros estudios sugieren solo beneficio de la suplementación sobre mortalidad.^{96,97}

Estudios epidemiológicos han demostrado que pacientes con deficiencia de vitamina D, tienen mayor incidencia de ciertos tipos de cáncer. En algunos estudios, los polimorfismos en el gen VDR se han asociado con el riesgo de cáncer y los resultados del cáncer.⁹⁸ Estos estudios tienen fallas metodológicas y sesgos que hacen difícil su interpretación, pero hasta el momento el resultado de revisiones sistemáticas y metaanálisis no demuestran que la suplementación con vitamina D reduzca la incidencia de cáncer y su impacto en la mortalidad no está claro.

No recomendamos suplementar vitamina D con el fin de disminuir la aparición de enfermedades malignas. Recomendamos mantener niveles normales de vitamina D, por la asociación entre enfermedades malignas y niveles deficientes e insuficientes de vitamina D que muestran varios estudios.

No recomendamos dar suplementos de vitamina D para mejorar la evolución de enfermedades malignas. Consideramos que es importante mantener niveles normales de vitamina D. Faltan estudios aleatorizados controlados para poder llegar a otras conclusiones.

11.- ¿Juega la vitamina D un papel importante en enfermedades inmunes y alergias?

Se conoce que las enzimas, activamente metabólicas y los receptores de la vitamina D, están presentes en muchos tipos de células incluyendo a las células del sistema inmune como monocitos, linfocitos T y linfocitos B y células presentadoras de antígeno. La evidencia tanto in vitro, como in vivo ha demostrado efectos beneficiosos de la vitamina D sobre el sistema inmune, en particular, en los mecanismos regulatorios de los procesos inflamatorios y la autoinmunidad.^{99,100}

Diversos estudios han demostrado que la vitamina D juega un rol importante en la modulación del sistema inmune, mediada por el receptor de vitamina D el cual se encuentra en casi todo tipo de célula incluyendo macrófagos, células dendríticas, linfocitos B, linfocitos T y neutrófilos, estimulando la actividad de la inmunidad innata y disminuyendo la actividad de la inmunidad adaptativa, explicado esto por disminución en la producción de citoquinas tales como interleukina-2 e interferón- γ , el cual es esencial para la respuesta proinflamatoria Th1, como también un incremento en la producción de interleucina-4, la cual es esencial para la respuesta Th2. La vitamina D también estimula células T regulatorias, mientras inhibe linfocitos Th17 y Th9, ambos implicados en el desarrollo de desórdenes

autoinmunes como el lupus eritematoso sistémico (LES), artritis reumatoidea (AR) y esclerosis múltiple (EM), por lo que se ha teorizado un rol para la vitamina D en condiciones inflamatorias y autoinmunes.^{99,10}

Una revisión sistemática de 9 estudios (Distribuidos: 3 en pacientes con LES, 5 en pacientes con AR, y 1 en EM, con 505, 604 y 6 participantes respectivamente) y de estos se le realizó metaanálisis a 7 (4 con AR y 3 con LES) para investigar la repercusión clínica de suplementación con vitamina D o sus análogos, por lo menos durante 3 meses, en enfermedades reumáticas, comparado con placebo o no dar el medicamento y el resultado en actividad de la enfermedad antes o después de la suplementación.

En el metaanálisis la suplementación con vitamina D, redujo la positividad del anti-dsDNA en LES y puede posiblemente reducir la recurrencia de AR, sin embargo, los estudios eran pocos y heterogéneos, como para llegar a una conclusión sólida.

En el lupus eritematoso sistémico la exposición al sol es un factor de riesgo ambiental para exacerbaciones y comúnmente se recomienda no exponerse al sol o usar bloqueadores, estos pacientes también usan corticoides o tienen enfermedad renal.^{101,102} Y se han encontrado niveles bajos de vitamina D en pacientes con LES comparado con individuos no afectados, igualmente niveles bajos de vitamina D han sido asociados con positividad de ANA y actividad aumentada de células B e interferón- γ , es decir, con aumento de la actividad de la enfermedad, pero no hay evidencia que apoye la suplementación con vitamina D.¹⁰²

En Artritis Reumatoide, a pesar de que se ha postulado un incremento en la prevalencia de artritis con el incremento de latitud (menor exposición al sol), no hay estudios controlados del rol terapéutico de la vitamina D sola o en combinación con calcio y terapia modificadora de la enfermedad.

Con otras enfermedades autoinmunes se ha postulado la asociación entre bajos niveles de vitamina D y actividad de la enfermedad (artritis reumatoide juvenil, vasculitis sistémica, artritis psoriásica, esclerosis múltiple, enfermedad de Behcet's y espondilo artropatía) pero no convincentes para recomendar la suplementación y no hay un consenso general sobre qué dosis de vitamina D3 debe usarse o cual nivel de 25(OH)D es el óptimo para modular favorablemente la inmunidad^{101,102,103} Sin embargo, en estos pacientes debemos estar atentos a su metabolismo óseo.

En cuanto al asma, investigaciones epidemiológicas han revelado una asociación entre diversos aspectos del asma y niveles reducidos de 25(OH)D, y en pacientes con asma más severa y niveles bajos de vitamina D. El asma tiene una inmunología compleja, con múltiples

mecanismos patológicos que llevan a la inflamación asmática y la vitamina D tiene efectos beneficiosos en múltiples etapas de estas vías.¹⁰⁴

La inflamación en el asma inicia con la respuesta de linfocitos T-ayudadores (T-helper ó Th2) a aeroalérgenos, con producción de interleucinas 4, 5 y 13. La interleucina 4 promueve la producción de IgE por linfocitos B, la cual promueve la liberación por los mastocitos, de mediadores proinflamatorios del asma, como leucotrienos e histamina, que causan broncoconstricción y producción de moco en la vía aérea. Asociado a esta hay una falla en la supresión de la respuesta inmune antígeno dependiente. La vitamina D, promueve una tolerancia antigénica apropiada y modula otros aspectos de la respuesta inmune estimulada por antígenos. Adicionalmente puede suprimir la producción de IgE por linfocitos e incrementar la producción de IL-10 regulando el fenotipo de linfocitos B y se estudia su papel en la regulación de la inflamación eosinofílica no alérgica, en el asma resistente a esteroides incrementando IL-10 e incrementando las vías antimicrobianas que son relevantes en las exacerbaciones precipitadas por infecciones.^{104,105}

Una revisión Cochrane y metaanálisis del uso de vitamina D en prevención secundaria para reducir exacerbaciones en pacientes con asma, demostró que la suplementación reduce significativamente la tasa de exacerbaciones severas de asma que requerían esteroides en un 36%.¹⁰⁶

Una revisión sistemática y metaanálisis de siete estudios randomizados encontraron que la suplementación con vitamina D, reduce la tasa de exacerbaciones de asma que requieren tratamiento con corticoides sistémicos¹⁰⁷. Sin embargo, se requieren más estudios que demuestren que la suplementación mejora el asma en pacientes con deficiencia de vitamina D.

En las enfermedades alérgicas la evidencia de laboratorio sugiere que 1,25(OH)D puede afectar la función de un rango amplio de células del sistema inmune, aumentando los mecanismos de defensa innatos e inhibiendo eventos inflamatorios. Estudios sugieren una asociación entre niveles bajos de 1,25(OH)D y ciertas afecciones alérgicas como dermatitis atópica, asma y sensibilización a alérgenos.¹⁰⁸

No se ha encontrado mejoría en los síntomas de rinitis alérgica en adultos mayores ni un potencial beneficio inmunomodulador en urticaria crónica^{108,109}. Se requieren más estudios para sacar conclusiones sobre si existe beneficio o no.

Los mecanismos mediante los cuales la vitamina D regula el sistema inmune no están claramente establecidos. Los autores concluyen que las respuestas de los linfocitos T y los linfocitos B, están alteradas en individuos con niveles de vitamina D deficientes.¹¹⁰

En cuanto a Dermatitis Atópica y su relación con la vitamina D, no existen evidencias actuales por lo cual se ameritan más estudios. Los autores concluyen que los suplementos de vitamina D tienen un papel potencialmente favorable para disminuir la severidad de la dermatitis atópica. Sin embargo, reconocen que hacen falta más estudios de gran escala y mayor duración para confirmar esta observación.¹¹¹

Recomendamos medir los valores séricos de vitamina D y mantenerlos dentro de niveles normales. No recomendamos su uso rutinario en estas enfermedades.

12.- ¿Qué papel juega la vitamina D en el paciente obeso y en el paciente con Diabetes Mellitus tipo 2?

El tejido adiposo es depositario de vitamina D considerando su liposolubilidad. Luego de la baja exposición solar la obesidad es la principal causa de niveles bajos de vitamina D. Puede existir una relación más compleja entre tejido adiposo y vitamina D aún por descubrir.¹¹²

Un aspecto para considerar es que, no es lo mismo la relación entre obesidad central por tejido adiposo visceral y tejido adiposo subcutáneo, en este sentido parece encontrarse niveles bajos de vitamina D en individuos con aumento de grasa visceral. Los estudios demuestran resultados variables que posiblemente se relacionen con el parámetro utilizado para definir adiposidad. Cuando el parámetro usado es IMC, puede darse variabilidad porque el mismo no define la distribución del tejido adiposo.¹¹³ La importancia de abordar el tema y continuar investigando al respecto radica en que la deficiencia de vitamina D puede comprometer el metabolismo del tejido adiposo, la producción de adipocinas y la respuesta inflamatoria del tejido adiposo,¹¹⁴ con los conocidos efectos deletéreos del tejido adiposo en la aparición de Síndrome Metabólico, Diabetes tipo 2 y enfermedad cardiovascular.

Se encontró una prevalencia de deficiencia de vitamina D en adultos obesos de 35% y en niños y adolescentes obesos de 37%.¹¹⁵ Esta relación se ha demostrado en diferentes escenarios geográficos, teniendo presente que pueden darse diferencias estadísticas de acuerdo con los parámetros antropométricos utilizados en los estudios. Los posibles mecanismos por los que el obeso tiene concentraciones de 25(OH)D bajas en relación con los no obesos son: a) baja ingesta en la dieta, b) baja exposición solar por sedentarismo, c) reducción en la síntesis, d) disminución en la absorción, e) reducción en la activación por reducción del metabolismo y secuestro en el tejido adiposo.¹¹⁶

El metabolismo de la vitamina D en el tejido adiposo cambia, así ante una misma exposición solar, los niveles de vitamina D no ascienden igual en el paciente obeso que en el no obeso.¹¹⁷ No se conoce el proceso completo del metabolismo de la vitamina D en el tejido adiposo para explicar esta condición, los mecanismos de metabolismo y transporte de vitamina D pudieran estar también participando. El ayuno y la pérdida de peso aumentan los niveles de vitamina D circulante.¹¹⁸ La pérdida de peso después de cirugía bariátrica conduce a un aumento de vitamina D plasmática, sobre todo si la pérdida de peso es de grasa visceral, dichos pacientes también pueden presentar mala absorción por lo que se debe dar seguimiento; este aumento de vitamina D, se da sin cambio metabólico de la hidroxilasa en el tejido y sin condicionar toxicidad periférica, posiblemente porque son bajos los depósitos de vitamina D en el humano.^{119,120,121}

Los estudios demuestran que la vitamina D al ser liposoluble, se deposita en el tejido graso hasta en un 11.75% como vitamina D3 intacta, de la 25(OH)D el 30% se encuentra en sangre, 20% en músculo esquelético y 34% en tejido graso subcutáneo. Los condicionantes de unión de una hormona a su transportador en este caso, albumina también afectarán las concentraciones. El 99% de la vitamina D circulante es 25(OH)D y la 1,25(OH)D se encuentra unida a proteínas, algunos estudios han reportado disminución de la vitamina D libre en obesidad y su implicación clínica no ha sido bien definida.¹²² Las concentraciones de Vitamina D plasmáticas se correlacionan con los depósitos en el tejido graso visceral y subcutáneo.^{123,124,125}

El calcitriol formado en el tejido adiposo puede no ser regulado por la HPT ni inhibir la formación de adipocitos, parece entonces tener efecto protector para obesidad al incrementar la lipólisis y reducir la expresión de genes de adipogénesis; además existe aumento de apoptosis del adipocito mediado por incremento de calcio intracelular, independiente de la vía de receptores de vitamina D.¹²⁶

Existe evidencia bioquímica de esta relación entre vitamina D y tejido adiposo, sin embargo, no se ha demostrado que la suplementación con vitamina D prevenga o disminuya la obesidad; algunos estudios como el Women's Health Initiative (WHI), han reportado algún efecto pequeño al utilizar calcio con vitamina D. En los metaanálisis no se ha podido evidenciar reducción de peso al suplementar con vitamina D. Si está documentado, que al suplementar con vitamina D las necesidades varían según el peso y edad.¹²⁷ De hecho, se postula una fórmula para estimar la dosis requerida de vitamina D3: (Peso kg x cambio de vitamina D deseada en ng/ml x 2,5)-10; así se sugiere suplementar 2-3 veces más en el obeso y 1,5 veces más en sobrepeso con respecto al peso normal, además indica no haber encontrado evidencia de hipercalcemia al aumentar la suplementación.¹²⁸

La deficiencia de vitamina D puede condicionar aumento de citoquinas inflamatorias, resistencia periférica a la insulina, expresión del gen de renina, perfil de HDL bajo con LDL alto y todo ello conducir a Síndrome Metabólico.¹²⁹ Se demuestra asociación inversa entre niveles de vitamina D y riesgo de DM2.¹³⁰

El calcitriol estimula la secreción de insulina en las células beta del páncreas a través de receptores de vitamina D, es posible entonces un efecto beneficioso en etapas tempranas del síndrome metabólico y la DM2.

La administración de 4000 UI de vitamina D3 comparada con placebo no mejora los resultados de HbA1c o PTOG (Prueba de Tolerancia a la Glucosa) entre personas estadounidenses con DM2, pero sin separar los deficientes o no de vitamina D.¹³¹ Un estudio en Nueva Zelanda con dosis iguales de vitamina D, evidenció mejoría en la resistencia periférica a la insulina con valores de 25(OH)D de 32-47.6 ng/ml, hallazgos que han sido reproducidos.¹³² La vitamina D es una hormona que pudiera mejorar el perfil metabólico perjudicial del obeso, sin embargo aún existen muchos aspectos desconocidos.¹³³ En vista de que existe una conexión entre deficiencia de vitamina D y enfermedades crónicas, sería necesario enfatizar en el tamizaje como factor de riesgo.¹³⁴

Una revisión del 2018 evaluó la asociación de vitamina D con la obesidad, síndrome metabólico y diabetes, pero por una variabilidad metodológica y por el reducido número de pacientes en los estudios, no se pudieron obtener conclusiones.¹³⁵

En los pacientes con obesidad y sobrepeso, sugerimos medir niveles de vitamina D. En caso de requerir suplementación, posiblemente tengan que usarse dosis mayores a las usadas en el paciente no obeso. Suplementar con vitamina D no ha demostrado que ayude a reducir de peso.

En el paciente diabético recomendamos, medir niveles séricos de vitamina D y suplementar en caso necesario, pues al mejorar los niveles de vitamina D, podemos esperar un mejor control metabólico.

13.- ¿Es importante la vitamina D en el paciente geriátrico?

El envejecimiento se ha asociado a inflamación crónica de bajo grado, lo cual se vincula a resultados como: discapacidad, fragilidad, comorbilidad y muerte; para tal efecto se ha acuñado el término inflamación. Se ha logrado correlacionar moléculas de inflamación con pérdida de masa muscular y ósea que subyacen a la fragilidad.^{136,137}

Los mecanismos involucrados en la inflamación de bajo grado son la inmunosenescencia con la exposición a antígenos a lo largo de la vida, aumento de la adiposidad por cambio en la composición corporal y sus consiguientes citoquinas inflamatorias, así como cambios en la flora intestinal que conducen a la proteólisis en el intestino. Adicionalmente hay cambios en la producción de ácidos grasos. La vitamina D puede modular estos tres factores por mecanismos no bien conocidos, pero se ha encontrado asociación entre reposición de vitamina D en pacientes con insuficiencia, deficiencia y marcadores inflamatorios sin embargo hay factores individuales, como el heterogéneo envejecimiento, asociado a factores medioambientales que pueden afectar los resultados de los estudios clínicos.¹³⁸

El envejecimiento es un factor de riesgo para la deficiencia de vitamina D por diferentes razones: a) reducción en la producción endógena de vitamina D, b) reducción en la exposición solar, c) reducción en la ingesta de alimentos que la contienen y d) reducción en los mecanismos metabólicos de la vitamina D. Estudios clínicos y epidemiológicos han demostrado que niveles bajos de vitamina D, están asociados a enfermedades crónicas y mortalidad.^{139,140}

Se encuentran niveles bajos de vitamina D en diferentes condiciones geriátricas como incontinencia urinaria, disfagia, degeneración macular y declinación cognitiva, sin embargo, no se conoce completamente su contribución en la fisiopatología y no hay evidencia que demuestre que la reposición de vitamina D mejora la comorbilidad.^{141,142} Sin embargo, los beneficios de la suplementación con vitamina D en el sistema osteomuscular están ampliamente demostrados, se ha determinado la presencia de niveles bajos de vitamina D entre adultos mayores que han sufrido caídas siendo estos pacientes un grupo diana en la terapéutica de suplementación con vitamina D, si bien la dosis adecuada para tal fin se continúa evaluando en la actualidad, el estudio STURDY (Study To Understand fall Reduction and vitamin D in You) por John Hopkins, está en curso y evalúa dosis de vitamina D de 200, 1000, 2000 y 4000 UI en personas con alto riesgo de caídas y con deficiencia de vitamina D y estará disponible en octubre del 2019. Numerosos son los estudios de suplementación con vitamina D en pacientes con Sarcopenia, existe una clara relación en cuanto a menor masa muscular y menor fuerza en personas con bajos niveles de 25(OH)D.^{143,144}

Tampoco se ha demostrado que altas dosis afecten el perfil metabólico en adultos mayores obesos.¹⁴⁵

La evidencia demuestra una alta prevalencia de insuficiencia y deficiencia de vitamina D en el adulto mayor. Los datos disponibles evidencian una elevada variabilidad individual en la respuesta a la suplementación con vitamina D en el anciano.



Consideramos adecuado medir niveles de vitamina D como método de tamizaje sobre todo en pacientes institucionalizados, frágiles y con síndromes geriátricos y reponer en los pacientes que así lo requieran, manteniendo los niveles adecuados para las funciones metabólicas correspondientes. Dosis de 1000 UI para suplementar, hasta 2000 UI en deficiencia y 6000 UI en insuficiencia de vitamina D o su equivalente semanal, si fuera necesario.

14.- ¿Tiene la vitamina D un rol en el desempeño deportivo? ¿Puede la vitamina D actuar como una sustancia ergogénica, confiriendo ventajas competitivas a quienes la utilizan?

El efecto más ampliamente reconocido de la vitamina D es su acción en la homeostasis del calcio y su efecto en la salud ósea; pero en la población atlética los estudios han fallado repetidamente en demostrar una relación directa entre los niveles de vitamina D y la salud ósea, en parte tal vez, por la acción osteogénica propia del ejercicio¹⁴⁶. Aparte de su rol en la regulación del calcio y su impacto en la salud ósea, la vitamina D se ha relacionado con otros procesos vitales en el cuerpo como son vías de señalización para las respuestas de algunos genes, la síntesis proteica, la síntesis de hormonas, la respuesta inmune y el recambio y regeneración de algunas líneas celulares¹⁴⁷.

Hay muchos estudios que indican que un elevado porcentaje de la población general presenta niveles bajos de vitamina D (deficientes o insuficientes); y esto es también cierto para la población atlética.^{148,149}

Las causas de estos bajos niveles, en la población atlética, son varias, pueden tener que ver con los bajos niveles en la dieta, algunas deficiencias en la absorción de vitamina D y otras condiciones médicas, pero se acepta que la causa principal es la baja producción de vitamina D a nivel de la piel, y esto debido a la reducción en la exposición a los rayos ultravioletas B (UVB); esto afecta particularmente a los atletas que practican y compiten en campos cubiertos ("indoors"), a los que viven y entrenan en latitudes extremas (muy al norte o muy al sur) donde el ángulo de incidencia de los rayos solares la mayor parte del año, hace insuficiente la radiación ultravioleta B; otro grupo de riesgo son los atletas con aumento de la pigmentación de la piel ya que ellos absorben los rayos ultravioletas de manera menos efectiva.¹⁵⁰

Los estudios han incluido muchas variables atléticas (fuerza, velocidad, potencia, acondicionamiento cardiopulmonar y otras) tratando de establecer una relación clara entre los niveles de vitamina D y estos parámetros atléticos; y aunque se han observado resultados positivos, estos no han sido consistentes y no se ha reproducido de forma similar en la mayoría de los estudios.

En individuos (incluyendo atletas) con bajos niveles iniciales de vitamina D, la suplementación ha demostrado un aumento de la fuerza muscular, a través, de un aumento en el número y el tamaño de las fibras musculares tipo II (contracción rápida)¹⁴⁷; algunos estudios pequeños también han mostrado mejoría en otros parámetros atléticos como velocidad, acondicionamiento cardiopulmonar, agilidad, el tiempo de reacción y altura de salto vertical¹⁵¹.

En unos estudios pequeños se observó que suplementación con dosis de vitamina D de 3000 UI/día o más podía elevar el nivel de 25(OH)D y también el nivel de testosterona y testosterona libre, postulando que la vitamina D podría tener efectos ergogénicos a través de mejorar la producción endógena de testosterona¹⁵².

A pesar de las altas demandas en energía de los entrenamientos y competencias de los atletas, no existe ninguna evidencia irrefutable que este grupo tenga mayores necesidades de vitamina D que la población general.

Hay bastante y robusta evidencia que sustenta la importancia de mantener niveles adecuados de vitamina D, para el buen desempeño deportivo; sin embargo, en este momento no podemos afirmar de manera irrefutable, que el suplementar con vitamina D mejore el desempeño deportivo. La mayoría de los estudios que han evaluado esta asociación han sido correlacionales, permitiendo la posibilidad que otros factores (como el entrenamiento, la dieta o genéticos) hayan jugado también un papel en la mejoría de los parámetros medidos.

Recomendamos que las personas que practiquen deporte realicen una medición para conocer sus niveles séricos de 25 (OH) D y con base en esto tomar decisión sobre la suplementación.



CONCLUSIONES:

Después de analizar y responder estas catorce interrogantes, estamos seguros de que habrá un mejor criterio para medir niveles en forma adecuada. Se evaluaron criterios de valores normales, deficiente e insuficiente y como poder abordarlos de una manera más científica y responsable, así como su relación con diferentes patologías.

Otro detalle que se incluye, es la frecuencia con la cual se debe dar la vitamina D3. Se deben evitar dosis mensuales y megadosis. Así como se establece el tiempo en que se debe repetir una prueba de 25(OH)D para reevaluar el caso.

Esperamos sea de utilidad para nuestros lectores.

Declaración de conflicto de intereses: Ninguno de los participantes en el consenso tiene conflictos de intereses y no forma parte de ninguna compañía que produzca vitamina D.

Agradecimientos a **Laboratorios Procaps S.A.** por su apoyo logístico y cooperación.



BIBLIOGRAFÍA

- 1.- Marce M, Cristina Viana Z. Calidad de la evidencia y grado de recomendación. Guías de Práctica Clínica 2007; 7 Supl 1: 1-13.
- 2.- Holick MF, Binkley N, Bischoff-Ferrari HA, et al. Evaluation, treatment and prevention of vitamin D deficiency: An endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96(7): 1911-1930.
- 3.- Holick MF. Vitamin D status: Measurement, interpretation and clinical application. *Ann Epidemiol* 2009; 19: 73-8.
- 4.- Pal M, Datta S, Pradhan A, et al. Comparison between different methods of estimation of vitamin D. *Advances in Biological Chemistry* 2013; 3: 501-4.
- 5.- Friedman PA. Agents affecting mineral ion homeostasis and bone turnover. In: Brunton L, Chabner B, Knollman B, editors. *Goodman & Gilman's, The pharmacological basis of therapeutics*. 12th ed. New York: The McGraw-Hill Companies Inc.; 2011. p. 1280-83.
- 6.- Christakos S, Dhawan P, Verstuyf A, et al. Vitamin D: Metabolism, Molecular Mechanism of Action, and Pleiotropic Effects. *Physiol Rev*. 2016; 96(1): 365-408.
- 7.- Vitamina D. Consenso Colombiano de expertos. *Med* 2017; 39(2): 140-157.
- 8.- Vasquez- Awad D. Vitamina D y su importancia en la salud humana. *Medicina* 2013; 35(3): 214-226.
- 9.- Płudowski P, Karczmarewicz E, Bayer M, et al. Practical guidelines for the supplementation of vitamin D and the treatment of deficits in Central Europe - recommended vitamin D intakes in the general population and groups at risk of vitamin D deficiency. *Endokrynol Pol* 2013; 64(4): 319-27.
- 10.- Chung, M.; Balk, E.; Brendel, M.; Ip, S.; Lau, J.; Lee, J.; Lichtenstein, A.; Patel, K.; Raman, G.; Tatsioni, A.; et al. Vitamin D and Calcium: Systematic Review of Health Outcomes; Evidence Report/Technology Assessment No. 183. (Prepared by Tufts Evidence-Based Practice Center under Contract No. 290-2007-10055-i); Agency for Healthcare Research and Quality: Rockville, MD, USA, 2009.
- 11.- Heaney, R.P. The vitamin D requirement in health and disease. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* 2005; 97: 13–19.
- 12.- Vieth, R. Vitamin D supplementation, 25-hydroxyvitamin D concentrations, and safety. *Am. J. Clin. Nutr.* 1999; 69: 842–856.
- 13.- John Paul Ekwaru, Jennifer D. Zwicker, Michael F. Holick, Edward Giovannucci et al. The Importance of Body Weight for the Dose Response Relationship of Oral Vitamin D Supplementation and Serum 25-Hydroxyvitamin D in Healthy Volunteer. *PLoS One*. 2014; 9(11): e111265
- 14.- Lenneke van Groningen, Susanne Opdenoordt, Adriaan van Sorge, Darryl Telting et al. Cholecalciferol loading dose guideline for vitamin D-deficient adults. *European Journal of Endocrinology* 2010;162: 805–811
- 15.- Yi-Sheng Chao et al. The importance of dose, frequency and duration of vitamin D supplementation for plasma 25-hydroxyvitamin D. *Nutrients* 2013;5:4067-4078
- 16.- Sophia Ish-Shalom, Elena Segal, Tina Salganik, Batia Raz, et al. Comparison of Daily, Weekly, and Monthly Vitamin D3 in Ethanol Dosing Protocols for Two Months in Elderly Hip Fracture Patients. *J Clin Endocrinol Metab*. September 2008, 93(9):3430–3435
- 17.- Roger Francis, Terry Aspray, William Fraser, Neil Gittoes, Kassim Javaid, Helen Macdonald, Sanjeev Patel, Peter Selby, Nuttan Tanna, Claire Bowring. *Vit D and Bone Health: A practical Clinical Guideline for Patient Management*. Nacional Osteoporosis Society. 2016
- 18.- Elena Segal et al. Letters to the editor. *JAGS* 2004;52(3): 474.
- 19.- Reinhold Vieth. Vitamin D Toxicity, Policy and Science. *J Bone Miner Res* 2007;22:S2;V64-V68.
- 20.- US Preventive Services Task Force, Grossman DC, Curry SJ, Owens DK, et al. Vitamin D, Calcium, or Combined Supplementation for the Primary Prevention of Fractures in Community-Dwelling Adults: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *JAMA*. 2018 Apr 17;319(15):1592-1599.

- 21.- Holick MF. The vitamin D deficiency pandemic: Approaches for diagnosis, treatment and prevention. *Rev Endocr Metab Disord*. 2017; 18(2): 153-165.
- 22.- Malvy D, Guinot C, Preziosi P, et al. Relationship between vitamin D status and skin phototype in general adult population. *Photochem Photobiol* 2000; 71: 466-9.
- 23.- McKinlay AF, Diffey BL. A Reference spectrum for ultraviolet induced erythema in human skin. *Comm Int D'Eclairage J* 1987; 6: 17-22.
- 24.- Reyes Domínguez AI, Gómez de Tejada Romero MJ, Sosa Henríquez M, *Rev Osteoporos Metab Miner*. 2017; 9 (1) suplemento: 5-9.
- 25.- De Grujil FR, Sterenborg HJ, Forbes PD, et al. Wavelength dependence of skin cancer induction by ultraviolet irradiation of albino hairless mice. *Cancer Res*. 1993; 53(1): 53-60.
- 26.- Fioletov V, McArthur L, Mathews T, Marrett L. On the relationship between erythemal and vitamin D action spectrum weighted ultraviolet radiation. *J Photochem Photobiol B* 2009; 95(1): 9-16.
- 27.- Gilberte Y, Aguilera J, Carrascosa JM. La vitamina D evidencias y controversias. *Actas Dermosifiliogr* 2011; 102(8): 572-588.
- 28.- Thacher TD, Clarke BL. Vitamin D insufficiency. *Mayo Clin Proc*. 2011; 86(1): 50-60.
- 29.- Bjelakovic G, Gluud LL, Nikolova D, et al. Vitamin D supplementation for prevention of mortality in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; (1): CD007470.
- 30.- Theodoratou E, Tzoulaki I, Zgaga L, Ioannidis JP. Vitamin D and multiple health outcomes: umbrella review of systematic reviews and meta-analyses of observational studies and randomised trials. *BMJ*. 2014; 348: g2035.
- 31.- Chowdhury R, Kunutsor S, Vitezova A, Oliver-Williams C, Chowdhury S, Kieft-de-Jong J et al. Vitamin D and risk of cause specific death: systematic review and meta-analysis of observational cohort and randomised intervention studies. *BMJ* 2014; 348: g1903
- 32.- Manson J, Cook NR, Lee I, et al. Vitamin D supplements and prevention of cancer and cardiovascular disease. *N Engl J Med*. 2019; 380(1): 33-44.
- 33.- Zheng Y, Zhu J, Zhou M, et al. Meta-analysis of long term vitamin D supplementation on overall mortality. *PLoS One*. 2013; 8(12): e82109.
- 34.- Alejandro P, Constantinescu F. A review of osteoporosis in the older adult: an update. *Rheum Dis Clin N Am* 2018; 44(3): 437-451.
- 35.- Bolland MJ, Grey A, Reid IR. Should we prescribe calcium or vitamin D supplements to treat or prevent osteoporosis? *Climateric* 2015; 18(Suppl 2): 22-31.
- 36.- Gallagher JC. Vitamin D and falls - the dosage conundrum. *Nat Rev Endocrinol* 2016; 12(11): 680-684.
- 37.- Dhaliwal R, Aloia JF. Effect of vitamin D on falls and physical performance. *Endocrinol Metab Clin N Am* 2017; 46(4): 919-933.
- 38.- Iolascon G, de Sire A, Calafiore D. Hypovitaminosis D is associated with a reduction in upper and lower limb muscle strength and physical performance in post-menopausal women: a retrospective study. *Aging Clin Exp Res* 2015; Suppl 1: S23-30.
- 39.- Tricco AC, Thomas SM, Veroniki AA. Comparisons of Interventions for Preventing Falls in Older Adults, A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA* 2017; 318(17): 1687-1699.
- 40.- Halfon M, Phan O, Teta D. Vitamin D: A Review on Its Effects on Muscle Strength the Risk of Fall, and Frailty. *Biomed Res Int* 2015; 2015: 953241.
- 41.- Lappe JM, Binkley N. Vitamin D and Sarcopenia/Falls. *J Clin Densitom* 2015; 18(4): 478-482.

- 42.- Reid IR, Bolland MJ, Grey A. Effects of vitamin D supplements on bone mineral density: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2014; 383(9912): 146-155.
- 43.- Cauley JA, Greendale GA, Ruppert K, et al. Serum 25 hydroxyvitamin D, bone mineral density and fracture risk across the menopause. *J Clin Endocrinol Metab* 2015; 100(5): 2046–2054.
- 44.- Dawson-Hughes B. Vitamin D and muscle function. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2017; 173: 313-316.
- 45.- Bouillon R. Can vitamin D prevent falls and fractures? *Lancet Diabetes Endocrinol* 2017; 5(6): 407-409.
- 46.- Smith LM, Gallagher JC, Suiter C. Medium doses of daily vitamin D decrease falls and higher doses of daily vitamin D3 increase falls: A randomized clinical trial. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2017; 173: 317-322.
- 47.- Bolland MJ, Grey A, Avenell A. Effects of vitamin D supplementation on musculoskeletal health: a systematic review, meta-analysis, and trial sequential analysis. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2018; 6(11): 847-858.
- 48.- Avenell A, Mak JC, O'Connell D. Vit D and vitamin D analogues for preventing fractures in post-menopausal women and older men. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; (4): CD000227.
- 49.- Grossman DC, Curry SJ, Owens DK, et al. Interventions to prevent falls in community-dwelling older adults: US Preventive Services Task Force recommendation statement. *JAMA* 2018; 319(16): 1696-1704.
- 50.- Skversky A, Kumar J, Abramowitz M, et al. Association of Glucocorticoid Use and Low 25-Hydroxyvitamin D Levels: Results from the National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES): 2001–2006. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96(12): 3838–3845.
- 51.- Davidson Z, Walker K, Truby H. Do Glucocorticosteroids Alter Vitamin D Status? A Systematic Review with Meta-Analyses of Observational Studies. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97: 738–744.
- 52.- Buckley L, Humphrey MB. Glucocorticoid induced osteoporosis. *N Engl J Med* 2018; 379(26): 2547-56.
- 53.- Buckley L, Guyatt HA, Fink HA, et al. 2017 American College of Rheumatology Guideline for the prevention and treatment of glucocorticoid induced osteoporosis. *Arthritis Rheumatol* 2017; 69(8): 1521-37.
- 54.- Li N, Wu HM, Hang F, et al. Women with recurrent spontaneous abortion have decreased 25(OH) vitamin D and VDR at the fetal-maternal interface. *Braz J Med Biol Res.* 2017; 50(11): e6527.
- 55.- Gernard AD, Simhan HN, Baca KM, et al. Vitamin D, pre-eclampsia, and preterm birth among pregnancies at high risk for pre-eclampsia: an analysis of data from a low-dose aspirin trial. *BJOG* 2017; 124(12): 1874–1882.
- 56.- Von Websky K, Hasan AA, Reichetzeder C. et al. Impact of vitamin D on pregnancy-related disorders and on offspring outcomes. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2018; 180: 51-64.
- 57.- Harvey NC, Holroyd C, Ntani G. et al. Vitamin D supplementation in pregnancy: a systematic review. *Health Technol Assess* 2014; 18(45):1-190.
- 58.- Pilz S, Zittermann A, Obeid R. et al. The Role of Vitamin D in Fertility and during Pregnancy and Lactation: A Review of Clinical Data. *Int J Environ Res Public Health* 2018; 15(10). pii: E2241.
- 59.- De-Regil LM, Palacios C, Lombardo LK, et al. Vitamin D supplementation for women during pregnancy. *Sao Paulo Med J* 2016; 134(3): 274-5.
- 60.- Fung JL, Hartman TJ, Schleicher RL. Et al. Association of vitamin D intake and serum levels with fertility: results from the Lifestyle and Fertility Study. *Fertil Steril* 2017; 108(2): 302-311.

- 61.- Pérez-López FR, Pasupuleti V, Mezones-Holguin E, et al. Effect of vitamin D supplementation during pregnancy on maternal and neonatal outcomes: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Fertil Steril* 2015; 103(5): 1278-88.
- 62.- Sahoo SK, Katam KK, Das V, et al. Maternal vitamin D supplementation in pregnancy and offspring outcomes: a double-blind randomized placebo-controlled trial. *J Bone Miner Metab* 2017; 35(4): 464-471.
- 63.- Arnold DL, Enquobahrie DA, Qiu C, et al. Early Pregnancy Maternal Vitamin D Concentrations and Risk of Gestational Diabetes Mellitus. *Paediatr Perinat Epidemiol* 2015; 29(3): 200–210.
- 64.- Miliku K, Vinkhuyzen A, Blanken LM, et al. Maternal Vitamin D Concentrations During Pregnancy, Fetal Growth Patterns and Risks of Adverse Birth Outcomes. *Am J Clin Nutr* 2016; 103(6): 1514–1522.
- 65.- O'Callaghan KM, Kiely M. Systematic Review of Vitamin D and Hypertensive Disorders of Pregnancy. *Nutrients* 2018; 10(3): 294-311.
- 66.- Palacios C, De-Regil LM, Lombardo LK, Peña-Rosas JP. Vitamin D supplementation during pregnancy: Updated meta-analysis on maternal outcomes. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2016; 164: 148-155.
- 67.- Gençosmanoğlu Türkmen G, Yılmaz V, Dağlar K, et al. Low serum vitamin D level is associated with intrahepatic cholestasis of pregnancy. *J Obstet Gynaecol Res* 2018; 44(9): 1712-1718.
- 68.- Hollis BW, Johnson D, Hulsey TC, et al. Vitamin D supplementation during pregnancy: Double-blind, randomized clinical trial of safety and effectiveness. *J. Bone Miner Res.* 2011; 26(10): 2341–2357.
- 69.- Hollis BW, Wagner CL. Vitamin D and pregnancy: Skeletal effects, nonskeletal effects, and birth outcomes. *Calcif Tissue Int.* 2013; 92(2): 128–139.
- 70.- Song SJ, Zhou L, Si S. et al. The high prevalence of vitamin D deficiency and its related maternal factors in pregnant women in Beijing. *PLoS One* 2013; 8(12): e85081.
- 71.- Vandevijvere S, Amsalkhir S, Van Oyen H, Moreno-Reyes R. High prevalence of vitamin D deficiency in pregnant women: a national cross-sectional survey. *PLoS One* 2012; 7(8): e43868.
- 72.- Dovnik A, Mujezinović F. The Association of Vitamin D Levels with Common Pregnancy Complications. *Nutrients* 2018; 10(7). pii: E867.
- 73.- Norman PE, Powell JT. Vitamin D and Cardiovascular Disease. *Circ Res.* 2014; 114(2): 379-393.
- 74.- Allan GM, Cranston L, Lindblad A, et al. Vitamin D: A Narrative Review Examining the Evidence for Ten Beliefs. *J Gen Inter Med* 2016; 31(7): 780-91
- 75.- Autier P, Mullie P, Macacu A, et al. Effect of Vitamin D supplementation on non-skeletal disorders: a systematic review of meta-analyses and randomized trials. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2017; 5(12): 986-1004.
- 76.- Schnatz P, Manson JE. Vitamin D and Cardiovascular Disease: An Appraisal of the Evidence. *Clin Chem* 2014; 60(4): 600-9.
- 77.- Wang L, Song Y, Manson JE, et al. Circulating 25-Hydroxy-Vitamin D and Risk of Cardiovascular Disease: A Meta-Analysis of Prospective Studies. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2012; 5(6): 819-829.
- 78.- Makariu SE, Elisaf M, Challa A, et al. No effect of Vitamin D supplementation on cardiovascular risk factors in subjects with metabolic syndrome: a pilot randomized study. *Arch Med Sci Atheroscler Dis* 2017; 2: e52-e60.
- 79.- Singh P. Treatment of Vitamin D Deficiency and Comorbidities: A Review. *J Assoc Physicians India.* 2018; 66(1): 75-82.
- 80.- Ford JA, MacLennan GS, Avenell A, et al. Cardiovascular disease and vitamin D supplementation: trial, analysis, systematic review, and meta-analysis. *Am J Clin Nutr* 2014; 100(3): 746-55.

- 81.- Beveridge L, Khan F, Struthers AD, et al. Effect of Vitamin D Supplementation on Markers of Vascular Function: A Systematic Review and Individual Participant Meta-Analysis. *J Am Heart Assoc.* 2018; 7(11). pii e008273.
- 82.- Hussin AM, Ashor AW, Schoenmakers I, et al. Effects of Vitamin D supplementation on endothelial function: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Eur J Nutr* 2017; 56(3): 1095-1104.
- 83.- Glueck Ch, Jetty V, Rothschild M, et al. Associations between Serum 25-hydroxyvitamin D and Lipids, Lipoprotein Cholesterols, and Homocysteine. *North Am J Med Sci* 2016; 8(7): 284-90.
- 84.- Scragg R, Stewart AW, Waayer D, et al. Effect of Monthly High-Dose Vitamin D Supplementation on Cardiovascular Disease in the Vitamin D Assessment Study A Randomized Clinical Trial. *JAMA Cardiol* 2017; 2(6): 608-616
- 85.- Yaniel Castro T, Anamary Fleites P, Raimundo Carmona P, Marlen Vega V, et al. Déficit de la vitamina D e Hipertensión Arterial. Evidencias a favor. *Revista Colombiana de Cardiología.* 2016; 23(1):42-48.
- 86.- Mondull AM, Weinstein SJ, Layne TM, Albanes D. Vitamin D and Cancer Risk and Mortality: State of the Science, Gaps, and Challenges. *Epidemiol Rev* 2017; 39(1): 28-48.
- 87.- Garland C, Garland F, Gorham E, et al. The Role of Vitamin D in Cancer Prevention. *Am J Public Heal* 2006; 96(2): 252-61.
- 88.- Holick MF. Cancer, sunlight and vitamin D. *J Clin Transl Endocrinol* 2014; 1(4): 179-186.
- 89.- Teleni L, Baker J, Koczwara B, et al. Clinical outcomes of Vitamin D deficiency and supplementation in cancer patients. *Nutr Rev* 2013; 71(9): 611-621.
- 90.- Calmarza P, Sanz París A, Prieto López C, et al. Vitamin D levels in patients with recent cancer diagnosis. *Nutr Hosp* 2018; 35(4): 903-908.
- 91.- Bolland MJ, Grey A, Gamble GD, Reid IR. The effect of vitamin D supplementation on skeletal, vascular, or cancer outcomes: a trial sequential meta-analysis. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2014; 2(4): 307-20.
- 92.- Jacobs ET, Kohler LN, Kunihiro AG, Jurutka PW. Vitamin D and Colorectal, Breast, and Prostate Cancers: A Review of the Epidemiological Evidence. *J Cancer* 2016; 7(3): 232-240.
- 93.- Maalmi H, Ordoñez-Mena JM, Schöttker B, Brenner H. Serum 25-hydroxyvitamin D levels and survival in colorectal and breast cancer patients: Systematic review and meta-analysis of prospective cohort studies. *Eur J Cancer* 2014; 50(8): 1510-1521.
- 94.- Barnett CM, Nielson CM, Shannon J, et al. Serum 25-OH vitamin D levels and risk of developing prostate cancer in older men. *Cancer Causes Control* 2010; 21(8):1297-1303.
- 95.- Xu Y, Shao X, Yao Y, et al. Positive association between circulating 25-hydroxyvitamin D levels and prostate cancer risk: new findings from an updated meta-analysis. *J Cancer Res Clin Oncol.* 2014; 140(9): 1465-77.
- 96.- Scragg R, Khaw KT, Toop L, et al. Monthly High-Dose Vitamin D Supplementation and Cancer Risk: A Post Hoc Analysis of the Vitamin D Assessment Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol* 2018; 4(11): e182178.
- 97.- Keum N, Giovannucci E. Vitamin D supplements and cancer incidence and mortality: a meta-analysis. *Br J Cancer* 2014; 111(5): 976-980.
- 98.- Vaughan-Shaw PG, O'Sullivan F, Farrington SM, et al. The impact of vitamin D pathway genetic variation and circulating 25-hydroxyvitamin D on cancer outcome: systematic review and meta-analysis. *Br J Cancer* 2017; 116(8): 1092-1110.
- 99.- Franco AS, Freitas TQ, Bernardo WM, Pereira RMR. Vitamin D supplementation and disease activity in patients with immune-mediated rheumatic diseases: A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 2017; 96(23): e7024.
- 100.- Prietl B, Treiber G, Pieber TR, Amrein K. Vitamin D and immune function. *Nutrients.* 2013; 5(7): 2502-21.

- 101.- Gatenby P, Lucas R, Swaminathan A. Vitamin D deficiency and risk for rheumatic diseases: an update. *Curr Opin Rheumatol* 2013; 25(2): 184-191.
- 102.- Castro D. et al. Vitamin D in rheumatic diseases. *Rev Osteoporos Metab Miner.* 2017;9(Supl 1):S31-39
- 103.- Rossini M, Gatti D, Viapiana O, et al. Vitamin D and rheumatic diseases. *Reumatismo* 2014; 66(2): 153-170.
- 104.- Pfeffer PE, Hawrylowicz CM. Vitamin D in Asthma. Mechanism of Action and Considerations for Clinical Trials. *Chest* 2018; 153(5): 1229-1239.
- 105.- Sassi F, Tamone C, D'Amelio P. Vitamin D: Nutrient, Hormone, and Immunomodulator. *Nutrients* 2018; 10(11): pii E1656.
- 106.- Martineau AR, Cates CJ, Urashima M, et al. Vitamin D for the management of asthma. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016 Sep 5; 9: CD011511.
- 107.- Jolliffe DA, Greenberg L, Hooper RL, et al. Vitamin D supplementation to prevent asthma exacerbations: a systematic review and meta-analysis of individual participant data. *Lancet Respir Med* 2017; 5(11): 881-890.
- 108.- Orban NT, Saleh H, Durham S. Allergic and nonallergic rhinitis. In: *Allergy. Principles and Practice.* Mosby Elsevier. 2009; 973-90. 16.
- 109.- Rorie A, Goldner WS, Lyden E, Poole JA. Beneficial role for supplemental vitamin D3 treatment in chronic urticaria: a randomized study. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2014; 112(4): 376-82.
- 110.- Ritterhouse LL, Lu R, Shah HB, et al. Vitamin D deficiency in a multiethnic healthy control cohort and altered immune response in vitamin D deficient European-American healthy controls. *PLoS One* 2014; 9(4): e945000.
- 111.- Kim G, Bae JH. Vitamin D and atopic dermatitis: A systematic review and meta-analysis. *Nutrition* 2016; 32(9): 913-20.
- 112.- Pannu PK, Zhao Y, Soares MJ. Reductions in body weight and percent fat mass increase the vitamin D status of obese subjects: a systematic review and metaregression analysis. *Nutr Res* 2016; 36(3): 201-13.
- 113.- Yajnik CS, Yudkin JS. The Y-Y paradox. *Lancet* 2004; 363(9403): 163.
- 114.- Ding C., Gao D, Wilding J, et al. Vitamin D signalling in adipose tissue. *Br J Nutr.* 2012 Dec 14; 108(11): 1915-23.
- 115.- Pereira-Santos M, Costa PR, Assis AM, et al. Obesity and vitamin D deficiency: a systematic review and meta-analysis. *Obes Rev* 2015; 16(4): 341-9.
- 116.- Vanlint S. Vitamin D and Obesity. *Nutrients* 2013; 5(3): 949-956.
- 117.- Wortsman J, Matsuoka LY, Chen TC, et al. Decreased bioavailability of vitamin D in obesity. *Am J Clin Nutr* 2000; 72(3): 690-3.
- 118.- Mallard SR, Howe AS, Houghton LA. Vitamin D status and weight loss: a systematic review and meta-analysis of randomized and nonrandomized controlled weight-loss trials. *Am J Clin Nutr* 2016; 104(4): 1151-9.
- 119.- Gangloff A, Bergeron J, Pelletier-Beaumont E, et al. Effect of adipose tissue volume loss on circulating 25-hydroxyvitamin D levels: results from a 1-year lifestyle intervention in viscerally obese men. *Int J Obes (Lon)* 2015; 39(11): 1638-43.
- 120.- M.^a J. Amaya García, F. J. Vilchez López, C. Campos Martín, P. Sánchez, et al. Revisión Micronutrientes en Cirugía Bariátrica, *Nutr Hosp.* 2012; 27:349-361
- 121.- Chakhtoura MT, Nakhoul NN, Shawwa K, et al. Hypovitaminosis D in bariatric surgery: A systematic review of observational studies. *Metabolism* 2016; 65(4): 574-85.
- 122.- Winters SJ, Chennubhatla R, Wang C, Miller JJ. Influence of obesity on vitamin D-binding protein and 25-hydroxy vitamin D levels in African American and white women. *Metabolism* 2009; 58(4): 438-42.

- 123.- Rosenstreich SJ, Rich C, Volwiler W. Deposition in and release of vitamin D3 from body fat: evidence for a storage site in the rat. *J Clin Invest* 1971; 50(3): 679–87.
- 124.- Mawer EB, Backhouse J, Holman CA, et al. The distribution and storage of vitamin D and its metabolites in human tissues. *Clin Sci* 1972; 43(3): 413–31.
- 125.- Heaney RP, Horst RL, Cullen DM, Armas LA. Vitamin D3 distribution and status in the body. *J Am Coll Nutr*. 2009; 28(3): 252–6.
- 126.- Sergeev IN. Vitamin D-Cellular Ca²⁺ link to obesity and diabetes. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2016; 164: 326–30.
- 127.- Pathak K, Soares MJ, Calton EK, et al. Vitamin D supplementation and body weight status: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Obes Rev*. 2014; 15(6): 528–37.
- 128.- Ekwaru JP, Zwicker JD, Holick MF, et al. The importance of body weight for the dose response relationship of oral vitamin D supplementation and serum 25-hydroxyvitamin D in healthy volunteers. *PLoS One* 2014; 9(11): e111265.
- 129.- Glueck CJ, Jetty V, Rothschild M, et al. Associations between serum 25-hydroxyvitamin D and lipids, lipoprotein cholesterols, and homocysteine. *North Am J Med Sci* 2016; 8(7): 284-90.
- 130.- Heath AK, Williamson EJ, Hodge AM, et al. Vitamin D status and the risk of type 2 diabetes: The Melbourne Collaborative Cohort Study. *Diabetes Res Clin Pract* 2018; 149: 179-187.
- 131.- Angellotti E, D Alessio D, Dawson-Hughes B, et al. Vitamin D Supplementation in Patients With Type 2 Diabetes: The Vitamin D for Established Type 2 Diabetes (DDM2) Study. *J Endocr Soc*. 2018; 2(4): 310–321.
- 132.- Wimalawansa SJ. Associations of vitamin D with insulin resistance, obesity, type 2 diabetes, and metabolic syndrome. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2018; 175: 177-189.
- 133.- Hyppönen E, Boucher BJ. Adiposity, vitamin D requirements, and clinical implications for obesity-related metabolic abnormalities. *Nutr Rev*. 2018; 76(9): 678-692.
- 134.- Alloubani A., Akhu-Zaheya L., Samara R., Abdulhafiz I., Saleh A., Altowijri A. Relationship between Vitamin D Deficiency, Diabetes, and Obesity. *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews* 2019; 13(2): 1457-1461.
- 135.- Von Hurst PR, Stonehouse W, Coad J. Vitamin D supplementation reduces insulin resistance in South Asian women living in New Zealand who are insulin resistant and vitamin D deficient - a randomised, placebo-controlled trial. *Br J Nutr*. 2010; 103(4): 549–55.
- 136.- Franceschi C, Capri M, Monti D, et al. Inflammaging and anti-inflammaging: a systemic perspective on aging and longevity emerged from studies in humans. *Mech Ageing Dev* 2007; 128(1): 92–105.
- 137.- Franceschi C, Bonafé M, Valensin S, et al. Inflamm-aging. An evolutionary perspective on immunosenescence. *Ann NY Acad Sci* 2000; 908: 244–254.
- 138.- Gonçalves de Carvalho CM, Ribeiro SM. Aging, low-grade systemic inflammation and vitamin D: a mini-review. *Eur J Clin Nutr* 2017; 71(4): 434-440.
- 139.- Autier P, Gandini S. Vitamin D supplementation and total mortality: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med* 2007; 167(16): 1730–1737.
- 140.- Urruticoechea-Arana A, Martin-Martinez MA, Castaneda S, et al. Vitamin D deficiency in chronic inflammatory rheumatic diseases: results of the cardiovascular in rheumatology [CARMA] study. *Arthritis Res Ther* 2015; 17: 211.
- 141.- Binkley N. Does low vitamin D status contribute to “age-related” morbidity? *J Bone Miner Res* 2007; 22(S2): V55–V58.
- 142.- Llewellyn DJ, Lang IA, Langa KM, et al. Vitamin D and risk of cognitive decline in elderly persons. *Arch Intern Med*. 2010; 170(13): 1135-41.

- 143.- Annweiler C, Beauchet O. Questioning vitamin D status of elderly fallers and nonfallers; a meta-analysis to address a “forgotten step”. *J Intern Med.* 2015; 277(1); 16-44.
- 144.- Verlaan S, Maier AB, Bauer JM, et al. Sufficient levels of 25-hydroxyvitamin D and protein intake required to increase muscle mass in sarcopenic older adults - The PROVIDE study. *Clin Nutr.* 2018;37(2): 551-557.
- 145.- El-Hajj Fuleihan G, Baddoura R, Habib RH, et al. Effect of vitamin D replacement on indexes of insulin resistance in overweight elderly individuals: a randomized controlled trial. *Am J Clin Nutr.* 2016; 104 (2): 315-323.
- 146.- Daniel Owens, Richard Allison y Graeme Close; Vitamin D and the Athletes: Current Perspectives and New Challenges. *Sports Med* 2018; 48 (1): 3-16
- 147.- Dana Ogan and Kelly Pritchett. Vitamin D and the Athlete: Risk, Recommendations and Benefits. *Nutrients* 2013; 5: 1856-1868
- 148.- Constantini NW et al. High prevalence of vitamin D insufficiency in athletes and dancers. *Clin J Sport Med* 2010; 20(5): 368-371
- 149.- Lovell G. Vitamin D status of female in an elite gymnastics program. *Clin J Sports Med.* 2008; 18(2): 159-161
- 150.- Michael Angeline, Albert Gee, Michael Shindle, Russel Warren and Scott Rodeo. The Effects of Vitamin D Deficiency in Athletes. *The American Journal of Sports Medicine* 2013; 41(2): 461-464
- 151.- Micah Dunn, Jacalyn Robert-McComb. Vitamin D Deficiency in College-Age Male Basketball Players: Sports Medicine Physicians Can Play an Important Role; *International Journal of Research Studies in Medical and Health Sciences*, 2017; 2(6): 8-15
- 152.- Dylan Dahlquist, Brad Dieter and Michael Kowhale; Possible ergogenic effects of vitamin D on athletic performance and recovery. *J. Int Soc of Sport Nutr.* 2015; 12: 33

