

## VITAMINA D: ACTUALIZACIÓN

ARIEL SÁNCHEZ\*

Centro de Endocrinología, Rosario

### Resumen

En esta actualización se revisan los efectos óseos de la vitamina D y de sus metabolitos activos, se presentan datos epidemiológicos sobre la alta prevalencia de niveles insuficientes de esta vitamina en todo el mundo y a toda edad, se dan las recomendaciones actuales sobre su suplementación, y se comenta su influencia sobre el sistema cardiovascular, el desarrollo neurológico, la inmunomodulación, y la regulación del crecimiento celular.

**Palabras clave:** vitamina D; colecalciferol; ergocalciferol; salud ósea; carencia; suplementación

### VITAMIN D

#### Summary

*This review studies the role of vitamin D and its active metabolites on bone health. Epidemiological data about the high prevalence of vitamin D deficiency in the world population of all ages is given, and current recommendations for proper supplementation are presented. Finally, brief comments are made about the emerging role of the calciferols in the cardiovascular system, neurological development, immune modulation, and cell growth regulation.*

**Key words:** vitamin D; cholecalciferol; ergocalciferol; bone health; deficiency; supplementation

### INTRODUCCIÓN

La vitamina D tiene un amplio papel en la salud, y no sólo en lo relacionado con el metabolismo óseo, sino también en lo referente al sistema cardiovascular, el desarrollo neurológico, la inmunomodulación, y la regulación del crecimiento celular.

Hay más de 900 genes (aproximadamente 10% del genoma) que responden a la vitamina D; 80% de esos genes son estimulados por ella; los demás son inhibidos.

Hace una década publicamos una revisión sobre el papel de la vitamina D y del calcio sobre la salud ósea; fue la más extensa publicada hasta ese momento en lengua castellana.<sup>1</sup>

En este capítulo se actualizan los conocimientos más recientes sobre esta vitamina, sobre todo en lo referente a sus efectos óseos. Un Apéndice resume su papel

emergente en la salud cardiovascular, en inmunología y oncología.

### METABOLISMO DE LA VITAMINA D

La vitamina D<sub>3</sub> o colecalciferol se genera en la piel de animales superiores por efecto de los rayos ultravioletas de la luz solar, a partir del 7-deshidrocolesterol. Un proceso parecido ocurre en los vegetales, generándose vitamina D<sub>2</sub> o ergocalciferol. Hay pocos alimentos ricos en vitamina D (huevos, algunos pescados marinos como la sardina, el atún y la caballa, leche, manteca, hongos). Sea cual sea el origen de la vitamina D circulante (alimentario, cutáneo o farmacológico), durante su paso por hígado es hidroxilada en posición 25. La 25-hidroxivitamina D, 25OHD o calcidiol es el sustrato de la 1-alfa hidroxilasa, enzima normalmente

\* Dirección postal: San Lorenzo 876, 1er. piso, (2000) Rosario, SF. Correo electrónico: asanchez@cimero.org.ar

operante en el parénquima renal, que lo convierte en 1-alfa,25-dihidroxitamina D, calcitriol u “hormona D”, que es el metabolito activo. Esta reacción resulta estimulada por la hormona paratiroidea (PTH), los estrógenos y la hipofosfatemia, entre otros factores, y resulta inhibida por su propio producto –el calcitriol–, la calcitonina, el fósforo y el factor de crecimiento fibroblástico 23 (FGF-23). El calcidiol se encuentra en suero en concentraciones del orden de ng/mL, mientras que el calcitriol está en cantidades de pg/mL. El metabolito que se usa para evaluar el *status* de vitamina D corporal es el calcidiol, sobre todo porque aun en situaciones de hipovitaminosis severa, el nivel de calcitriol se mantiene dentro del rango normal, a expensas de un hiperparatiroidismo secundario.<sup>2</sup> La vitamina D se almacena en los tejidos, sobre todo en hígado, músculos y grasa. Las personas que se exponen poco al sol, las de piel oscura y los obesos tienen mayor probabilidad de sufrir hipovitaminosis D.

El receptor de vitamina D (VDR) y la 1-alfa hidroxilasa están expresados en casi todos los tejidos humanos, lo que plantea la probabilidad de efectos autocrinos y paracrinos de la hormona D.

Nuevas técnicas de investigación de la transcripción amplían nuestro conocimiento sobre las acciones moleculares de esta hormona D. El VDR, activado por el ligando, forma en el núcleo celular un heterodímero con el receptor de retinoides (RXR) y se une directamente a regiones regulatorias del *locus* del gene blanco. El propio VDR y varias hidroxilasas (CYP24A1, CYP27B1) son también blancos directos del calcitriol. Luego se sintetiza ARNm y siguen las cascadas metabólicas que llevan a la regulación del metabolismo fosfocálcico, entre muchos otros efectos. Ciertos cambios en la expresión de algunos genes blanco pueden resultar en modificaciones biológicas del mensaje hormonal.<sup>3</sup>

### Efectos de la vitamina D sobre el intestino

El sistema endocrino de la vitamina D tiene como actor principal al calcitriol, una hormona esteroide. Éste actúa sobre el intestino por vía genómica y no genómica.

La vía genómica sigue un mecanismo muy bien caracterizado, semejante al de otros esteroides. La hormona se liga a un receptor: una proteína intracelular de alta afinidad presente en el núcleo, que se activa por este fenómeno. El complejo hormona-receptor se liga a secuencias reguladoras del ADN nuclear y controla la transcripción de ARN mensajeros específicos que a su vez controlan la síntesis de proteínas específicas (osteocalcina, fosfatasa alcalina, colágeno, calbindina-D, etc.).

La calbindina-D promueve la absorción de calcio por difusión facilitada: ligamiento del calcio en el borde en cepillo o superficie luminal (que se incorpora por canales de calcio o por transportadores) y traslado del complejo calbindina-Ca a la membrana basal donde transfiere el ion a una bomba Ca-ATPasa que lo vuelca a la circulación.<sup>1</sup>

Mediante la modulación de la concentración citosólica de calcio y la síntesis de proto-oncogenes regula, además, la proliferación y diferenciación celular. Los efectos sobre la proliferación y diferenciación celular son evidentes 1-2 horas después del ligamiento de la hormona al receptor. El proceso de proliferación y diferenciación celular se manifiesta en el aumento del número y en el perfeccionamiento de las funciones de las células de las microvellosidades.<sup>4</sup>

La vía no genómica modula un transporte rápido de calcio llamado “transcaltaquia”<sup>5</sup> que involucra la apertura de canales de calcio operados por el voltaje a través de la membrana,<sup>6</sup> transporte vesicular de calcio asociado a la polimerización de microtúbulos que marcan el camino tráfico entre membranas.<sup>7</sup>

El receptor de membrana de la vía no genómica es peculiar porque es afín con el del citosol (ligan el mismo esteroide: 1,25-dihidroxitamina D), pero con diferente dominio proteico para el ligamiento.<sup>8</sup>

Los procesos que participan en la absorción intestinal de calcio representan el primer paso para el ingreso del calcio de la dieta en los procesos fisiológicos que contribuyen tanto al crecimiento del esqueleto como a la homeostasis cálcica (intra y extracelular).

Existe una gran variación en la ingesta cálcica del hombre (300-1.500 mg/día) y en las necesidades fisiológicas a través de la vida (crecimiento, pubertad, gestación, lactancia, menopausia y envejecimiento). Para asegurar la recuperación del calcio de la dieta diaria, es necesario que el intestino se adapte simultáneamente a las modificaciones fisiológicas y a la dieta. Estos procesos son perfeccionados por el sistema endocrino del colecalciferol.<sup>1</sup>

### Efectos óseos de la vitamina D

La calidad ósea mejora gracias a la vitamina D, por los siguientes mecanismos: disminuye la reabsorción ósea inducida por PTH y citocinas, aumenta la formación de hueso cortical, disminuye la porosidad cortical, aumenta el número y la función de osteoblastos a través de la inducción de factores de crecimiento óseo y de la síntesis de proteínas de la matriz ósea. Además, aumen-

ta la resistencia a las fracturas y favorece la reparación de microfracturas, ya que sostiene la vitalidad y la función de los osteocitos.<sup>9</sup>

Los osteoblastos expresan 1-alfa hidroxilasa y también 24-hidroxilasa; en cultivos de osteoblastos, la 25OHD permite la síntesis de osteocalcina, y sus niveles se correlacionan con los de calcitriol en el medio. El calcitriol es un inductor del VDR y de la fosfolipasa C (PLC) en células óseas en cultivo.<sup>3</sup> Muy recientemente se ha demostrado en cultivos de osteoclastos que la 25OHD induce la expresión de 1-alfa hidroxilasa, sustentando la hipótesis de que la vitamina D tiene un efecto modulador sobre estas células.<sup>10</sup>

Otras células que reciben el mensaje de la hormona D son los condrocitos, y es posible que entre las funciones de éstos esté controlar la actividad de los osteoclastos: los condrocitos estimulados por el calcitriol sintetizan RANKL, y éste estimula la osteoclastogénesis. La inactivación del VDR en condrocitos reduce la expresión del FGF-23, hormona expresada habitualmente por los osteoblastos (son conocidos la acción fosfatúrica del FGF-23, capaz de inhibir un transportador tubular renal de fósforo, y su efecto reductor de la síntesis de calcitriol). Se puede concluir que la señalización a través del VDR en condrocitos es importante para la función de los osteoclastos y para una correcta homeostasis del fósforo.<sup>11</sup>

La carencia de vitamina D disminuye grandemente la función de los osteoblastos.<sup>12</sup> Por otra parte, induce osteoclastogénesis mediada por el RANKL y pérdida ósea en un modelo murino. La biopsia ósea de estos animales mostró una superficie osteoclástica más alta. La deficiencia de vitamina D también se asoció con un mayor cociente RANKL/osteoprotegerina, sin duda el mecanismo humoral responsable de la mayor actividad osteorresortiva.<sup>13</sup>

Clásicamente se acepta que la hipovitaminosis D impide la normal mineralización del osteoide y lleva a una severa enfermedad ósea, la osteomalacia o el raquitismo (éste es la expresión clínica en niños del mismo proceso histopatológico conocido como osteomalacia).

La administración oral de vitamina D<sub>2</sub>, D<sub>3</sub>, o calcidiol cura la osteomalacia en humanos y animales. La administración de calcitriol aumenta la absorción intestinal de calcio, pero no es suficiente para normalizar los defectos de mineralización.<sup>14</sup>

Por otra parte, a mayor nivel de 25OHD en el suero de ratas raquílicas, menor la demora en la mineralización: la administración de pequeñas dosis de vitamina D resuelve la osteomalacia; se requieren niveles séri-

cos >10 ng/mL para su curación, pero los animales persisten con osteopenia. Se requieren niveles séricos altos (>32 ng/mL) para mejorar la masa ósea. Hay buena correlación entre la concentración sérica de 25OHD y la masa ósea.<sup>15</sup> Esto es consistente con las actuales recomendaciones de niveles de 25OHD sérico en seres humanos para prevenir fracturas.

En ratones *knock out* para el VDR se produce osteomalacia.<sup>15</sup> Si a estos ratones se les restaura el VDR humano en el duodeno por técnicas transgénicas, una dieta "de rescate" rica en Ca, P y vitamina D<sub>3</sub> cura la osteomalacia.<sup>16</sup> Por otro lado, la sobre-expresión del VDR en ratones transgénicos incrementa la masa ósea (H. Morris, comunicación personal).

En un modelo de rata castrada, el calcitriol acelera la reparación de la fractura femoral experimental y la remodelación ósea.<sup>17</sup>

En animales se ha visto que a niveles muy altos (160 ng/mL) la 25OHD puede activar directamente el VDR, lo que permite explicar los cuadros de intoxicación por vitamina D que pueden verse en la clínica (H. Morris, comunicación personal).

## La vitamina D en el embarazo y la lactancia

Dado que la hormona D probablemente es importante para el feto, se ha investigado el impacto de su deficiencia durante el embarazo y la lactancia sobre la joven madre y su bebé.<sup>1</sup>

### A. Embarazo

Durante el embarazo ocurren varias alteraciones endocrinológicas entre las que se encuentran cambios en el metabolismo óseo y mineral materno tendientes, estos últimos, a cubrir los requerimientos de calcio del feto en crecimiento. Un niño nacido a término contiene aproximadamente entre 20 y 30 g de calcio,<sup>18</sup> y si bien la máxima mineralización del esqueleto fetal ocurre durante el tercer trimestre, la transferencia de calcio materno a través de la placenta comienza durante el segundo trimestre.

El aumento en la absorción de calcio ocurre a partir del primer trimestre y las evidencias sugieren que es el principal mecanismo de adaptación durante el embarazo. Ciertos factores que se encuentran aumentados durante el embarazo como la proteína relacionada a la parathormona (PTHrp), estradiol, prolactina y lactógeno placentario estimulan la producción renal de 1,25-dihidroxitamina D. Esta hormona, que participa activamente en la absorción intestinal de calcio, aumenta desde el primer trimestre, por lo que se le atribuye ser la

causa principal del incremento en la absorción de calcio. Sin embargo, estudios experimentales realizados en ratas deficientes en vitamina D demostraron que durante la preñez se duplica la absorción intestinal de calcio, sugiriendo que el aumento en la absorción de calcio no se debe exclusivamente al incremento en los niveles de calcitriol.

En general la absorción neta se duplica, de 20-25% a aproximadamente 40%; este incremento sugiere que si las madres consumen cantidades adecuadas de calcio, las necesidades del feto en crecimiento pueden cubrirse sin necesidad de recurrir al calcio del hueso materno. Contrariamente, mujeres embarazadas con muy bajas ingestas de calcio podrían llegar a perder hasta un 3% de su contenido esquelético durante la preñez.<sup>18</sup> Estudios experimentales han demostrado que la deficiencia materna de vitamina D produce la pérdida de hueso al final de la preñez.<sup>18</sup>

Hay en la literatura casos señalados como osteoporosis del embarazo, que resultaría de una excesiva resorción ósea, inadecuada ingesta de calcio, bajo niveles de depósito de vitamina D o excesivo aumento de PTHrp en la circulación materna. Sin embargo, su incidencia es sumamente rara y en general se la considera como una forma de osteoporosis idiopática, o secundaria a otras intervenciones clínicas. Si bien dicha patología se relaciona con disturbios en el metabolismo cálcico, no existen evidencias acerca de la interrelación entre osteoporosis del embarazo e ingesta insuficiente de calcio. En la actualidad se sugiere que el embarazo podría desenmascarar, más que inducir, pérdida de masa ósea con el consiguiente riesgo de fracturas.<sup>19</sup>

Se ha descrito riesgo de deficiencia de vitamina D al final del invierno en embarazadas que habitan a elevadas latitudes,<sup>20</sup> en inmigrantes asiáticas en Inglaterra o en beduinas o sauditas por razones culturales. En estos casos se recomiendan medidas preventivas de suplementación. A pesar de las posibles diferencias raciales, la exposición solar es el factor predominante en la concentración sanguínea de 25-hidroxivitamina D durante el embarazo. Es así que ante una buena exposición solar los niveles sanguíneos maternos de calcio, fósforo, PTH y 1,25-dihidroxivitamina D no se afectan por la suplementación durante el primer mes del embarazo con 1.000 UI/día de vitamina D.<sup>18</sup> Datos recientes sugieren que muchas mujeres tienen bajos niveles de vitamina D durante la preñez y la lactancia, y se relaciona la deficiencia de vitamina D temprano en la gestación con pre-eclampsia subsiguiente. Un experto en el tema ha calificado a la deficiencia de vitamina D en mujeres nortea-

americanas en edad fértil como “un serio problema de salud pública”, en base a los hallazgos efectuados en la encuesta *NHANES III*. Casi 80% de las mujeres de esa cohorte son deficientes en vitamina D, o tienen un *status* marginal, indicando un problema muy extendido. El déficit continúa después del nacimiento del bebé.<sup>21</sup>

La pre-eclampsia (la causa principal de morbilidad materno-infantil en todo el mundo) exhibe un patrón estacional que implica a la vitamina D y a la exposición solar en su fisiopatología.<sup>22</sup> La hormona D regula la implantación placentaria humana y la función cardiovascular —procesos clave en la génesis de la pre-eclampsia—. Bodnar y col. midieron la 25(OH)D sérica a <21 semanas de embarazo y a término en la sangre del cordón, en 69 casos de pre-eclampsia y en 394 mujeres cuya preñez terminó normalmente. Los resultados sugieren que la insuficiencia materna de vitamina D es un factor de riesgo independiente de pre-eclampsia, que podría contribuir a la conocida disparidad étnica en las tasas de ocurrencia. Además se vio que los niños de madres pre-eclámpicas también pueden tener una deficiencia de vitamina D, y por lo tanto pueden estar expuestos al riesgo de morbilidades relacionadas (por ejemplo, osteopenia) más adelante.<sup>23</sup>

Respecto del feto en crecimiento, su esqueleto requiere una adecuada transferencia placentaria de calcio y vitamina D, especialmente durante el tercer trimestre.<sup>1</sup> La desnutrición materna impacta sobre el crecimiento y el peso del niño al nacimiento y en consecuencia, sobre su masa esquelética; se puede observar, en ciertos casos, reducción en la densidad mineral ósea neonatal.<sup>24</sup> A pesar de que los niveles de calcio fetal o su mineralización esquelética no se ven afectados por deficiencia materna de vitamina D, en el período neonatal tal deficiencia puede manifestarse como raquitismo congénito y mayor incidencia de hipocalcemia neonatal tardía.<sup>25</sup>

En un estudio longitudinal realizado en Southampton (Reino Unido) se estudiaron casi 200 niños nacidos en 1991-92 en un hospital de esa ciudad y a cuyas madres se les había determinado la 25(OH)D sérica durante el embarazo: 48% y 18% tenían deficiencia o insuficiencia de vitamina D, respectivamente. Los niños fueron seguidos hasta los 9 años y se determinó su masa ósea. El contenido mineral óseo total y de la columna lumbar a esa edad estaba significativamente disminuido en los hijos de madres que habían presentado deficiencia/insuficiencia de vitamina D hacia el final de la gestación. Los autores concluyen que la suplementación con vitamina D en las gestantes, sobre todo en los meses invernales, podría disminuir el riesgo de osteopenia en sus hijos.<sup>26</sup>

El riesgo de deficiencia severa de vitamina D en madre e hijo parece incrementarse en embarazos multifetales.<sup>27</sup>

En un reporte técnico preparado por la Universidad de Ottawa se analizaron objetivamente cuatro estudios (tres de cohorte, uno del tipo antes y después) que evaluaron el *status* de vitamina D en varios momentos durante el embarazo; se detectó deficiencia de vitamina D en 0-50% de las mujeres. Sólo un estudio de cohorte (N=115) incluyó la densidad mineral ósea (DMO) materna como resultado, y en él no hubo asociación entre el *status* de vitamina D y los cambios postparto en la DMO. Dos estudios no observaron cambio en el *status* de vitamina D durante el embarazo, mientras en otro se observó una declinación en la 25(OH)D sérica entre el 1º y el 3er. trimestre. Hubo aceptable evidencia de que cuanto más bajos son los niveles séricos de 25(OH)D más se elevan los niveles de PTH durante la gestación (hiperparatiroidismo secundario).<sup>28</sup>

## B. Lactancia

Anteriormente se suponía que la baja concentración de calcio de la leche podría estar influenciada por el *status* de vitamina D, sin embargo, actualmente, este hecho se descarta.<sup>1</sup>

Inversamente, la baja ingesta de calcio no incrementa el riesgo de desarrollar deficiencia de vitamina D, y más aún, la suplementación con calcio en condiciones de baja ingesta no tiene efecto sobre los niveles plasmáticos de 25-hidroxivitamina D.<sup>1</sup>

Respecto de los mecanismos implicados en la regulación del metabolismo óseo y mineral durante la lactancia, se observa que, a diferencia de la gestación, la absorción intestinal de calcio disminuye coincidiendo con una disminución en los niveles de 1,25-dihidroxivitamina D a valores prenatales. Los niveles de 25-hidroxivitamina D permanecen sin cambios, salvo los estacionales.<sup>29</sup>

Durante la lactancia hay una pérdida de la DMO materna, debida al balance cálcico negativo inducido por la transferencia de este elemento a la leche: la pérdida de calcio producida en la leche materna es mayor a la transferencia del mismo a través de la placenta durante todo el embarazo. Si bien el estrés cálcico durante el embarazo es similar entre las distintas mujeres gestantes, la cantidad de calcio secretado durante la lactancia puede variar ampliamente, alcanzando 400 mg/d en aquellas mujeres que alimentan al niño exclusivamente con leche materna. La pérdida en la masa ósea que ocurre durante la lactancia puede ser revertida dentro de los 3-6 meses

de finalizada la misma. Este hecho se corresponde con una ganancia de masa ósea de 0,5 a 2% mensual, excediendo en gran medida a la ganancia que ocurre durante el tratamiento de la osteoporosis. El mecanismo implicado es incierto y ha sido poco explorado. Estudios experimentales demostraron que la repleción corporal con vitamina D es necesaria para la correcta remineralización esquelética.<sup>1</sup>

## La vitamina D en mujeres perimenopáusicas

El calcitriol sérico contribuye un 5% de la variación de la eficiencia en la absorción de calcio en mujeres perimenopáusicas, sin que se hallen significativas diferencias según las estaciones. En cuanto a la contribución del polimorfismo del VDR en la eficiencia de la absorción de calcio hay conclusiones conflictivas con respecto a una interacción entre los genotipos de VDR (*BB-bb*) y bajos o altos niveles de ingesta cálcica; algunos autores dicen que la variante homocigota *bb* favorecería una mayor absorción de calcio que la variante alélica *BB*.<sup>30</sup> Se requieren aún más estudios para evaluar los efectos funcionales del polimorfismo del VDR.<sup>31</sup>

## El metabolismo del calcio y de la vitamina D en el envejecimiento

Muchísimos trabajos destacan la presencia de hiperparatiroidismo secundario en los ancianos.<sup>1</sup> La mala absorción intestinal de calcio, su pérdida tubular renal, y las alteraciones de la síntesis de vitamina D en la piel y del calcitriol en el riñón lo determinan. El hiperparatiroidismo favorece la pérdida de la masa ósea y la consiguiente osteoporosis. La comprensión de los mecanismos intervinientes permitió a Riggs y Melton proponer la fisiopatología de la osteoporosis senil o de tipo II.<sup>32</sup>

### Metabolismo del calcio en la vejez

El envejecimiento genera cambios en la homeostasis cálcica. En el anciano se ha observado una disminución creciente de la absorción intestinal de calcio, asociada a bajos niveles circulantes de la vitamina D y cierto grado de resistencia intestinal a la acción del calcitriol. También se ha descrito una deficiente reabsorción tubular renal de calcio.<sup>33,34</sup>

En modelos animales y en estudios efectuados en humanos se ha demostrado la estrecha relación entre la absorción de calcio y el sistema vitamina D. En efecto, se ha comprobado la disminución de los niveles circulantes de calcitriol (en animales; controvertido en estudios epidemiológicos en humanos); del número de receptores de la vitamina D en el intestino; de la síntesis

de calbindina; de la captación del calcio por la membrana en cepillo, todos ellos dependientes en su síntesis y función de la presencia de calcitriol.<sup>35</sup>

La hipoclorhidria o aclorhidria que acompaña el envejecimiento también altera la biodisponibilidad del calcio procedente de la dieta o de la ingesta farmacológica. A partir de la sexta década de la vida se observa una prevalencia de atrofia gástrica del 20-50%. Los cuadros graves asociados con anemia perniciosa son raros pero se acompañan de osteoporosis debida a la mala absorción de calcio y a la ausencia de la secreción postprandial de calcitonina. Las alteraciones del pH gástrico no revisten importancia en la absorción de calcio, aunque no todos los autores acuerdan con este criterio.<sup>36,37</sup>

Varios autores han señalado la importancia de los estrógenos en la fisiopatología de la malabsorción intestinal de calcio y la pérdida tubular renal.<sup>1</sup> En mujeres menopáusicas

tratadas con estrógenos se observó una mejoría en la absorción de calcio y la reabsorción tubular renal en comparación con controles y sus propios valores basales. Se denominó "resistencia" intestinal a la falta de respuesta al calcio y al calcitriol en mujeres menopáusicas, que incrementaban la absorción de calcio al asociarles estrógenos.<sup>34</sup>

La modulación de la secreción de PTH por los estrógenos es una hipótesis defendida por varios autores,<sup>1</sup> que observaron disminución de la secreción de PTH en respuesta a la hipocalcemia y ausencia de hiperparatiroidismo en las mujeres menopáusicas tratadas con estrógenos, postulando una carencia de modulación e hiperparatiroidismo secundario consecuente en las no tratadas.

Los niveles circulantes de 25-hidroxivitamina D se encuentran en rango de hipovitaminosis en los ancianos, especialmente en invierno y en los más viejos; los niveles de calcitriol se mantienen normales hasta edades avanzadas, a excepción de personas enfermas o con importante deficiencia de vitamina D.<sup>38</sup>

En síntesis, la hipocalcemia observada en los mayores se debe entre otras causas a la mala absorción intestinal de calcio debida a la hipovitaminosis D, al hipoestrogenismo, a la llamada resistencia intestinal (suma de lo anterior y de la deficiencia de receptores de vitamina D); también a hipoclorhidria inducida por la atrofia gástrica que sobreviene con el envejecimiento.

### ***Metabolismo de la vitamina D en los ancianos***

El envejecimiento de la piel disminuye la síntesis de vitamina D: el mecanismo alterado es la fotoconver-

sión. El grupo de Holick demostró que a igual intensidad en la exposición a la luz ultravioleta, los jóvenes alcanzaban niveles circulantes de 25-hidroxivitamina D más elevados que los ancianos.<sup>39,40</sup>

Para algunos autores la hidroxilación hepática de la vitamina D se mantiene con los años. Sin embargo Harris y col. observaron que la transformación del ergocalciferol a 25-hidroxivitamina D estaba disminuida en ancianos comparados con jóvenes que recibían una carga oral.<sup>41</sup>

La actividad de la 1-alfa hidroxilasa renal se pierde con los años. La inducción de la síntesis de calcitriol mediante el potente estímulo que es la parthormona determina una menor respuesta en los ancianos comparados con los adultos jóvenes.<sup>42</sup> Se comprueba, en suma, una cierta resistencia renal a la síntesis de calcitriol. Esta pérdida de la capacidad del riñón para la síntesis del calcitriol se observa en edades avanzadas o en sujetos enfermos o con caída de la filtración glomerular por debajo de 70 mL/min. Los descensos críticos de la 25-hidroxivitamina D se acompañan de niveles descendidos de calcitriol, en este caso por falta de sustrato.<sup>43</sup>

El descenso del calcitriol circulante trae aparejada la disminución de la síntesis de los receptores de los órganos blanco como el intestino y las paratiroides, favoreciendo la deficiente absorción intestinal del calcio y el hiperparatiroidismo secundario por dos vías, indirecta por la hipocalcemia y directa por la falta de inhibición de la síntesis de PTH.<sup>38,40</sup>

Por otra parte, los hábitos sociales y culturales de los mayores favorecen la vida en el interior de las viviendas. La latitud y los cambios estacionales marcan diferencias en los niveles de vitamina D circulantes, los cuales dependen de las áreas geográficas y las épocas del año. El aporte natural exógeno de vitamina D se obtiene de pocos alimentos (pescados, hongos, huevos, entre otros). En épocas de pobre radiación solar el aporte alimentario suple la síntesis cutánea, pero los alimentos ricos en vitamina D son escasos en la naturaleza. Estos factores contribuyen a la hipovitaminosis D referida de este grupo etario.<sup>44,45</sup> Es por ello que algunos países adoptan políticas sanitarias de obligatoriedad en la fortificación de sus alimentos con vitamina D.

### ***El hiperparatiroidismo secundario en viejos***

El hiperparatiroidismo secundario de los ancianos reconoce múltiples causas, entre otras la insuficiencia renal asociada con el envejecimiento, la edad, los años postmenopausia, la hipovitaminosis D y la pobre ingesta de calcio. En diversos estudios se han comprobado

estas condiciones siendo la edad y los niveles de vitamina D los determinantes más importantes.<sup>1</sup>

Las clásicas observaciones de Parfitt y su grupo demostraron que niveles circulantes de 25-hidroxivitamina D inferiores a 10 ng/mL se asocian con hiperparatiroidismo secundario y evidencias de trastornos óseos.<sup>44</sup> Otros autores efectuaron las mismas observaciones con niveles bastante cercanos: 8-15 ng/mL.<sup>1</sup> Sin embargo, se ha comprobado que el hiperparatiroidismo también está presente con niveles más elevados de 25-hidroxivitamina D. Varios autores coinciden en afirmar que 40 ng/mL es un rango de óptima seguridad para evitar el hiperparatiroidismo secundario. Estas conclusiones se sustentan en los trabajos de Dawson-Hughes y col., quienes verificaron ausencia de hiperparatiroidismo secundario con valores superiores a 40 ng/mL en un estudio poblacional efectuado en Boston;<sup>46</sup> y en las observaciones de Chapuy y col., quienes comunicaron que con niveles de 44 ng/mL de 25-hidroxivitamina D se logra disminuir la PTH sérica en ancianas tratadas con vitamina D.<sup>47</sup> Esta misma observación fue hecha por Gómez Alonso y col. en un estudio efectuado en España donde no se encontró hiperparatiroidismo en los sujetos que presentaban valores circulantes de 25-hidroxivitamina D por encima de 40 ng/mL.<sup>48</sup> En una exhaustiva revisión de trabajos internacionales, MacKenna y Freaney acuerdan que el nivel de seguridad que un sujeto debe alcanzar para evitar el hiperparatiroidismo es de 40 ng/mL.<sup>49</sup> Estos autores han propuesto una estratificación de la hipovitaminosis D y su nivel de suficiencia, que se muestra en la **Tabla 1**.

**Tabla 1. Estratificación de los niveles séricos de 25-hidroxivitamina D**

(según MacKenna y Freaney)<sup>49</sup>

<b>Status de 25OHD en ng/mL</b>
Deseable > 40
Hipovitaminosis D < 40
Insuficiencia < 20
Deficiencia < 10

Se considera que hay *deficiencia de vitamina D* cuando los niveles séricos de calcidiol son inferiores a 10 ng/mL; con ellos el paciente presenta bioquímica de hiperparatiroidismo secundario y evidencias clínicas de osteopatía asociada. La *insuficiencia de vitamina D* corresponde a niveles bajos de 25-hidroxivitamina D,

sin anormalidades clínicas (aunque sí bioquímicas) pero con riesgo de desarrollarlas si se prolonga en el tiempo la hipovitaminosis D. Estos niveles oscilan entre 10-20 ng/mL. La zona de hipovitaminosis comprendida entre 20-40 ng/mL es discutida. Para algunos autores como Chapuy y col. el rango de suficiencia es superior a 31 ng/mL, y se basan en un estudio poblacional de adultos donde se observó elevación de los niveles circulantes de PTH (superiores a 36 pg/mL) en los sujetos con niveles de vitamina D inferiores al descripto.<sup>50</sup> A iguales conclusiones se arribó en Boston en el estudio poblacional de pacientes hospitalizados.<sup>51</sup> Es difícil establecer el efecto diferencial de la ingesta de calcio y los niveles de vitamina D en el desencadenamiento del hiperparatiroidismo. En estudios efectuados en pacientes con niveles óptimos de vitamina D se comprobó que la simple sustitución con calcio disminuía los niveles de PTH. Pero en estado de deficiencia importante de vitamina D, la sustitución con calcio no es suficiente para mejorar el hiperparatiroidismo asociado. Se requiere de ambos elementos para corregir la disfunción paratiroidea desencadenada.

Trabajos más modernos confirman que los niveles de PTH aumentan conforme disminuyen los niveles de 25(OH)D por debajo de 39 ng/mL.<sup>52</sup>

A bajos niveles de calcidiol sérico, aumenta el recambio óseo medido por los marcadores apropiados (osteocalcina sérica, desoxipiridinolina urinaria), según lo estableció el estudio de una cohorte de 1.319 sujetos de ambos sexos, con edades entre 65 y 88 años (*Longitudinal Aging Study Amsterdam*).<sup>53</sup> En ese mismo estudio, los niveles de calcidiol se asociaron positivamente con la DMO, corroborando los hallazgos de la encuesta *NHANES III* en población norteamericana.<sup>54</sup>

Como resumen de esta sección podemos subrayar que el hiperparatiroidismo secundario se revierte con dosis adecuadas de calcio y vitamina D.

### **Impacto del hiperparatiroidismo secundario en el tejido óseo**

El tejido óseo de los ancianos está desprovisto de estrógenos y andrógenos. La secreción sistémica de hormona de crecimiento e IGF-1, y la síntesis de factores locales como IGF-1 e IGF-2 se hallan disminuidas. El hueso se encuentra en una fase de pobre actividad anabólica y sin protección ante los estímulos que desencadenan la actividad resortiva. El incremento de PTH induce mayor remodelación ósea, con el consiguiente balance negativo y osteoporosis. La principal complicación en los mayores es la fractura de cadera que acarrea

comorbilidad y dependencia y tiene altas tasas de mortalidad. Los marcadores óseos de remodelación dan cuenta de este fenómeno.<sup>55</sup>

Estudios realizados en la Argentina han comprobado previos hallazgos sobre la influencia benéfica de la suficiencia de vitamina D sobre la DMO: en ancianos institucionalizados se vio una correlación positiva de niveles de vitamina D con la DMO en radio medio.<sup>56</sup> En un grupo etario de menor edad y ambulatorio, se encontró una correlación negativa entre PTH sérica y DMO en el raquis lumbar y en cuello femoral.<sup>57</sup>

La osteomalacia está vinculada a la deficiencia crónica de vitamina D en rangos inferiores a 10 ng/mL, asociada a la deficiencia crónica de ingesta de calcio.

Hordon y col. verificaron osteomalacia en piezas quirúrgicas de cabezas femorales de los pacientes con hipocalcemia e importante deficiencia de vitamina D.<sup>58</sup> MacKenna y Freaney sostienen que la deficiencia de vitamina D durante períodos prolongados, asociada a pobre ingesta de calcio, evoluciona a la osteomalacia; pero si el aporte de calcio es normal, la consecuencia será la osteoporosis.<sup>49</sup>

### **Hipovitaminosis D: recientes observaciones clínicas y epidemiológicas**

La prevalencia de bajos niveles de vitamina D también es alta en niños con osteopenias primarias y secundarias.<sup>59</sup> En chicas jóvenes, los niveles de vitamina D se correlacionan con la talla.<sup>60</sup> La suplementación con vitamina D mejora la DMO en niñas adolescentes.<sup>61</sup>

La prevalencia invernal de vitamina D insuficiente es alta (40%) en conscriptos finlandeses. En ellos, los niveles de 25(OH)D se correlacionaron con la DMO lumbar y femoral.<sup>62</sup>

Un hallazgo casi constante en los pacientes con fractura de cadera son los bajos niveles séricos de 25OHD. La osteomalacia en pacientes con fractura femoral tiene una prevalencia que varía en diferentes series, entre 0 y 40%. Por otro lado, en estos pacientes se hallaron bajos niveles óseos de calcitriol; la fisiopatología de este fenómeno no ha sido dilucidada: ¿se debe a falta de sustrato, o a una ineficiente conversión a calcitriol por déficit relativo de 1-alfa hidroxilasa en las células óseas del anciano?<sup>63</sup>

Estudios más recientes en adultos hallaron una correlación entre bajos niveles invernales de 25(OH)D y cantidad de osteoide trabecular.<sup>64</sup> Si bien en biopsias óseas tomadas al fin del invierno no se detectó osteomalacia, el espesor del osteoide no calcificado era significativamente mayor que en verano, y correlacionaba

negativamente con los niveles séricos de 25(OH)D. Esto brinda el correlato histológico de la conocida variación estacional de la DMO, documentada en varios trabajos anteriores hechos en adultos.

La alta prevalencia de hipovitaminosis D en mujeres postmenopáusicas ha sido comprobada en varios países del mundo: en promedio, la mitad de las mujeres postmenopáusicas evaluadas en tres naciones latinoamericanas en el marco de un estudio internacional que analizó datos de 1.285 sujetos, tenían deficiencia de vitamina D.<sup>65</sup> Un trabajo de revisión de la literatura comprueba que el problema de la carencia de esta vitamina está resurgiendo a nivel mundial.<sup>66</sup>

Más de la mitad de las mujeres postmenopáusicas tratadas por osteoporosis en Norteamérica tienen niveles inadecuados de vitamina D.<sup>67,68</sup>

La deficiencia de vitamina D también es común en hombres mayores.<sup>69</sup> Éste es uno de los factores responsables del alto recambio óseo,<sup>70</sup> de la acelerada tasa de pérdida de densidad mineral ósea,<sup>71</sup> y de la alta tasa de fracturas en esa población.<sup>72</sup> Están más predispuestos los varones que habitan en altas latitudes, los obesos y los sedentarios.

Casi todos los pacientes hospitalizados por fracturas no traumáticas tienen niveles inadecuados de vitamina D.<sup>73</sup>

¿Cuáles son las razones probables de una elevada prevalencia de niveles inadecuados de vitamina D en sujetos añosos? Holick, un experto en el tema, propone las que se muestran en la **Tabla 2**.<sup>74</sup>

**Tabla 2. Causas de hipovitaminosis D en ancianos**

- Falta de exposición a la luz solar
- La vitamina D no es común en la dieta
- La capacidad de sintetizar la vitamina D en la piel disminuye con la edad (el 7-desihidrocolesterol dérmico cae un 70% a los 70 años)
- Falta de cumplimiento con la toma diaria de suplementos.

### **Epidemiología de la hipovitaminosis D en los ancianos**

En los países europeos la hipovitaminosis D constituye un problema de salud pública. La prevalencia de hipovitaminosis D tiene un rango del 8 al 60%.<sup>1</sup> Los menores porcentajes corresponden a los países escandinavos, en los cuales la fortificación de productos lácteos



con vitamina D es obligatoria y donde el uso de lámparas solares y suplementos orales de vitamina D protege a la población.

En Estados Unidos la suplementación con vitamina D en los alimentos es obligatoria y por ello los niveles de 25-hidroxivitamina D de su población son superiores a los europeos.<sup>75</sup> Sin embargo, en altas latitudes (Boston) se observó franca hipovitaminosis D en ancianos, especialmente en invierno, más prevalente en los afroamericanos y en los de bajos ingresos económicos.<sup>76</sup>

Trabajos hechos en la Argentina en ancianos institucionalizados de la ciudad de Buenos Aires (edad promedio: 82 años) revelaron grave deficiencia de los niveles de vitamina D en invierno e insuficiencia en verano. En la población ambulatoria de la misma ciudad (edad promedio: 72 años) se comprobó deficiencia de vitamina D en 15% de la población (en invierno), y valores de entre 10 y 19 ng/mL en el 51%. En verano solamente 20% de los estudiados superaban el valor de 40 ng/mL. Se comprobó hiperparatiroidismo secundario en 28 y 20% de los sujetos con hipovitaminosis D (en invierno y verano, respectivamente). Los niveles de deficiencia son menores que los europeos; esto puede deberse a la latitud geográfica de Buenos Aires (34° S), y al clima menos riguroso, que predispone a más salidas fuera de las viviendas. En Buenos Aires la fotoconversión de vitamina D es continua en todo el año, aunque con menor intensidad en invierno.<sup>77</sup>

La Asociación Argentina de Osteología y Metabolismo Mineral llevó a cabo dos estudios multicéntricos: el primero de ellos se realizó en los meses de invierno de 2000 en la ciudad de Buenos Aires sobre 169 sujetos sanos de edad promedio 71 años. El estudio estaba dirigido a evaluar las características socioeconómicas de la población, el tiempo de exposición al aire libre, el consumo de alimentos naturalmente ricos en vitamina D (pescados, hongos, entre otros). Se demostraron niveles circulantes de 25-hidroxivitamina D en rango de hipovitaminosis D ( $17,4 \pm 0,23$  ng/mL); baja exposición horaria a la luz solar ( $4,3 \pm 0,6$  horas semanales promedio de salidas al aire libre); 49% de la población no se exponía al aire libre. Aquellas personas que ingerían más cantidad de alimentos ricos en D presentaban valores más elevados de 25-hidroxivitamina D. Se observaron mejores niveles de vitamina D en la población de alta clase socioeconómica, la que se exponía más tiempo al aire libre, y consumía alimentos naturalmente ricos en vitamina D.<sup>78</sup> En el año 2001 se efectuó el segundo estudio en 369 personas ambulatorias mayores de 65 años (edad promedio: 72 años) de las ciudades del

norte, centro y sur de la Argentina. En el mismo se objetivó que la latitud influye en el tenor de vitamina D de la población. Uno de cada 4 sujetos estudiados en la ciudad de Ushuaia presentó valores de 25-hidroxivitamina D inferiores a 10 ng/mL; en la región norte del país esto se verificó solamente en el 2% de los evaluados.<sup>79</sup> Las variaciones promedio de 25-hidroxivitamina D responden a la latitud geográfica que determina días de menor luminosidad y diferentes incidencias de los rayos solares sobre la tierra. El rigor del clima favorece la vida en el interior de los habitantes del sur del país. El grado comparable de deficiencia de vitamina D que se observa en el centro y sur del país puede adscribirse a que la población de una gran ciudad como Buenos Aires está incluida en el análisis. En la gran urbe, el tipo de vida y el *habitat* favorecen la reclusión en el interior de edificios y viviendas.<sup>1</sup> El valor promedio de 25-hidroxivitamina D sérica hallado en adultos argentinos de ambos sexos en 7 estudios fue de 19 ng/mL durante el invierno, y de 29 ng/mL durante el verano.<sup>80</sup>

Un reciente estudio determinó que las mujeres más añosas (edad promedio: 74 años) y frágiles –viviendo en la comunidad– tienen mayor probabilidad de sufrir insuficiencia de vitamina D. Por otra parte, en ese estudio no se vio mayor morbimortalidad a 5 años en el grupo deficiente, con respecto a un grupo control, cuando se tenían en cuenta las comorbilidades.<sup>81</sup>

### ¿Cuál es el nivel sérico ideal de calcidiol?

La correlación inversa entre PTH y 25OHD ha sido observada en sujetos de toda edad,<sup>82</sup> incluso niños<sup>83</sup> y ancianos. Se han publicado diversos niveles de corte por debajo de los cuales se considera que se produce un hiperparatiroidismo secundario, pero la mayoría se concentra entre 28 y 32 ng/mL.<sup>84,85</sup>

No sólo se ha considerado la concentración normal de PTH sérica para definir el nivel adecuado de calcidiol sérico, sino que también se ha tomado en cuenta la más efectiva absorción intestinal de calcio: comparando dos grupos de mujeres postmenopáusicas, Heaney y col. hallaron que la absorción de calcio era 65% mayor en las que tenían un nivel sérico de 35 ng/mL que en las que tenían 20 ng/mL.<sup>86</sup>

Otro indicador es la tasa de pérdida ósea, mayor en sujetos que tienen niveles de calcidiol <30 ng/mL,<sup>1</sup> y la asociación de una mayor DMO con niveles >35-40 ng/mL.<sup>54</sup>

La suficiencia de vitamina D asegura además una buena función neuromuscular, y contribuiría a disminuir las caídas en población añosa,<sup>87</sup> la que por otra

parte sufre una disminución en el número de VDR en el tejido muscular, mayor cuanto mayor la edad e independiente de los niveles séricos de calcidiol.<sup>88</sup>

### Intervención con vitamina D en el tratamiento de la osteoporosis

El aporte de calcio en la dieta (o mediante suplementos farmacológicos) para asegurar 1-1,5 g/día de ese elemento, y la suplementación con vitamina D (800-1.000 UI/día) es la recomendación corriente para pacientes con osteopenia u osteoporosis que deban iniciar o continuar un programa terapéutico o preventivo.<sup>89,90</sup>

Debe reconocerse que hay dos posturas contrapuestas en la literatura reciente:

- a. La vitamina D **es esencial** en el manejo clínico de la osteoporosis. En el estudio ICARO (*Incidence and Characterization of Inadequate Clinical Responders in Osteoporosis*) se halló que 1/3 de las participantes presentaba hipovitaminosis D. En ellas la DMO descendió levemente durante el período de seguimiento, y la incidencia de fracturas duplicó a la del grupo con suficiente vitamina D.<sup>91</sup>
- b. La vitamina D **no es esencial** en el manejo clínico de la osteoporosis. En la rama de fractura vertebral del estudio FIT (n=2.027) se halló que sólo 14% de las participantes presentaba vitamina D sérica normal; sin embargo la tasa de disminución de fracturas en las pacientes tratadas con alendronato fue similar en las deficientes que en las no deficientes.<sup>92</sup>

En general, recordemos que los pacientes con osteoporosis son un grupo de riesgo: en ellos la deficiencia de vitamina es común,<sup>93</sup> y debería procurarse su diagnóstico y tratamiento adecuado.<sup>2,94</sup>

La suplementación con vitamina D contribuye a atenuar el hiperparatiroidismo secundario, tan frecuente en ancianos, como hemos visto; la caída en el nivel de PTH es mayor cuanto más alto es el nivel basal, pero la magnitud total de la reducción depende no sólo de la dosis de calciferol administrada y de la duración del tratamiento, sino del grado de movilidad del paciente y de la existencia de comorbilidades, según un reciente meta-análisis.<sup>95</sup>

La administración de vitamina D en ancianos disminuye la frecuencia de caídas entre 13 y 22%.<sup>96</sup> Se ha encontrado una asociación positiva entre los niveles de calcidiol y la función muscular (velocidad de marcha, rapidez en incorporarse desde la posición sentada,

mejoría del balance corporal y de la función de los miembros inferiores).<sup>97</sup> Queda claro que la vitamina D no puede ser el único tratamiento de la osteoporosis; una revisión Cochrane de 45 ensayos clínicos con 84.585 participantes concluyó que aisladamente no previene las fracturas, con la excepción de la población de alto riesgo (ancianos institucionalizados), en los que la administración de vitamina D y calcio prevendría las fracturas de cadera.<sup>98</sup> Otra revisión hecha por el Grupo DIPART (*vitamin D Individual Patient Analysis of Randomized Trials*) incluyó 7 estudios aleatorizados y controlados hechos en los EUA y Europa, comprendiendo 68.517 participantes de 70 años de edad promedio (15% eran varones); la conclusión de los autores es que la vitamina D sola en dosis de 400-800 UI no es efectiva para prevenir fracturas, pero que el calcio y la vitamina D administrados en conjunto reducen las fracturas de cadera y todas las fracturas, incluso –probablemente– las vertebrales, independientemente de la edad, el sexo, o el antecedente de fracturas previas.<sup>99</sup> La recomendación actual es favorable a la inclusión de vitamina D en cualquier plan terapéutico anti-osteoporótico en pacientes de edad avanzada.<sup>100,101</sup>

Aun los efectos colaterales del tratamiento con vitamina D (sobre todo cuando se asocia al calcio) son pequeños e infrecuentes, debe tenerse cuidado en sujetos con antecedentes de nefrolitiasis, hipercalcemia, o calcemias en la parte alta del rango normal, los que deben ser monitoreados bioquímicamente a intervalos regulares.<sup>93</sup>

### ¿Qué vitamina debería preferirse: ergocalciferol o colecalciferol?

Durante mucho tiempo se usó casi exclusivamente el ergocalciferol (vitamina D<sub>2</sub>) como suplemento o tratamiento de estados carenciales. Más recientemente se ha introducido el colecalciferol (vitamina D<sub>3</sub>), e inevitablemente se plantea la cuestión de cuál es el isómero más efectivo y conveniente. Hace más de una década Trang y col. sugirieron que a la misma dosis (4.000 UI/día durante 2 semanas) el colecalciferol aumenta más el nivel de calcidiol sérico que el ergocalciferol (22% versus 14% en promedio).<sup>102</sup> Datos más recientes obtenidos en voluntarios sanos que recibieron dosis únicas de 50.000 UI de uno y otro isómero corroboraron este concepto.<sup>103</sup> Los autores concluyeron que D<sub>3</sub> tiene vida media más larga, y una biodisponibilidad distinta; además calculan que la potencia es por lo menos tres veces mayor que la de D<sub>2</sub>. Otros expertos han expresado que D<sub>2</sub> no debería ser considerada equiva-

lente a D<sub>3</sub> por sus diferencias en elevar los niveles de 25OHD, menor unión a su proteína fijadora plasmática, metabolismo no fisiológico, y menor vida de estante.<sup>104</sup> Sin embargo, Holick y col. encontraron que ambos compuestos son igualmente efectivos para mantener niveles aceptables de calcidiol sérico en población sana (60% de los sujetos estudiados eran deficientes al comienzo del ensayo clínico); la dosis de vitamina D utilizada fue de 1.000 UI/día; con ella, los sujetos deficientes no elevaron el calcidiol sérico por encima de 340 ng/mL.<sup>105</sup>

El aumento del calcidiol sérico parece ser inversamente proporcional al nivel basal del sujeto suplementado.<sup>106</sup>

Hay acuerdo actual sobre la amplia ventana terapéutica de la vitamina D, que permite administrar dosis relativamente altas (hasta 10.000 UI diarias) sin riesgo de hipercalcemia u otras manifestaciones de toxicidad.<sup>2,107</sup>

Los requerimientos en mujeres embarazadas parecen ser mayores, y la dosis de suplementación debe ajustarse convenientemente. Un estudio piloto hecho por Hollis demostró que un suplemento materno de 400 UI por día contribuía poco a mejorar el estado nutricional de la madre o el lactante, pero que 6.400 UI diarias aumentaban la vitamina D<sub>3</sub> circulante en la madre, y decuplicaban los niveles en la leche.<sup>108</sup>

Los esquemas terapéuticos son varios y deben ser adecuados a cada paciente: la suplementación del calciferol puede ser diaria, semanal, quincenal, mensual o trimestral, y las dosis varían de acuerdo al intervalo de administración. El esquema semanal tiende a favorecer la adherencia en personas ancianas (p. ej., 5 gotas/semana de una solución que contiene 60.000 UI/mL aporta

**Tabla 3. Beneficios del tratamiento con vitamina D en pacientes con osteoporosis.**

- Asegura la máxima absorción de calcio
- Ayuda a obtener una mejor densidad mineral ósea
- Corrige el hiperparatiroidismo secundario y la osteomalacia, evitando la pérdida ósea
- Reduce el riesgo de caídas
- Junto al calcio, disminuye el riesgo de fracturas en población de alto riesgo

un promedio diario de 2.100 UI de vitamina D, y es fácil de recordar).

La **Tabla 3** resume las razones por las que resulta conveniente la suplementación con vitamina D en pacientes osteopénicos, mientras que la **Tabla 4** esquematiza algunos planes de administración de vitamina D.

## APÉNDICE

### Vitamina D y Oncología

Se ha ido reuniendo evidencia convincente del efecto preventivo de la vitamina D en el caso de varios cánceres (mama,<sup>109,110</sup> próstata, colon),<sup>111,112</sup> y también de su influencia benéfica en la evolución de estos tumores.

Un reciente estudio epidemiológico europeo multicéntrico, analizando datos en más de medio millón de habitantes, confirmó la asociación entre niveles de vitamina D circulantes pre-diagnóstico inferiores a 20 ng/mL y el riesgo de cáncer de colon.<sup>113</sup>

La prevalencia de hipovitaminosis D en mujeres premenopáusicas con cáncer de mama que están en quimioterapia también es elevada, y no se previene con dosis bajas de vitamina D (400 UI/día).<sup>114</sup>

**Tabla 4. Algunos esquemas de administración de vitamina D.**

- En jóvenes y adultos, 1.000 UI/día mantienen el calcidiol sérico entre 30 y 40 ng/mL
- En sujetos mayores con calcidiol sérico <20 ng/mL, son necesarias dosis altas hasta normalizarlo, p. ej. 50.000-100.000 UI/semana
- En sujetos mayores con calcidiol sérico >20 ng/mL, el uso de 50.000 UI de colecalciferol 2 veces al mes mantiene concentraciones entre 30 y 40 ng/mL
- Si se utiliza vitamina D<sub>2</sub>, el intervalo de administración debería ser diario o semanal (no indicar intervalos mayores entre dosis)
- Como parte de la terapia antiosteoporótica, se puede administrar una dosis alta (600.000 UI) cada 2-3 meses. O bien indicar un plan de 10.000-15.000 UI por semana.

La osteopenia es común en mujeres postmenopáusicas con cáncer de mama y con frecuencia se atribuye a los efectos combinados de la carencia de estrógenos y la edad. Un nuevo estudio identificó alta prevalencia de hiperparatiroidismo y bajos niveles de vitamina D en sobrevivientes al cáncer de mama (37% tenían insuficiencia y 27% deficiencia) y concluyó que en ellas la osteoporosis obliga a una evaluación metabólica más profunda, que permita detectar hipovitaminosis D y otras causas de osteoporosis secundaria.<sup>115</sup>

Los mecanismos del efecto anticáncer de la vitamina D están en estudio. En células de cáncer de mama cultivadas con adipocitos, el calcitriol inhibe los niveles del ARNm de la aromatasa, y también los de prostaglandina, que estimula la aromatasa. Este efecto es tejido-específico, ya que no se altera la expresión de la aromatasa ovárica. Esto podría tener aplicación en terapéutica, ya que la combinación de calcitriol con tres tipos de inhibidores de la aromatasa tuvo efectos inhibitorios del crecimiento de células de cáncer de mama.<sup>116</sup>

En otros tipos de cáncer el calcitriol ha demostrado capacidad para inducir apoptosis, inhibir la angiogénesis y la invasión tumoral. Parte de esos efectos inhibitorios se realizan vía VDR; muchas células endoteliales vasculares expresan el receptor. Un grupo argentino liderado por Ricardo Boland y Ana Russo de Boland en la Universidad Nacional del Sur ha estudiado los efectos de la hormona D en un modelo murino de sarcoma de Kaposi, un cáncer altamente vascular causado por el herpesvirus 8 humano. Los ratones tratados con calcitriol o con un análogo (TX527) tuvieron significativamente menor carga tumoral que los testigos, y sus tumores mostraron menor proliferación celular. El análogo mostró menos efecto calcémico que el calcitriol y actuó a concentraciones 10 veces menores, por lo que se plantea su rol en terapéutica.<sup>117</sup>

Hollis opina que la dosis de vitamina D necesaria para pacientes oncológicos es de 2.000-6.000 UI/día.<sup>118</sup>

### Vitamina D y riesgo cardiovascular

En la literatura reciente han aparecido muchos artículos subrayando la posible asociación entre hipovitaminosis D y aumento del riesgo cardiovascular.

En adultos, los niveles bajos de vitamina D se han asociado con el síndrome metabólico,<sup>119</sup> insulinoresistencia,<sup>120</sup> diabetes tipo 2,<sup>121</sup> enfermedad cardiovascular, y mayor riesgo de infarto de miocardio.<sup>122</sup>

Las mujeres con poliquistosis ovárica (PQO), el trastorno ginecoendocrino más frecuente (afecta a 5-10% de mujeres en edad reproductiva), suelen presen-

tar hiperinsulinismo, atribuible a resistencia insulínica, y están predispuestas a desarrollar diabetes tipo 2. En 206 mujeres con PQO Wehr y col. encontraron una significativa asociación entre hipovitaminosis D e indicadores clínicos y bioquímicos del síndrome metabólico; además, 73% de las pacientes tenían niveles de vitamina D <30 ng/mL.<sup>123</sup>

La asociación entre hipovitaminosis D también ha sido estudiada en niños y adolescentes (edad 1-21 años) participantes en la encuesta de salud *NHANES III*, concluyéndose que 9% de ellos tenían deficiencia de vitamina D (<15 ng/mL), mientras 61% tenían insuficiencia (<15-29 ng/mL); por cuestiones metodológicas se piensa que estas tasas de prevalencia en realidad podrían ser mayores. Los afectados tendían a ser mayores (edad promedio 15 años), de origen mexicano o negro, obesos, sedentarios (>4 horas diarias frente al televisor o la computadora) y con escaso consumo de leche (<1 porción semanal). Por otro lado, esos chicos presentaban factores de riesgo cardiovascular, como mayor tensión arterial sistólica y menor nivel de colesterol de alta densidad (HDL) que los chicos con suficiente vitamina D.<sup>124</sup>

Veamos algunos posibles mecanismos que expliquen estas asociaciones. La vitamina D tendría un rol directo en la función endotelial, ya que tanto las células endoteliales como las del músculo liso expresan 1-alfa hidroxilasa, de modo que el calcitriol localmente sintetizado podría tener funciones autocrinas y paracrinas.<sup>125</sup> El calcitriol podría modular el sistema renina-angiotensina, ya que es un regulador negativo de la renina y de la tensión arterial.<sup>126</sup>

Por otra parte, el calcitriol afectaría el metabolismo lipídico manteniendo bajos niveles de apolipoproteína A-1,<sup>127</sup> o afectando indirectamente el recambio del colesterol HDL, o a través de mecanismos inmunológicos protectores de la vasculatura.

La asociación entre enfermedad cardiovascular y osteopenia podría estar mediada a través de una interacción entre vitamina D y hormonas sexuales, particularmente los estrógenos, según un estudio reciente en hombres.<sup>128</sup>

### Vitamina D y sistema inmune

En niños con raquitismo nutricional las infecciones son más frecuentes, sobre todo la neumonía, que es causa frecuente de hospitalización. En chicos turcos raquícticos los niveles séricos de CD20 y CD56 eran más bajos que en testigos sanos, y los de CD4 más altos. Los autores del estudio concluyen que la deficiencia de vita-

mina D lleva a depleción de células B y de *natural killers*, predisponiendo a las infecciones.<sup>129</sup>

El calcidiol sería la prohormona necesaria para la síntesis de calcitriol en los monocitos, el que actuaría de modo autocrino y paracrino para la generación de defensas, proteínas claves en las defensas antimicrobianas, como se ha documentado recientemente en numerosas enfermedades infecciosas, particularmente la tuberculosis.<sup>130</sup>

Tanto el sistema inmune innato como el adaptativo son afectados por el calcitriol y el VDR, y las células inmunes involucradas no sólo expresan el VDR sino

también la 1-alfa hidroxilasa. Éstos (el receptor y la enzima) pueden ser constitutivos o resultar inducidos por ligandos que activan las respuestas inmunes celulares, iniciando rulos retroalimentados que contribuyen a regular el proceso inmunológico. En general, el calcitriol inhibe la mayoría de los elementos del sistema inmune adaptativo, mientras que estimula la mayoría de los elementos del sistema innato. Por lo tanto, el calcitriol puede resultar un protector contra varias enfermedades autoinmunes.<sup>131,132</sup>

(Recibido: mayo de 2010. Aceptado: premio de 2010)

## REFERENCIAS

1. Sánchez A, Puche R, Zeni S, y col. Papel del calcio y la vitamina D en la salud ósea. *Rev Esp Enf Metab Óseas* 11: 201-17, 2002 (Parte I); 12: 14-29, 2003 (Parte II).
2. Binkley N, Krueger D, Lensmeyer G. 25-hydroxyvitamin D measurement, 2009: A review for clinicians. *J Clin Densitom* 12: 417-27, 2009.
3. Pike JW, Meyer MC, Martowicz ML. New techniques in transcription research extend our understanding of the molecular actions of the vitamin D hormone. *IBMS BoneKEy* 6: 169-80, 2009.
4. Suda T, Shinki T, Takahashi N. The role of vitamin D in bone and intestinal cell differentiation. *Annu Rev Nutr* 10: 195-211, 1990.
5. Norman AW. Intestinal calcium absorption: a vitamin D-hormone-mediated adaptative response. *Am J Clin Nutr* 51: 190-300, 1990.
6. de Boland AR, Norman AW. Influx of extracellular calcium mediates 1,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub>-dependent transcaltachia (the rapid stimulation of duodenal Ca<sup>2+</sup> transport). *Endocrinology* 127: 2475-80, 1990.
7. Nemere I, Norman AW. Transcaltachia, vesicular transport and microtubule-associated calcibin-D28K: emerging views of 1,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub>-mediated intestinal calcium absorption. *Miner Electrolyte Metab* 16: 109-14, 1990.
8. Zhou LX, Nemere I, Norman AW. 1,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> analog structure-function assessment of the rapid stimulation of intestinal calcium absorption (transcaltachia). *J Bone Miner Res* 7: 457-63, 1992.
9. Dambacher MA, Schacht E. Osteoporosis y los metabolitos activos de la vitamina D. *Litera Rheumatologica* 18. EULAR; Zurich, 1997.
10. Findlay D, Kogawa M, Anderson P, Morris H, Atkins G. The metabolism of 25(OH)-vitamin D<sub>3</sub> by osteoclasts and their precursors regulates the differentiation and function of osteoclasts. Comunicación a la Reunión Anual de la *American Society for Bone and Mineral Research*; Denver, 2009.
11. Masuyama R, Stockmans I, Torrekens S, y col. Vitamin D receptor in chondrocytes promotes osteoclastogenesis and regulates FGF23 production in osteoblasts. *J Clin Invest* 116: 3150-9, 2006.
12. Anderson P, Lam N, Sawyer R, y col. Bone loss due to vitamin D-deficiency is a result of reduced osteoblastic vitamin D activity. Comunicación a la Reunión Anual de la *American Society for Bone and Mineral Research*; Denver, 2009.
13. Anderson PH, Sawyer RK, Moore AJ, May BK, O'Loughlin PD, Morris HA. Vitamin D depletion induces RANKL-mediated osteoclastogenesis and bone loss in a rodent model. *J Bone Miner Res* 23: 1789-97, 2008.
14. Bordier P, Rasmussen H, Marie P, Miravet L, Gueris J, Ryckwaert A. Vitamin D metabolites and bone mineralization in man. *J Clin Endocrinol Metab* 46: 284-94, 1978.
15. AmLing M, Priemel M, Holzmann T, y col. Rescue of the skeletal phenotype of vitamin D receptor-

- ablated mice in the setting of normal mineral ion homeostasis: formal histomorphometric and biomechanical analyses. *Endocrinology* 140: 4982-7, 1999.
16. Marks HD, Fleet JC, Peleg S. Transgenic expression of the human Vitamin D receptor (hVDR) in the duodenum of VDR-null mice attenuates the age-dependent decline in calcium absorption. *J Steroid Biochem Mol Biol* 103: 513-6, 2007.
  17. Fu L, Tang T, Miao Y, Hao Y, Dai K. Effect of 1,25-dihydroxy vitamin D3 on fracture healing and bone remodeling in ovariectomized rat femora. *Bone* 44: 893-8, 2009.
  18. Kovacs C, Kronenberg HM. Maternal-fetal calcium and bone metabolism during pregnancy, puerperium and lactation. *Endocrine Rev* 18: 832-72, 1997.
  19. Sowers M. Pregnancy and lactation as risk factors for subsequent bone loss and osteoporosis. *J Bone Miner Res* 11: 1052-9, 1996.
  20. Oliveri M, Mautalen C, Alonso A, y col. Estado nutricional de vitamina D en madres y neonatos de Ushuaia y Buenos Aires. *Medicina (B Aires)* 53: 315-20, 1993.
  21. Hollis BW. Vitamin D requirement during pregnancy and lactation. *J Bone Miner Res* 22(Suppl 2): V39-44, 2007.
  22. Bodnar LM, Catov JM, Simhan HN, Holick MF, Powers RW, Roberts JM. Maternal vitamin D deficiency increases the risk of preeclampsia. *J Clin Endocrinol Metab* 92: 3517-22, 2007.
  23. Catov JM, Nohr EA, Bodnar LM, Knudson VK, Olsen SF, Olsen J. Association of periconceptional multivitamin use with reduced risk of preeclampsia among normal-weight women in the Danish National Birth Cohort. *Am J Epidemiol* 169: 1304-11, 2009.
  24. Prentice A. Calcium in pregnancy and lactation. *Annu Rev Nutr* 20: 249-72, 2000.
  25. Prentice A, Yan L, Jarjou L, y col. Vitamin D status does not influence the breast-milk calcium concentration of lactating mothers accustomed to a low calcium intake. *Acta Paediatr* 86: 1006-8, 1997.
  26. Javaid MK y col. Maternal vitamin D status during pregnancy and childhood bone mass at age 9 years: a longitudinal study. *Lancet* 367: 36-43, 2006.
  27. Nwosu BU y col. Multifetal pregnancy may increase the risk for severe maternal and neonatal vitamin D deficiency. Case report. *Endocrinologist* 18: 172-5, 2008.
  28. Cranney A y col. Effectiveness and safety of vitamin D in relation to bone health. *Evidence Report/Technology Assessment No. 158* (Prepared by the University of Ottawa Evidence-based Practice Center (UO-EPC) under Contract No. 290-02-0021. AHRQ Publication No. 07-E013. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality, August 2007.
  29. Kovacs C. Calcium and bone metabolism in pregnancy and lactation. *J Clin Endocrinol Metab* 86: 2344-8, 2001.
  30. Dawson-Hughes B, Harris SS, Finneran S. Calcium absorption on high and low calcium intakes in relation to vitamin D receptor genotype. *J Clin Endocrinol Metab* 80: 3657-61, 1995.
  31. Wolf R, Cauley J, Baker C, y col. Factors associated with calcium absorption efficiency in pre- and perimenopausal women. *Am J Clin Nutr* 72: 466-71, 2000.
  32. Riggs BL, Melton JL. Evidence of two distinct syndromes of involutive osteoporosis. *Am J Med* 75: 899-90, 1983.
  33. Nordin BE, Need AG, Morris HA, Horowitz M, Robertson WG. Evidence for a renal calcium leak in postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 72: 401-7, 1991.
  34. Francis RM, Peacock M, Taylor GA, Storer JH, Nordin BE. Calcium malabsorption in elderly women with vertebral fractures: evidence for resistance to the action of vitamin D metabolites on the bowel. *Clin Sci (Lond)* 66: 103-7, 1984.
  35. Bouillon R, Carmeliet G, Boonen S. Ageing and calcium metabolism. *Baillières' Clinical Endocrinol Metab* 11: 341-65, 1997.
  36. Recker RR. Calcium absorption and achlorhydria. *N Engl J Med* 313: 70-3, 1985.
  37. Russell RM. Changes in gastrointestinal function attributed to aging. *Am J Clin Nutr* 55: 1203-7S, 1992.
  38. Halloran B, Portale A. Vitamin D metabolism: the effect of aging. En: *Vitamin D* (Feldman D, Glorieux F, Pike JW, eds). Academic Press; San Diego, 1997. Pp 541-56.
  39. Holick MF, Matsuoka LY, Wortsman J. Age, vitamin D and solar ultraviolet radiation. *Lancet* 4: 1104-5, 1989.
  40. Holick M. Vitamin D: Photobiology, metabolism, mechanism of action, and clinical applications. En: *Primer on the metabolic bone diseases and disorders of mineral metabolism*, 4th edition. (Favus M, ed.).

- Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 1999. Pp 92-8.
41. Harris SS, Dawson-Hughes B, Perrone GA. Plasma 25-hydroxyvitamin D responses of younger and older men to three weeks of supplementation with 1800 IU/day of vitamin D. *J Am Coll Nutr* 18: 470-4, 1999.
  42. Kinyamu HK, Gallagher C, Petranik KM, Ryschon KL. Effect of parathyroid hormone (hPTH1-34) infusion on serum 1,25-dihydroxyvitamin D and parathyroid hormone in normal women. *J Bone Miner Res* 11: 1400-5, 1996.
  43. Freaney R, Mac Brinn, MacKenna M. Secondary hyperparathyroidism in elderly people: combined effect of renal insufficiency and vitamin D deficiency. *Am J Clin Nutr* 54: 187-91, 1993.
  44. Parfitt MA, Gallagher JC, Heaney RP, y col. Vitamin D and bone health in the elderly. *Am J Clin Nutr* 36: 1014-31, 1982.
  45. Chapuy MC, Meunier P. Vitamin D insufficiency in adults and elderly. En: *Vitamin D* (Feldman D, Glorieux F, Pike JW, eds.). New York: Academic Press; 1997. Pp 679-93.
  46. Dawson-Hughes B, Harris S, Dallal GE. Plasma calcidiol, season, and serum parathyroid hormone concentrations in healthy elderly men and women. *Am J Clin Nutr* 65: 67-71, 1997.
  47. Chapuy MC; Arlot ME, Duboeuf F, et al. Vitamin D<sub>3</sub> and calcium to prevent hip fractures in elderly women. *N Engl J Med* 327: 1637-42, 1992.
  48. Gómez Alonso C, Naves Díaz M, Fernández Martín JL, y col. Vitamin D levels and prevalence of secondary hyperparathyroidism in a Spanish population-based sample aged 54 to 89 (Abstract). *J Bone Miner Res* 16(Suppl 1): S156, 2001.
  49. MacKenna M, Freaney R. Secondary hyperparathyroidism in the elderly: means to defining hypovitaminosis D. *Osteoporos Int* 8(Suppl): S3-S6, 1998.
  50. Chapuy MC, Shott AM, Garnero P, y col. Healthy elderly French women living at home have secondary hyperparathyroidism and high bone turnover in winter. *J Clin Endocrinol Metab* 81: 1129-33, 1996.
  51. Thomas M, Lloyd-Jones D, Thadhadani R, y col. Hypovitaminosis D in medical inpatients. *N Engl J Med* 338: 777-83, 1998.
  52. Rizzoli R, Eisman JA, Norquist J, y col. Risk factors for vitamin D inadequacy among women with osteoporosis: an international epidemiological study. *Int J Clin Pract* 60: 1013-9, 2006. *Erratum en: Int J Clin Pract* 61: 534, 2007.
  53. Kuchuk NO, Pluijm SMF, van Schoor NM, y col. Relationships of serum 25-hydroxyvitamin D to bone mineral density and serum parathyroid hormone and markers of bone turnover in older persons. *J Clin Endocrinol Metab* 94: 1244-50, 2009.
  54. Bischoff-Ferrari HA, Kiel DP, Dawson-Hughes B, y col. Dietary calcium and serum 25-hydroxyvitamin D status in relation to BMD among U.S. adults. *J Bone Miner Res* 24: 935-42, 2009.
  55. Sánchez A, Plantalech L. Osteoporosis senil (revisión). *Endocrinología (Barc)* 44: 141-51, 1997.
  56. Plantalech L, Knoblovits P, Cambiasso E, et al. Hipovitaminosis D en ancianos institucionalizados de Buenos Aires. *Medicina (Buenos Aires)* 57: 29-35, 1997.
  57. Fradinger EE, Zanchetta JR. Vitamin D and bone mineral density in ambulatory women living in Buenos Aires, Argentina. *Osteoporos Int* 12: 24-7, 2001.
  58. Hordon LD, Peacock M. Osteomalacia and osteoporosis in femoral neck fracture. *Bone Mineral* 11: 247-50, 1990.
  59. Bowden SA, Robinson RE, Carr R, Mahan JD. Prevalence of vitamin D deficiency and insufficiency in children with osteopenia or osteoporosis referred to a pediatric metabolic bone clinic. *Pediatrics* 121: e1585-90, 2008.
  60. Kremer R, Campbell PP, Reinhardt T, Gilsanz V. Vitamin D status and its relationship to body fat, final height, and peak bone mass in young women. *J Clin Endocrinol Metab* 94: 67-73, 2009.
  61. El-Hajj Fuleihan G, Nabulsi M, Tamim H, y col. Effect of vitamin D replacement on musculoskeletal parameters in school children: a randomized controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab* 91: 405-12, 2006.
  62. Välimäki VV, Alftan H, Lehmuskallio E, y col. Vitamin D status as a determinant of peak bone mass in young Finnish men. *J Clin Endocrinol Metab* 89: 76-80, 2004.
  63. Lidor C, Sagiv P, Amdur B, Gepstein R, Otremski I, Hallel T, Edelstein S. Decrease in bone levels of 1,25-dihydroxyvitamin D in women with subcapital fracture of the femur. *Calcif Tissue Int* 52: 146-8, 1993.
  64. Need AG, Horowitz M, Morris HA, Moore R, Nordin C. Seasonal change in osteoid thickness and

- mineralization lag time in ambulant patients. *J Bone Miner Res* 22: 757-61, 2007.
65. Rizzoli R, Eisman JA, Norquist J, y col. Risk factors for vitamin D inadequacy among women with osteoporosis: an international epidemiological study. *Int J Clin Pract* 60: 1013-9, 2006. *Erratum en: Int J Clin Pract* 61: 534, 2007.
  66. Mithal A, Wahl DA, Bonjour JP, y col.; IOF Committee of Scientific Advisors (CSA) Nutrition Working Group. Global vitamin D status and determinants of hypovitaminosis D. *Osteoporos Int* 20: 1807-20, 2009.
  67. Holick MF, Siris ES, Binkley N, y col. Prevalence of vitamin D inadequacy among postmenopausal North American women receiving osteoporosis therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 90: 3215-24, 2005.
  68. Gaugris S, Heaney RP, Boonen S, Kurth H, Bentkover JD, Sen SS. Vitamin D inadequacy among post-menopausal women: a systematic review. *QJM* 98: 667-76, 2005.
  69. Orwoll E, Nielson CM, Marshall LM, y col.; Osteoporotic Fractures in Men (MrOS) Study Group. Vitamin D deficiency in older men. *J Clin Endocrinol Metab* 94: 1214-22, 2009.
  70. Bauer DC, Garnero P, Harrison SL, y col.; Osteoporotic Fractures in Men (MrOS) Research Group. Biochemical markers of bone turnover, hip bone loss, and fracture in older men: the MrOS study. *J Bone Miner Res* 24: 2032-8, 2009.
  71. Ensrud KE, Taylor BC, Paudel ML, y col.; for the Osteoporotic Fractures in Men (MrOS) Study Group. Serum 25-hydroxyvitamin D levels and rate of hip bone loss in older men. *J Clin Endocrinol Metab* 94: 2773-80, 2009.
  72. Cauley JA, Parimi N, Ensrud KE, y col.; for the Osteoporotic Fractures in Men (MrOS) Research Group. Serum 25 hydroxyvitamin D and the risk of hip and non-spine fractures in older men. *J Bone Miner Res* 2009 (en prensa).
  73. Simonelli C, Weiss TW, Morancey J, Swanson L, Chen YT. Prevalence of vitamin D inadequacy in a minimal trauma fracture population. *Curr Med Res Opin* 21: 1069-74, 2005.
  74. Holick MF. MrOs is D-ficient. (Editorial). *J Clin Endocrinol Metab* 94: 1092-3, 2009.
  75. MacKenna MJ: Differences in vitamin D status between countries in young adults and the elderly. *Am J Med* 93: 69-77, 1992.
  76. Harris SS, Soteriades E, Dawson-Hughes B. Framingham Heart Study. Boston Low Income Elderly Osteoporosis Study. *J Clin Endocrinol Metab* 86: 3801-4, 2001.
  77. Plantalech L. Mapa de hipovitaminosis D en Argentina. *Actual Osteol* 1: 11-5, 2005.
  78. Plantalech L, Oliveri B, Bagur A, y col. Factores determinantes de hipovitaminosis D en la ciudad de Buenos Aires. Comité de Investigaciones de la Asociación Argentina de Osteología y Metabolismo Mineral (AAOMM). Comunicación a la 18a Reunión Científica Anual de la AAOMM. Buenos Aires, 2001.
  79. Oliveri B, Plantalech L, Bagur A, y co. High prevalence of vitamin D insufficiency in healthy elderly people living at home in Argentina. *Eur J Clin Nutr* 58: 337-42, 2004.
  80. Mansur JL. Oravil Vitamina D3 (Monografía). TRB Pharma, Buenos Aires, 2010. Pp 3-14.
  81. Bolland MJ, Bacon CJ, Horne AM, y col. Vitamin D insufficiency and health outcomes over 5 y in older women. *Am J Clin Nutr* 91: 82-9, 2010.
  82. Looker AC, Dawson-Hughes B, Calvo MS, Gunter EW, Sahyoun NR. Serum 25-hydroxyvitamin D status of adolescents and adults in two seasonal subpopulations from NHANES III. *Bone* 30:771-7, 2002.
  83. Gordon CM, Feldman HA, Sinclair L, y col. Prevalence of vitamin D deficiency among healthy infants and toddlers. *Arch Pediatr Adolesc Med* 162: 505-12, 2008.
  84. Bischoff-Ferrari HA, Giovannucci E, Willett WC, Dietrich T, Dawson-Hughes B. Estimation of optimal serum concentrations of 25-hydroxyvitamin D for multiple health outcomes. *Am J Clin Nutr* 84: 18-28, 2006.
  85. Dawson-Hughes B, Heaney RP, Holick MF, Lips P, Meunier PJ, Vieth R. Estimates of optimal vitamin D status. *Osteoporos Int* 16: 713-6, 2005.
  86. Heaney RP, Dowell MS, Hale CA, Bendich A. Calcium absorption varies within the reference range for serum 25-hydroxyvitamin D. *J Am Coll Nutr* 22: 142-6, 2003.
  87. Dhesi JK, Jackson SHD, Bearne LM, Moniz C, Hurley MV, Swift CG, y col. Vitamin D supplementation improves neuromuscular function in older people who fall. *Age and Ageing* 33: 589-95, 2004.
  88. Bischoff-Ferrari HA, Borchers M, Gudat F, Dürmüller U, Stähelin HB, Dick W. Vitamin D receptor expression in human muscle tissue



- decreases with age. *J Bone Miner Res* 19: 265-9, 2004.
89. Schurman L, Bagur A, Claus-Hermberg H, y col. Guías Argentinas para Diagnóstico, Prevención y Tratamiento de la Osteoporosis 2007. *Actual Osteol* 3: 117-36, 2007; y *Rev Arg Osteol* 6(3):27-42, 2007 (doble publicación).
  90. Salica D, y col. Consenso Iberoamericano de Osteoporosis SIBOMM 2009. Osteoporosis: Prevención, Diagnóstico y Tratamiento. Disponible en [www.sibomm.net](http://www.sibomm.net)
  91. Adami S, Giannini S, Bianchi G, y col. Vitamin D status and response to treatment in post-menopausal osteoporosis. *Osteoporos Int* 20: 239-44, 2009.
  92. Antonucci DM, Vittinghoff E, Palermo L, Black DM, Sellmeyer DE. Vitamin D insufficiency does not affect response of bone mineral density to alendronate. *Osteoporos Int* 20: 1259-66, 2009.
  93. Guardia G, Parikh N, Eskridge T, Phillips E, Divine G, Rao DS. Prevalence of vitamin D depletion among subjects seeking advice on osteoporosis: a five-year cross-sectional study with public health implications. *Osteoporos Int* 19: 13-9, 2008.
  94. Geller JL, Adams JS. Vitamin D therapy. *Curr Osteoporos Rep* 6: 5-11, 2008.
  95. Björkman M, Sorva A, Tilvis R. Responses of parathyroid hormone to vitamin D supplementation: A systematic review of clinical trials. *Arch Gerontol Geriatr* 48: 160-6, 2009.
  96. Bischoff-Ferrari HA, Dawson-Hughes B, Willett WC, y col. Effect of vitamin D on falls: a meta-analysis. *JAMA* 291: 1999-2006, 2004.
  97. Bikle D, Adams J, Christakos S. Vitamin D: production, metabolism, mechanism of action, and clinical requirements. En: *Primer on the metabolic bone diseases and disorders of mineral metabolism*, 7th edition (Rosen CD, Compston JE, Lian JB, eds). American Society for Bone and Mineral Research; Washington, 2008. Pp 141-9.
  98. Avenell A, Gillespie WJ, Gillespie LD, O'Connell D. Vitamin D and vitamin D analogues for preventing fractures associated with involutional and post-menopausal osteoporosis (Review). *Cochrane Database Syst Rev* 2: CD000227, 2009.
  99. Abrahamsen B, Masud T, Avenell A, y col; DIPART (Vitamin D Individual Patient Analysis of Randomized Trials) Group. Patient level pooled analysis of 68,500 patients from seven major vitamin D fracture trials in US and Europe. *Brit Med J* 340: b5463, 2010 (en prensa) DOI: 10.1136/bmj.b5463.
  100. Rizzoli R, Bruyère O, Cannata-Andía JB, y col. Management of osteoporosis in the elderly. *Curr Med Res Opin* 25: 2373-87, 2009.
  101. Dawson-Hughes B. Calcium and vitamin D. En: *Primer on the metabolic bone diseases and disorders of mineral metabolism*, 7th edition (Rosen CD, Compston JE, Lian JB, eds). American Society for Bone and Mineral Research; Washington, 2008. Pp 231-3.
  102. Trang HM, Cole DE, Rubin LA, Pierratos A, Siu S, Vieth R. Evidence that vitamin D3 increases serum 25-hydroxyvitamin D more efficiently than does vitamin D2. *Am J Clin Nutr* 68: 854-8, 1998.
  103. Armas LA, Hollis BW, Heaney RP. Vitamin D2 is much less effective than vitamin D3 in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 89: 5387-91, 2004.
  104. Houghton LA, Vieth R. The case against ergocalciferol (vitamin D2) as a vitamin supplement. *Am J Clin Nutr* 84: 694-7, 2006.
  105. Holick MF, Biancuzzo RM, Chen TC, y col. Vitamin D2 is as effective as vitamin D3 in maintaining circulating concentrations of 25-hydroxyvitamin D. *J Clin Endocrinol Metab* 93: 677-81, 2008.
  106. Heaney RP, Davies KM, Chen TC, Holick MF, Barger-Lux MJ. Human serum 25-hydroxycholecalciferol response to extended oral dosing with cholecalciferol. *Am J Clin Nutr* 77: 204-10, 2003. *Erratum* en: *Am J Clin Nutr* 78: 1047, 2003.
  107. Hathcock JN, Shao A, Vieth R, Heaney R. Risk assessment for vitamin D. *Am J Clin Nutr* 85: 6-18, 2007.
  108. Hollis BW. Vitamin D requirement during pregnancy and lactation. *J Bone Miner Res* 22(Suppl 2): V39-44, 2007.
  109. Chlebowski RT, Johnson KC, Kooperberg C, y col. Calcium plus vitamin D supplementation and risk of breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 100: 1581-91, 2008.
  110. Abbas S, Linseisen J, Slinger T, y col. Serum 25-hydroxyvitamin D and risk of postmenopausal breast cancer—Results of a large case-control study. *Carcinogenesis* 29: 93-9, 2008.
  111. Giovannucci E, Liu Y, Rimm EB, y col. Prospective study of predictors of vitamin D

- status and cancer incidence and mortality in men. *J Natl Cancer Inst* 98: 451-9, 2006.
112. Lappe JM, Travers-Gustafson D, Davies KM, Recker RR, Heaney RP. Vitamin D and calcium supplementation reduces cancer risk: results of a randomized trial. *Am J Clin Nutr* 85: 1586-91, 2007.
  113. Jenab M, Bas Bueno-de-Mesquita H, Ferrari P, y col. Association between pre-diagnostic circulating vitamin D concentration and risk of colorectal cancer in European populations: a nested case-control study. *Brit Med J* 2010 (en prensa).
  114. Crew KD, Shane E, Cremers S, McMahon DJ, Irani D, Hershman DL. High prevalence of vitamin D deficiency despite supplementation in premenopausal women with breast cancer undergoing adjuvant chemotherapy. *J Clin Oncol* 27: 2151-6, 2009.
  115. Mann GB, Kang YC, Brand C, Ebeling PR, Miller JA. Secondary causes of low bone mass in patients with breast cancer: a need for greater vigilance. *J Clin Oncol* 27: 3605-10, 2009.
  116. Krishnan AV, Swami S, Peng L, y col. Tissue-selective regulation of aromatase expression by calcitriol: implications for breast cancer therapy. *Endocrinology* 2010 (en prensa).
  117. González-Pardo V, Martín D, Gutkind S, y col. 1- $\alpha$ ,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> and its TX527 analog inhibit the growth of endothelial cells transformed by Kaposi sarcoma-associated herpes virus G protein coupled receptor in vitro and in vitro. *Endocrinology* 2010 (en prensa).
  118. Hollis, BW. US recommendations fail to correct vitamin D deficiency. *Nat Rev Endocrinol* 6: 12-3, 2010.
  119. Lee DM, Rutter MK, O'Neill TW, y col. Vitamin D, parathyroid hormone and the metabolic syndrome in middle-aged and older European men. *Eur J Endocrinol* 161: 947-54, 2009.
  120. Chiu KC, Chu A, Go VL, Saad MF. Hypovitaminosis D is associated with insulin resistance and beta cell dysfunction. *Am J Clin Nutr* 79: 820-5, 2004.
  121. Isaia G, Giorgino R, Adami S. High prevalence of hypovitaminosis D in female type 2 diabetic population (Abstract). *Diabetes Care* 24: 1496, 2001.
  122. Pilz S, März W, Wellnitz B, y col. Association of vitamin D deficiency with heart failure and sudden cardiac death in a large cross-sectional study of patients referred for coronary angiography. *J Clin Endocrinol Metab* 93: 3927-35, 2008.
  123. Wehr E, Pilz S, Schweighofer N, y col. Association of hypovitaminosis D with metabolic disturbances in polycystic ovary syndrome. *Eur J Endocrinol* 161: 575-82, 2009.
  124. Kumar J, Muntner P, Kaskel F J, Hailpern SM, Melamed ML. Prevalence and associations of 25-hydroxyvitamin D deficiency in US children: NHANES 2001-2004. *Pediatrics* 124: 362-70, 2009.
  125. DiMeglio LA. Vitamin D and cardiovascular disease risk in children. *Nat Rev Endocrinol* 6: 12-3, 2010.
  126. Li YC, Qiao G, Uskokovic M, Xiang W, Zheng W, Kong J. Vitamin D: a negative endocrine regulator of the renin-angiotensin system and blood pressure. *J Steroid Biochem Mol Biol* 89-90(1-5): 387-92, 2004.
  127. Wehmeier K, Beers A, Haas MJ, y col. Inhibition of apolipoprotein AI gene expression by 1, 25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub>. *Biochim Biophys Acta* 1737: 16-26, 2005.
  128. Michos E, Reis J, Shields M, Platz E, Rohrmann S, Rifai N. The association of cardiovascular disease and osteopenia may be mediated through a vitamin D-sex steroid hormone interaction, results from the Third National Health and Nutrition Examination Survey, NHANES-III. Comunicación al Congreso de la *American Heart Association*; Orlando, 2009.
  129. Dogan M, Erol M, Cesur Y, Yuca SA, Doan Z. The effect of 25-hydroxyvitamin D<sub>3</sub> on the immune system. *J Pediatr Endocrinol Metab* 22: 929-35, 2009.
  130. Adams JS, Liu PT, Chun R, Modlin RL, Hewison M. Vitamin D in defense of the human immune response. *Ann N Y Acad Sci* 1117: 94-105, 2007.
  131. Bikle DD. Vitamin D and immune function: understanding common pathways. *Curr Osteoporos Rep* 7: 58-63, 2009.
  132. Adams JS, Hewison M. Update in Vitamin D. *J Clin Endocrinol Metab* 95: 471-8, 2010.