

Jódar Gimeno E

Coordinador

Servicio de Endocrinología y Nutrición - Hospital Quirón y Hospital Universitario 12 de Octubre - Universidad Complutense - Madrid

González Macías J¹, Aguado Acín P², Quesada Gómez JM³, Cáceres E⁴, Nocea G⁵

Panel de expertos

1 Departamento de Medicina Interna - Hospital Universitario Marqués de Valdecilla - Universidad de Cantabria - Santander

2 Servicio de Reumatología - Hospital Universitario La Paz - Madrid

3 Unidad de I+D+i Sanyres - Centro CEDOS - Unidad de Metabolismo Mineral - Servicio de Endocrinología y Nutrición - Hospital Universitario Reina Sofía - Córdoba - Red temática de investigación cooperativa en envejecimiento y fragilidad (RETICEF)

4 Servicio de Cirugía Ortopédica y Traumatología - IMAS Hospitales Universitario del Mar y de la Esperança - Universitat Autònoma de Barcelona

5 Gerente Ejecutivo Outcomes Research - Merck Sharp & Dhome de España - Madrid

Perspectivas actuales del papel de la vitamina D y del calcio en el cuidado del paciente con osteoporosis: Discusión de un panel de expertos

Correspondencia: Esteban Jódar Gimeno - Servicio de Endocrinología y Nutrición - Hospital Quirón - Diego de Velázquez 1, E - 28223 Somosaguas - Pozuelo de Alarcón - Madrid
Correo electrónico: esteban.jodar@gmail.com

Resumen

Introducción: Un mejor conocimiento de la amplia variedad de las acciones de la vitamina D es un paso esencial para mejorar la calidad del tratamiento de la osteoporosis. Esta revisión de la evidencia actual del binomio "vitamina D-osteoporosis" es el resultado de una reunión de un día de un panel de expertos que tuvo lugar en Madrid en 2008. El panel estaba formado por expertos en osteoporosis y metabolismo óseo pertenecientes a diferentes especialidades clínicas y procedentes de diversos puntos del estado español.

Método: Se efectuó una búsqueda bibliográfica en la base de datos MEDLINE de ensayos clínicos, ensayos clínicos aleatorizados, revisiones sistemáticas y metaanálisis de artículos publicados entre 2007 y 2008, utilizando los términos de osteoporosis, vitamina D y calcio. Los artículos resultantes constituyeron el material utilizado para las discusiones en pequeños grupos durante el día de la reunión.

Resultados: Alendronato y risedronato por vía oral son los aminobisfosfonatos de elección por su eficacia demostrada en las fracturas vertebrales, no vertebrales y de cuello de fémur. La dosis adecuada de vitamina podría definirse como 800 UI/día en adultos sanos y como 1.000 UI/día en pacientes con osteoporosis y la ingestión adecuada de calcio de 1.000-1.200 mg/día. Las dosis necesarias para un correcto funcionamiento de las acciones extraesqueléticas de la vitamina D pueden ser superiores. La suplementación de calcio puede lograrse a través de la dieta, pero en presencia de suplementación de vitamina D se hace necesario administrar suplementos medicamentosos de calcio.

Conclusiones: La optimización del aporte nutricional de vitamina D y calcio es el primer paso en el cuidado del paciente osteoporótico. La suplementación con vitamina D no excluye la actuación sobre otros factores que pueden influir sobre el riesgo de caídas.

Palabras clave: *Vitamina D, Calcidiol, Calcitriol, Calcio, Osteoporosis, Receptor de la vitamina D, Riesgo de fracturas, Aminobisfosfonatos, Alendronato, Risedronato, Debilidad muscular.*

Current perspectives on the role of vitamin D and calcium in the patient care for osteoporosis: An expert panel discussion

Summary

Background: A better knowledge of the wide variety of actions of vitamin D is an essential step to improve the quality of osteoporosis care. This review of the current evidence of the binomium 'vitamin D-osteoporosis' is the result of a one-day expert panel meeting held in Madrid in 2008. The panel consisted of experts in osteoporosis and mineral bone metabolism pertaining to a range of clinical disciplines and drawn from throughout Spain.

Method: A literature search was performed on the MEDLINE database for clinical trials, randomized clinical trials, systematic reviews and meta-analyses for articles published between 2007 and 2008, using the terms osteoporosis, vitamin and calcium. The resulting articles were the material used for small-group discussions at the meeting.

Findings: Oral alendronate and risedronate are the aminobisphosphonates of choice because of their proven efficacy in vertebral, nonvertebral and hip fractures. The adequate dose of vitamin D could be defined as 800 IU/day for healthy adults and as 1000 IU/day for osteoporotic patients, and the adequate amount of calcium intake is 1000-1200 mg/day. The dose required for correct functioning of extraskeletal actions of vitamin D may be higher. Calcium supplementation could be secured through the diet but drug administration is required when vitamin D supplementation is given.

Conclusions: Optimization of the nutritional supply of vitamin D and calcium is the first step in the care of the patient with osteoporosis. Vitamin D supplementation does not exclude the intervention on other factors that may influence the risk of falls.

Key words: *Vitamin D, Calcidiol, Calcitriol, Calcium, Osteoporosis, Vitamin D receptor, Risk of fracture, Aminobisphosphonates, Alendronate, Risedronate, Muscular weakness.*

Introducción

Desde antaño se conoce que la vitamina D interviene en la regulación de los niveles de calcio y fósforo en sangre y que su carencia produce raquitismo, pero recientemente se ha hecho necesario revisar el estado actual del conocimiento sobre esta vitamina, dadas las evidencias que otorgan a la acción de la vitamina D efectos extraóseos de gran relevancia y que demuestran su papel fundamental en la salud músculo-esquelética. No obstante, carecemos de datos de suficiente calidad para tener certidumbre acerca de su intervención tanto en la génesis como en el tratamiento de la osteoporosis. A la vista de este escenario y con el propósito de debatir específicamente algunos puntos de controversia, se creyó oportuno reunir a un grupo de expertos en el campo de la osteoporosis y del metabolismo mineral y que por sus diferentes especialidades (medicina interna, endocrinología, reumatología, traumatología y cirugía ortopédica, ginecología, atención primaria, rehabilitación o economía de la salud) contemplaran el papel de la vitamina D desde el amplio abanico de sus distintas competencias. En marzo de 2008, Merck Sharp & Dhome de España patrocinó, en Madrid, un simposio de una jornada como foro de discusión para que un panel de expertos identificara los desafíos actuales del binomio "vitamina D-osteoporosis" respaldados por un análisis de la

bibliografía basada en la evidencia y consensara las conclusiones finales. La síntesis de este trabajo constituye el propósito de la presente revisión.

Método

A fin de revisar los temas planteados en la reunión, se llevó cabo una búsqueda bibliográfica en la base de datos MEDLINE. Se incluyeron artículos en español y en inglés publicados de enero de 2007 a febrero de 2008. Los términos descriptores en inglés utilizados fueron "osteoporosis", "vitamin D" y "calcium" (términos principales MeSH). Otros límites para la búsqueda fueron "clinical trial", "meta-analysis", "randomized controlled trial" y "review" como tipo de artículo, así como "all adult: 19+ years" para la edad.

Expertos clave en diferentes áreas pertenecientes a diversas sociedades científicas, incluyendo la Sociedad Española de Investigación Ósea y Metabolismo Mineral (SEIOMM), Sociedad Española de Medicina Interna (SEMI), Sociedad Española de Reumatología (SER), Sociedad Española de Epidemiología y Nutrición (SEEN), Sociedad Española de Medicina Familiar y Comunitaria (SEMFYC), Sociedad Española de Médicos de Atención Primaria (SEMERGEN), Sociedad Española de Cirugía Ortopédica y Traumatología (SECOT) y la Asociación Española para el Estudio de la Menopausia (AEEM) fueron

invitados para tomar parte en un simposio, de un día de duración, con el propósito de desarrollar el presente documento de consenso. Las copias en papel de los artículos obtenidos en la búsqueda bibliográfica se distribuyeron entre los participantes antes de la reunión. El día de la reunión, los participantes se dividieron en pequeños grupos y discutieron los temas de interés, previamente asignados a cada uno de ellos, basándose en la información proporcionada. Seguidamente, los líderes de los grupos presentaron a la audiencia general las conclusiones elaboradas por cada grupo, iniciándose un turno de discusión abierta. Las recomendaciones finales aquí descritas fueron aceptadas por consenso de todos los participantes.

La búsqueda bibliográfica fue actualizada con las publicaciones relevantes aparecidas de abril de 2008 a abril de 2009.

Discusión

Eficacia de los aminobisfosfonatos y de la vitamina D en la reducción de fracturas por osteoporosis

La osteoporosis es una enfermedad muy frecuente en las personas mayores y se asocia a un aumento del riesgo de fractura. Las fracturas por osteoporosis representan un enorme problema de salud pública en términos no solo de costes sanitarios, sino de aumento de la morbilidad y mortalidad y disminución de la calidad de vida. Asimismo, su creciente prevalencia debido en parte al envejecimiento gradual de la población, ha renovado el interés en la eficacia y seguridad de los fármacos disponibles para el tratamiento de la disminución de la densidad mineral ósea asociada a la osteoporosis¹.

Con respecto a la eficacia del tratamiento anti-resortivo, además de la guía de práctica clínica del tratamiento de la osteoporosis postmenopáusicas del grupo de trabajo de la Sociedad Española de Investigación Ósea y Metabolismo Mineral (SEIOMM)² algunas revisiones sistemáticas y metaanálisis resumen la evidencia derivada de ensayos clínicos y otros tipo de estudios.

En un ya clásico metaanálisis de ensayos clínicos randomizados y revisiones sistemáticas de Cranney y cols.³, los aminobisfosfonatos alendronato y risedronato mostraron el mayor efecto sobre la reducción de las fracturas vertebrales en comparación con la vitamina D, calcitonina, raloxifeno y etidronato. Asimismo, se demostraba un impacto positivo del tratamiento hormonal sustitutivo sobre la incidencia de fracturas vertebrales, pero la existencia de sesgos de selección en los ensayos analizados podía sobreestimar la magnitud del efecto del tratamiento. Con respecto a las fracturas no vertebrales, únicamente se obtuvo evidencia convincente para risedronato y alendronato. La magnitud de la reducción del riesgo se estimó en un 50% para alendronato tanto en fracturas vertebrales como no vertebrales y en algo más del 33% para las fracturas vertebrales y del 25% para las fracturas no vertebral en el caso de risedronato. Otro metaanálisis posterior ha confir-

mado la eficacia de alendronato en la disminución del riesgo de fracturas de cadera (45-55%) en diferentes poblaciones de mujeres postmenopáusicas⁴. Asimismo, una revisión de ensayos aleatorizados y controlados con placebo sobre la eficacia de diversos agentes antirresortivos⁵, nuevamente, alendronato mostraba una gran eficacia con una reducción del riesgo de fractura de cadera y fractura no vertebral de un 45-55%; también mostraron eficacia el tratamiento hormonal sustitutivo (25-36%) y risedronato (26-27%). Por último, otra reciente revisión sistemática⁶ también apoya la eficacia del tratamiento con alendronato, risedronato y estrógenos para prevenir las fracturas de cadera en varones y mujeres con osteoporosis o disminución de la densidad mineral ósea.

En relación con la vitamina D, en una extensión de los hallazgos del metaanálisis de Bischoff-Ferrari y cols.⁷ en el que se demostraba una disminución del riesgo de fracturas de fémur en sujetos mayores de 60 años con una dosis diaria de vitamina D de 700-800 UI, Boonen y cols.⁸ pusieron de manifiesto que el tratamiento con vitamina D por vía oral solamente era eficaz para reducir el riesgo de fracturas de cadera (y de cualquier fractura no vertebral) cuando se asociaba a un suplemento diario de 1.000-1.200 mg de calcio elemental. Para aumentar un poco más la incertidumbre de los efectos de calcio, también han aparecido metaanálisis sugiriendo incluso un aumento del riesgo de fractura de cadera al utilizar suplementos de calcio⁹ y aumento del riesgo de eventos cardiovasculares¹⁰ o, más recientemente, metaanálisis y ensayos controlados que muestran efectos beneficiosos independientes de la vitamina D^{9,11}.

En síntesis, los ensayos clínicos de estudios publicados en la literatura y el análisis conjunto de los mismos en forma de revisiones sistemáticas y metaanálisis proporcionan resultados concluyentes sobre la eficacia de los aminobisfosfonatos alendronato y risedronato en la reducción de fracturas vertebrales, no vertebrales y de cadera por osteoporosis. Con respecto a la seguridad del tratamiento a largo plazo, los mejores datos disponibles corresponden a alendronato. La extensión del ensayo FIT (*Fracture Intervention Trial*) a 10 años (*FIT Long-term Extension*, FLEX)¹² ha demostrado que la continuación del tratamiento con alendronato en mujeres postmenopáusicas (tanto 5 como 10 mg/día) durante 10 años no aumenta el riesgo de fractura, manteniendo la masa ósea y reduciendo el remodelado óseo en comparación con la suspensión del tratamiento a los 5 años. Los datos del estudio FLEX han llevado a recomendar proseguir la administración de alendronato durante más de 5 años en mujeres con riesgo elevado de fractura osteoporótica.

Existe consenso acerca de la indicación del tratamiento con aminobisfosfonatos, incluyendo edad avanzada (más de 65 años) en presencia de riesgo significativo de fractura. En cuanto a los suplementos de calcio y vitamina D, las pruebas disponibles no permiten pronunciarse con certidumbre sobre sus efectos en la reducción del ries-

go de fractura osteoporótica. Por otra parte, desde 2008, se dispone en Internet de una nueva herramienta (índice FRAX) para evaluar el riesgo absoluto de fractura osteoporótica desarrollado por expertos de la Organización Mundial de la Salud (OMS)¹³. La herramienta FRAX que está disponible en http://www.shef.ac.uk/FRAX/index_SP.htm utiliza modelos individuales que combinan e integran factores clínicos de riesgo con la densidad mineral ósea del cuello femoral –si es conocida–, valorando los siguientes factores: edad, sexo, índice de masa corporal, fractura previa, fractura de cadera en los padres, fumador activo, tratamiento con corticoides, artritis reumatoide, osteoporosis secundaria, consumo diario elevado de alcohol y densidad mineral ósea en el cuello femoral. Los algoritmos de FRAX estiman la probabilidad de fractura de cadera y de las fracturas osteoporóticas más importantes (fractura clínica vertebral, húmero proximal, antebrazo y cadera) a 10 años. Esta herramienta tendrá probablemente una significativa repercusión sobre la valoración del paciente osteoporótico y la indicación y selección de tratamientos.

En relación a la influencia del déficit de vitamina D como factor de riesgo de las fracturas osteoporóticas, en un estudio de 2.546 mujeres postmenopáusicas con osteoporosis que habían sido incluidas en los grupo placebo de tres ensayos prospectivos controlados de risedronato¹⁴⁻¹⁶, seis factores de riesgo presentes en situación basal mostraron una asociación significativa con el riesgo de fractura no vertebral en el análisis de regresión logística, entre ellos, la concentración sérica de 25-hidroxi-vitamina D que mostró un elevado impacto, similar al de la edad muy avanzada (más de 80 años)¹⁷. En el estudio LASA (*Longitudinal Aging Study Amsterdam*)¹⁸, llevado a cabo en una cohorte representativa de 1.311 varones y mujeres holandeses en los que se determinó el valor de la vitamina D y la presencia de fracturas durante 6 años de seguimiento, los niveles ≤ 12 ng/mL se asociaron a un incremento del riesgo de fractura en el grupo de edad de 65-75 años, pero no en el grupo de 75-89 años. Para otros puntos de corte (< 10 ng/mL, 10-19,9 ng/mL, 20-29 ng/mL, ≥ 30 ng/mL) no se observaron asociaciones estadísticamente significativas tras el ajuste por variables confusoras.

En el grupo de 159.579 mujeres de 50-79 años de edad incluidas en el *Women's Health Initiative* (WHI) procedentes de un estudio observacional y tres ensayos clínicos de tratamiento hormonal, modificación de la dieta y tratamiento con suplementos de calcio y vitamina D, en las que se analizaron los factores de riesgo de fractura, el tratamiento con calcio/vitamina D no mostró un efecto beneficioso probablemente porque la ingestión de calcio era elevada y había muy pocas mujeres con ingestiones < 400 mg¹⁹. Sin embargo, un metaanálisis de cinco ensayos clínicos de fractura de fémur (n= 9.294) y siete ensayos clínicos de fracturas no vertebrales (n= 9.820), concluía que la suplementación oral con vitamina D, a dosis de

700 a 800 UI al día, reducía el riesgo de fractura de cadera en un 26% y de cualquier fractura no vertebral en un 23% frente a calcio o placebo en sujetos ancianos institucionalizados o ambulatorios⁷. Una dosis oral de vitamina D de 400 UI diarias no parecía ser suficiente para la prevención de fracturas. Por este motivo, los autores recomendaban aumentar las dosis usuales de 400-500 UI/día de vitamina D a 700-800 UI/día.

Los datos de dos metaanálisis confirman la eficacia de la suplementación con vitamina D en la prevención del riesgo de fracturas únicamente en combinación con la administración del calcio. En el metaanálisis de Boonen *et al.*⁸ en el que se analizaron las cohortes del estudio RECORD (*Randomized Evaluation of Calcium OR vitamin D*)²⁰ y del *Women's Health Initiative*²¹ de calcio y vitamina D, la combinación de vitamina D y calcio proporcionaba una reducción del riesgo de fractura de cadera del 18% en comparación con placebo o ningún tratamiento y del 25% en comparación con la administración sola de vitamina D. Para optimizar la eficacia clínica de este tratamiento, los autores recomiendan dosis de vitamina D de 700-800 UI/día y de 1.000-1.200 mg diarios de calcio elemental total. En el metaanálisis de Tang *et al.*¹¹ en el que se identificaron 29 ensayos clínicos randomizados con un total de 63.897 sujetos de 50 o más años de edad, el tratamiento con calcio o con la combinación de calcio y vitamina se asoció a una reducción del riesgo de todos los tipos de fractura del 12%, siendo significativamente superior (24%) en los ensayos en los que la adherencia al tratamiento era alta. El efecto del tratamiento fue mejor frente a dosis de calcio diarias ≥ 1.200 mg y de vitamina D ≥ 800 UI/día en comparación con dosis inferiores de ambos compuestos. Los autores concluyen recomendando la combinación de calcio (800 mg/día) y vitamina D (800 UI/día) para el tratamiento profiláctico de la osteoporosis en personas mayores de 50 años. La conveniencia del tratamiento combinado de calcio y vitamina D también está respaldada por los resultados del metaanálisis de Bischoff-Ferrari *et al.*⁷

En un reciente metaanálisis sobre la eficacia de la suplementación oral con vitamina D para prevenir las fracturas no vertebrales y de cadera en sujetos de ≥ 65 años de edad, se incluyeron 12 ensayos aleatorizados y doble ciego para las fracturas no vertebrales (n= 42.279) y 8 para las fracturas de cadera (n= 40.886), comparando la administración por vía oral de vitamina D, con o sin calcio, con calcio o placebo²². Para incorporar la variable de adherencia al tratamiento, la dosis se multiplicaba por el porcentaje de adherencia para estimar la dosis media recibida en cada ensayo. El riesgo relativo (RR) global era de 0,86 (intervalo de confianza del 95% (IC 95% 0,77-0,96) para la prevención de fracturas no vertebrales y del 0,91 (IC 95% 0,78-1,05) para la prevención de las fracturas de cadera, aunque existía una heterogeneidad significativa para ambos resultados. En ambos casos, incluyendo todos los ensayos, la eficacia anti-fractura aumentó significativamente con dosis

altas y concentraciones plasmáticas altas de 25-hidroxi-vitamina D. Para la dosis más alta (> 400 UI/día), el RR global era de 0,80 (IC 95% 0,72-0,89) para las fracturas no vertebrales y del 0,82 (IC 95% 0,69-0,97) para las fracturas de cadera. Las dosis más altas redujeron las fracturas no vertebrales en sujetos mayores tanto si vivían en la comunidad como en centros geriátricos y su efecto era independiente de la suplementación adicional con calcio. Los autores concluían que la prevención de las fracturas no vertebrales asociada a la vitamina D era dosis-dependiente y que una dosis alta podía reducir el riesgo de fractura al menos en un 20% en sujetos de 65 o más años de edad.

En una población de varones y mujeres (de más de 20 años de edad) de la población de estudio del U.S. NHANES III, el estatus de la vitamina D parecía ser el factor predictor dominante de la densidad de masa corporal relativa a la ingestión de calcio. Solamente las mujeres con concentraciones de vitamina D < 50 nM (19,4 ng/mL) parecían beneficiarse de una ingestión elevada de calcio²³. En otro estudio, el tratamiento con fármacos anti-resortivos durante 13 meses se asoció con una disminución de tres a cuatro veces de la densidad mineral ósea y con un aumento de 1,5 veces del riesgo de incidencia de fractura en mujeres postmenopáusicas osteoporóticas con insuficiencia de vitamina D en comparación con las mujeres con niveles de vitamina D normales²⁴. Finalmente, en una cohorte prospectiva de 175 pacientes que habían respondido previamente a los aminobisfosfonatos, 39 mostraron una disminución significativa de la densidad mineral ósea durante el seguimiento. Un total de 21 de estos pacientes (51%) tenían insuficiencia de vitamina D. La corrección de dicha insuficiencia (100.000 UI/semana durante 5 semanas) se asoció con aumentos significativos de la densidad mineral ósea en la columna lumbar y cuello femoral²⁵.

Influencia del calcio dietético en el tratamiento de la osteoporosis

La relación del calcio con la osteoporosis puede sistematizarse en cinco puntos: ¿es necesaria la administración de calcio en el tratamiento de la osteoporosis?, en caso afirmativo, ¿qué cantidad se debe administrar?, ¿qué cantidad de calcio ingieren los españoles?, ¿es preferible administrar el calcio como suplemento medicamentoso o como alimento? y, por último ¿se puede dar una pauta orientativa?.

Con respecto a la cuestión acerca de la necesidad de administrar calcio en el tratamiento de la osteoporosis, los resultados de numerosos estudios pueden ser utilizados como argumentos a favor o en contra. En un estudio de 1.471 mujeres postmenopáusicas tratadas con 1 g diario de citrato de calcio durante 5 años, no se observó una disminución del riesgo de fracturas, aunque la densidad mineral ósea aumentó²⁶. En una serie de 208 mujeres afroamericanas postmenopáusicas, la administración de 1.200 mg de calcio con o sin suplemento de 800 UI de vitamina D no modificó

la densidad mineral ósea²⁷. En un ensayo doble ciego, controlado con placebo de 5 años de duración, en el que 1.460 mujeres mayores de 70 años fueron randomizadas a recibir 1.200 mg/día de carbonato cálcico o placebo, el tratamiento no fue efectivo en la prevención de las fracturas clínicas, aunque los autores lo atribuyen a la mala adherencia²⁸. En un ensayo controlado, doble ciego de 2 años de duración efectuado en 323 varones sanos, la administración de 1.200 mg/día de calcio demostró un efecto beneficioso sobre la densidad mineral ósea, comparable al observado en mujeres postmenopáusicas, pero la dosis de 600 mg/día fue ineficaz²⁹.

El análisis de estudios prospectivos de cohortes incluidos en un metaanálisis⁹ señalaba que la administración de calcio no se asociaba con el riesgo de fractura en mujeres o varones, mientras que el análisis de ensayos clínicos controlados mostraba que el uso de suplementos de calcio no reducía el riesgo de fractura de cadera, sino que más bien lo aumentaba. Para las fracturas no vertebrales el efecto observado en los ensayos clínicos era neutro. De hecho, estos estudios y algunos otros^{30,31} demuestran que el calcio aumenta la densidad mineral ósea en mujeres postmenopáusicas, pero por sí solo no disminuye el riesgo de fractura, aunque en combinación con la vitamina D puede ser de utilidad. Sin embargo, a pesar de que la evidencia indica que la administración de suplementos de calcio no reduce el riesgo de fracturas osteoporóticas, los datos del metaanálisis de Tang *et al.*¹¹, por el contrario, demuestran que la administración de suplementos de calcio, solos o en combinación con vitamina D es eficaz como prevención de las fracturas por osteoporosis (RR = 0,90, IC 95% 0,80-0,100). La inconsistencia entre los trabajos a favor y en contra puede explicarse por el efecto discreto (~ 15%) y la variabilidad con el estado basal de ingestión de calcio (efecto umbral)³² y con la coexistencia o no de otros factores, tales como la dotación de vitamina D³³, la capacidad de absorción intestinal³⁴ o la adherencia²¹.

Pese a las dudas respecto a la eficacia del calcio, los ensayos clínicos de los fármacos que disminuyen el riesgo de fracturas se han efectuado contemplando la administración de calcio (más vitamina D), por ello la combinación de calcio y vitamina D parece adecuada como medida acompañante al tratamiento específico de la osteoporosis, siendo, además, necesario en sujetos con bajo consumo dietético (p. ej., ancianos, ingresados en asilos).

Se ha sugerido la hipótesis de que los alimentos lácteos y el calcio dietético pueden jugar algún papel en el cáncer. Recientemente, en el *National Institutes of Health (NIH)-AARP Diet and Health Study*³⁵, se ha valorado la influencia del consumo de lácteos y calcio dietético en relación a la presentación global de cáncer y cáncer de determinadas localizaciones. Durante una media de seguimiento de 7 años, se identificaron un total de 36.965 casos de cáncer en varones y 16.605 en mujeres. Tanto en varones como en mujeres, la

ingestión de productos lácteos y calcio de hasta 1.300 mg/día se asociaba con una disminución del riesgo de cáncer del aparato digestivo, especialmente de cáncer de colon.

Aceptado que la administración de calcio en un adulto con osteoporosis es necesaria, ¿en qué cantidad debe administrarse? Sobre esta cuestión hay una falta histórica de acuerdo debido, entre otros factores, a la aplicación de diferentes criterios para valorar el aporte necesario (balance calcio, masa ósea y/o niveles de hormona paratiroidea [PTH]) ya que, por otra parte, la cantidad exacta a administrar depende de la dotación en vitamina D, el grado de absorción (que varía con la edad), la forma de administración, etc. Asimismo, a la hora de decidir la cantidad de calcio a administrar, hay que tener en cuenta los posibles efectos secundarios con dosis en la parte alta del espectro (> 1.500 mg/día), incluyendo (sorprendentemente) fractura de cadera^{26,36}, infarto de miocardio¹⁰, litiasis renal²¹ y cáncer de próstata³⁷.

En relación a la cantidad de calcio que ingiere la población española, diversos estudios^{38,39} indican que la media de ingestión de calcio en forma de productos lácteos es del orden de 600 mg, por lo que suponiendo una ingestión de calcio con los alimentos no lácteos (resto de la dieta) de unos 300 mg, la ingestión media diaria total de calcio es de unos 900 mg (por lo tanto, habitualmente unos dos tercios de la ingestión corresponde a alimentos lácteos). De todos modos, en otros estudios se han descrito ingestiones de calcio diarias inferiores^{40,41} y superiores^{42,43}. En síntesis, la cifra media de ingestión de calcio en nuestro país se sitúa en torno a 900 mg/día, de los que dos tercios corresponden a ingestión de lácteos y el resto a la dieta no láctea. De todas formas, existen amplias diferencias, por lo que cada paciente precisa una evaluación individualizada.

A la pregunta de si es preferible administrar el calcio como suplemento medicamentoso o como alimento, el calcio procedente de fuentes alimentarias tiene las ventajas siguientes: el pH gástrico no interfiere la absorción (como ocurre con el medicamentoso); el enfermo no siente que está siendo medicado, lo que significa un beneficio sobre la calidad de vida; probablemente facilita la adherencia; algunos nutrientes favorecen su absorción (hidratos de carbono); y algunos estudios indican que tiene un efecto sobre la densidad mineral ósea superior al del calcio medicamentoso⁴⁴. Por otra parte, la administración del calcio en forma de suplemento medicamentoso tiene otras ventajas: es más fácil conocer con exactitud la cantidad ingerida, también resulta más fácil su distribución a lo largo del día, así como alcanzar la cantidad necesaria y conlleva una menor cantidad de ingestión proteica (proteínas de la leche), lo que tiene su importancia porque las proteínas en exceso aumentan la calciuria. A este respecto, los resultados de diferentes estudios^{44,45} parecen desestimar la posibilidad de que las proteínas de la leche puedan ser perjudiciales para el metabolismo óseo.

En vista a dar una pauta orientativa, puede calcularse con facilidad la ingestión habitual de un paciente, y por tanto conocer las necesidades de aumentar la ingestión de calcio para conseguir un aporte adecuado, teniendo en cuenta que la dieta que podríamos llamar "basal" (sin ingestión de lácteos en absoluto) proporciona una cantidad de calcio que varía con la cantidad de alimentos ingeridos (en definitiva, con el aporte calórico), a su vez muchas veces dependiente de la edad y actividad física del paciente. En principio podría calcularse una cantidad diaria de 300 mg para las personas de más edad y de unos 400 para personas más jóvenes. Por otra parte, se puede calcular que un vaso de leche no enriquecida en calcio (desnatada o no) tiene en torno a 250 mg de calcio; un vaso de leche rica en calcio puede tener en torno a 350 mg; y un yogur entre 125 y 150 mg. Una vez conocida la cantidad de calcio que ingiere una persona a través de la historia dietética, es posible determinar la cantidad que debe suplementarse, sea en forma de leche o de calcio medicamentoso.

Hay algunos aspectos prácticos a tener en cuenta: a) dado que el intestino disminuye el porcentaje de calcio que absorbe a medida que aumenta la cantidad total ingerida, el organismo aprovecha mejor tomas pequeñas de calcio repartidas a lo largo del día (p. ej., 500 mg cada 12 h) que dosis altas en una única toma (p. ej., 1.000 mg una vez al día); b) si el sujeto opta por tomar suplementos de calcio en vez de leche, dichos suplementos deben tomarse con los alimentos (cena, o comida y cena), salvo que la dieta sea rica en ácido fólico; c) se considera (aunque no esté demostrado) que para evitar el pico nocturno de la PTH es preferible que una de las tomas de calcio se realice con la cena; y d) si el enfermo está tratado con inhibidores de la bomba de protones y por alguna razón toma el calcio con el estómago vacío, es preferible que lo haga en forma de citrato cálcico, el cual no precisa un pH ácido para su absorción.

Vitamina D, función muscular y disminución del riesgo de caídas

La hipovitaminosis D es muy frecuente en la población general, especialmente en los ancianos y sujetos con osteoporosis. Entre las causas, se ha aducido la baja ingestión dietética de esta vitamina, baja exposición a la luz solar y disminución de la eficiencia cutánea en la producción de vitamina D, así como reducción de la capacidad renal para la conversión del metabolito activo 1,25(OH)₂D₃ (calcitriol) y una cierta resistencia de los mayores con osteoporosis a los efectos de la vitamina D activa⁴⁶. La prevalencia de niveles bajos de vitamina D aumenta con la edad, especialmente en ancianos confinados en su domicilio o institucionalizados, se asocia a debilidad muscular, pérdida de masa ósea por hiperparatiroidismo secundario y mayor riesgo de caídas y fractura de cadera, responsable de una elevada morbilidad y mortalidad^{47,48}. Muchos trabajos han demostrado un

aumento de la prevalencia de fracturas con la edad y las expectativas van en aumento debido al progresivo envejecimiento de la población en los países industrializados⁴⁹. Por ejemplo, en las mujeres con menos déficit funcional del *Women's Health and Ageing Study*, la hipovitaminosis D grave aumentaba significativamente del 8,3% en las edades de 65 a 74 años al 14% entre 75 y 84 años y 17,4% para 85 años o mayores⁵⁰. La evidencia científica fundamenta la importancia de corregir el déficit de vitamina D con un aporte suplementario (dosis mínima 800 UI/día) como estrategia para reducir el riesgo de caída^{7,51}.

Numerosos estudios en los últimos años avalan la hipótesis de que el déficit de vitamina D altera la función muscular y por lo tanto, aumenta el riesgo de caídas, lo que es muy relevante en la población anciana. La debilidad muscular es un signo prominente de hipovitaminosis D y puede existir un compromiso muscular importante antes de que aparezcan alteraciones bioquímicas de compromiso óseo⁴⁹. Clínicamente, la debilidad muscular asociada a hipovitaminosis D es de predominio proximal, con pérdida de masa muscular, hipotonía y dolor con los movimientos. Histológicamente se observa atrofia de las fibras musculares tipo II, las cuales se requieren en actividades motrices intensas, rápidas y de duración breve, por lo cual su correcta función es esencial para realizar esfuerzos musculares súbitos como por ejemplo, evitar las caídas. La deficiencia de vitamina D se asocia a debilidad muscular comparativamente de forma similar a la osteomalacia.

Los efectos de la vitamina D sobre el músculo estriado parecen estar más relacionados con la $25(\text{OH})_2\text{D}_3$ que con el calcitriol o $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$. La vitamina D ejerce una acción directa sobre el músculo esquelético a través de tres mecanismos: la clásica acción genómica por la unión de la $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ a su receptor nuclear, no genómicas (son rápidas) y mediadas por un receptor de vitamina D en la membrana de la célula muscular y por las variantes alélicas del receptor de la vitamina D (VDR)^{46,52}. Los polimorfismos de vitamina D pueden afectar la función muscular con una diferencia del 23% en la fuerza del cuádriceps entre los genotipos del bb y BB del VDR en mujeres no obesas mayores de 70 años⁵³.

En un estudio de los factores de riesgo relacionados con la salud del hueso y con el riesgo de caídas, todos pacientes de ambos sexos, mayores de 50 años, con una fractura clínica atendidos en el servicio de urgencia o ingresados en el hospital universitario de Maastrich a causa de una fractura clínica a lo largo de un año fueron contactados para participar en un programa de cribaje sistemático de evaluación de factores de riesgo⁵⁴. En todos los participantes se practicó una densitometría ósea. La población de estudio estaba formada por 354 mujeres y 101 varones (mediana de edad 67 años). Las mujeres se compararon con un grupo control de mujeres postmenopáusicas sin fractura. Entre los factores de riesgo relacionados con el hueso se incluyeron los siguientes: historia de frac-

tura después de los 50 años de edad, madre con historia de fractura, peso corporal < 60 kg, inmovilidad grave, tratamiento con corticoesteroides, fractura vertebral y más de un factor óseo. Con respecto al riesgo de caídas se consideró más de una caída en el último año, consumo de fármacos psicoactivos, nivel bajo de actividades de la vida diaria antes de la fractura, síntomas articulares, alteración de la visión, incontinencia urinaria, enfermedad de Parkinson y más de un factor de riesgo de caídas. La presencia de osteoporosis se definió como un *T-score* $\leq -2,5$ en la columna vertebral y/o cadera. La prevalencia de factores de riesgo de caídas era del 75%, de factores de riesgo óseo del 53% y de osteoporosis en el momento de la fractura del 35%. En un 50% de los pacientes los factores de riesgo de caídas y óseos se solapaban. Tras ajustar por edad, peso y altura, las mujeres con fracturas en comparación con el grupo control, habían sido diagnosticadas de osteoporosis más frecuentemente (*odds ratio* 2,9; 95% IC 2,0-4,1) y tenían una historia más extensa de caídas (*odds ratio* 4,0; 95% IC 2,7-5,9). Este estudio permite concluir que los factores de riesgo relacionados con las caídas en pacientes mayores de 55 años con fracturas recientes son mayores que el riesgo previsto por su osteoporosis. Por otra parte, los factores de riesgo se superponen, son heterogéneos y se encuentran en múltiples combinaciones. Los hallazgos de este estudio, no obstante, deben interpretarse considerando el bajo número de pacientes, la ausencia de determinaciones analíticas, la no inclusión de algunos factores de riesgo óseo, el hecho de que los factores de riesgo se han reclutado durante el periodo de tratamiento de la fractura y que el grupo control estaba formado exclusivamente por mujeres.

En un estudio transversal, en Valladolid, de individuos mayores que vivían en su domicilio, en una residencia de ancianos o que estaban hospitalizados se evaluaron 454 personas con el propósito de determinar la prevalencia de deficiencia e insuficiencia de vitamina D en estos tres grupos⁵⁵. La deficiencia de vitamina D se definió cuando los niveles de 25-hidroxicolecalciferol eran inferiores 10 ng/mL y la insuficiencia para niveles inferiores a 20 ng/mL. Los niveles séricos de 25-hidroxicolecalciferol constituyen el mejor indicador del estatus de vitamina D porque tienen una vida media superior a 3 semanas y no están sometidos a regulación enzimática. Los sujetos que vivían en su domicilio mostraron una prevalencia del 79% de insuficiencia y del 31% de deficiencia de vitamina D, los pacientes que vivían en una residencia del 91% de insuficiencia y del 32% de deficiencia y los pacientes hospitalizados del 92% de insuficiencia y del 52% de deficiencia. Asimismo, las concentraciones séricas medias de $25(\text{OH})_2\text{D}_3$ eran de $14,8 \pm 8$ ng/mL, $13,2 \pm 6,8$ ng/mL y $10,8 \pm 5,6$ ng/mL en cada uno de los respectivos grupos, lo que estaba muy alejado del umbral de 30 ng/mL recomendado para conseguir una adecuada salud ósea y reducir el riesgo de fractura. Dada la alta prevalencia de deficiencia de vitamina D, los pacientes

mayores de 65 años constituyen un grupo de riesgo de caídas y fracturas por la debilidad muscular asociada a la hipovitaminosis D, por lo que son necesarias recomendaciones dietéticas destinadas a incrementar la ingestión y el uso de suplementos de vitamina D para corregir este déficit.

El efecto de la vitamina D sobre las caídas se ha evaluado en un metaanálisis en el que se analizaron solo ensayos, controlados, randomizados y doble ciego con definición explícita de caída en mayores de 60 años⁵⁶. En base a los datos de cinco ensayos con 1.237 participantes (81% mujeres, edad media 70 años), la administración de vitamina D disminuyó el riesgo de caída en un 22% en comparación con suplemento de calcio solo o placebo, siendo necesario el tratamiento de 15 personas para evitar la caída de una. La inclusión de cinco estudios adicionales con 10.001 pacientes, sugiere que el tamaño del efecto es independiente del suplemento de calcio, tipo de vitamina D, sexo y duración del tratamiento. Dicho metaanálisis permite concluir que la suplementación con vitamina D reduce el riesgo de caídas en más del 20% en pacientes ambulatorios e institucionalizados.

En un análisis secundario de un ensayo randomizado, controlado y doble ciego en el que se incluyeron 64 mujeres institucionalizadas de edades entre 65 y 97 años, se valoraba si la suplementación con vitamina D y calcio actuaba evitando el riesgo de caída a través del equilibrio postural o equilibrio dinámico⁵⁷. Se demostró que ambos tipos de equilibrio eran predictores de riesgo de caídas y que la suplementación con vitamina D y calcio redujo en un 60% la frecuencia de caídas, con una participación del 22% del equilibrio postural y del 14% del dinámico. En un estudio de 242 personas mayores, el suplemento de 1.000 mg de calcio más vitamina D determinó un descenso del número de sujetos con primeras caídas del 27% al cabo de 12 meses y del 39% al cabo de 20 meses en comparación con la suplementación de calcio sola. Así pues, la combinación de suplementación de calcio y vitamina D demostró ser superior al calcio solo en la reducción del número de caídas y en la mejoría de la función muscular en sujetos mayores no institucionalizados⁵⁸.

Asimismo, se han analizado las diferencias en términos de coste-efectividad del tratamiento combinado de alendronato 70 mg y de vitamina D₃ 5.600 UI/semana frente a no tratamiento y a risedronato 35 mg/semana en la prevención de fracturas en mujeres postmenopáusicas, mayores de 60 años de edad, con historia de fracturas vertebrales⁵⁹. Para este estudio recientemente llevado a cabo en Holanda, se utilizaron datos procedentes de un metaanálisis previo de ensayos randomizados que incluían vitamina D₃ 800 UI/día, alendronato y risedronato, incorporados a un modelo Markov para evaluar el coste-efectividad en términos de coste por QALY (años de vida ajustados por calidad) ganados de las diferentes opciones. Para un horizonte a 10 años, en comparación con no tratamiento, el tratamiento combinado de alendronato y vitamina D evitaba entre 13,2 fracturas

por 100 mujeres tratadas para el segmento de edad de 60 años hasta 22,5 para el segmento de edad de 80 años. Por otra parte el tratamiento combinado de alendronato y vitamina D evitaba entre 0,6 y 2,6 fracturas adicionales en comparación con risedronato. Por lo tanto, se concluye que el tratamiento con alendronato y vitamina D es la opción económicamente dominante frente a risedronato en mujeres postmenopáusicas mayores de 60 años con historia de fractura vertebral.

Beneficios adicionales de la vitamina D en otras patologías

La vitamina D está implicada en un amplio número de procesos endocrinos y metabólicos, siendo el mantenimiento de la homeostasis del calcio uno de los más importantes. Tiene un doble origen, exógeno al ser ingerido con la dieta y endógeno mediante la radiación ultravioleta de la luz solar que convierte el 7-dehidrocolesterol presente en la piel en previtamina D; esta última sufre una isomerización térmica y se transforma en vitamina D que es biológicamente inerte y debe sufrir dos hidroxilaciones, una en el hígado para convertirse en 25-OH-D₃ o calcidiol (cuya concentración sérica define el reservorio de vitamina D del organismo) y otra en el riñón, mediante la actividad enzimática de la 1-alfa-hidroxilasa (CYP27B1), para convertirse en la hormona biológicamente activa 1,25(OH)₂D₃ o calcitriol.

Las acciones biológicas del calcitriol se ejercen a través del receptor nuclear de vitamina D (VDR) que se encuentra distribuido por una gran diversidad de tejidos y células^{60,61}. El calcitriol transportado por la *vitamin D binding protein* (DBP) y probablemente introducido en la célula por endocitosis, se une al VDR y se heterodimeriza con otros receptores hormonales, en particular con la familia de los receptores retinoides X. Este complejo se liga a la secuencia de DNA, llamadas elementos de respuesta a la vitamina D (VDRE) en las regiones promotoras de los genes que regula. Los heterodímeros VDR/RXR activados forman complejos con una proteínas adicionales llamadas coactivadoras, para formar un puente en el complejo VDR/RXR que une los VDRE a las proteínas responsables de la transcripción, induciendo a que la maquinaria celular inicie la transcripción del RNA respectivo, para que finalmente se traduzca una proteína específica codificada por él. Por lo tanto el VDR actúa como un factor de transcripción que cuando es activado por su ligando calcitriol, induce una respuesta de síntesis proteica en genes regulados por la vitamina D.

Los VDR no se encuentran restringidos sólo a tejidos diana clásicos de la vitamina D, como intestino, hueso, riñón y paratiroides, relacionados con la homeostasis fosfocálcica, sino que se encuentran en casi todas las células de tejidos normales y neoplásicos, lo que justifica la gran variedad de acciones endocrinas, paracrinas y autocrinas del calcitriol en el organismo. La amplia distribución del VDR y de la enzima α -1-hidroxilasa (CYP27B1), la enzima requerida para convertir el

calcidiol circulante en calcitriol, capacita a numerosos tipos celulares a formar su propio calcitriol si se aseguran unos niveles circulantes adecuados de calcidiol sérico⁶².

Los efectos del calcitriol sobre los tejidos que contienen el VDR son pleitrópicos y comprenden gran parte de las expectativas actuales para el uso de la vitamina D y sus compuestos análogos. El mejor conocimiento de los diversos mecanismos de acción de la vitamina D y las bases moleculares de los mismos en las actividades autocrina/paracrina, capacidad para controlar genes relacionados con la respuesta inmune innata o adquirida, crecimiento proliferación y diferenciación celular, inhibición de la angiogénesis y regulación de la apoptosis, así como secreción de diversas hormonas, ha sido crucial para estimar la importancia de adquirir y mantener niveles adecuados de 25(OH)₂D₃ para el funcionamiento idóneo de múltiples procesos biológicos⁶³⁻⁶⁸.

Alrededor del 75% de la población mundial presenta niveles bajos de vitamina D, lo cual resulta alarmante en vista de las múltiples funciones y propiedades fisiológicas de la vitamina D más allá de los beneficios reconocidos sobre el metabolismo óseo y mineral⁶⁹⁻⁷¹. En España, existe una elevada prevalencia de insuficiencia de vitamina D en ambos sexos, independientemente de la estación del año o de la localización geográfica, hasta un 50% para el umbral de una concentración sérica < 20 ng/mL y hasta un 70% para el umbral de < 30 ng/mL¹. Aunque el déficit de vitamina D es importante en todas las etapas de la vida, esta alta prevalencia es especialmente relevante en pacientes con osteoporosis, en mujeres postmenopáusicas y en personas de edad avanzada. En estas circunstancias urge tomar medidas para aumentar la ingestión y corregir la hipovitaminosis D. La trascendencia del aporte de un suplemento de vitamina D se refleja en los datos de un metaanálisis de 18 ensayos clínicos controlados, con un total de 57.311 participantes⁷². En dichos estudios, las dosis diarias de vitamina D oscilaron entre 300 y 2.000 IU (media 528 UI/día) y la duración media del seguimiento fue de 5,7 años. En comparación con el grupo control, el grupo de la intervención mostró un riesgo relativo de mortalidad por cualquier causa de 0,93 (IC 95% 0,87-0,99), aunque dicha disminución del riesgo no variaba en relación con la administración concomitante de suplementos de calcio en el grupo de la intervención. Estos resultados permiten concluir que la ingestión de dosis suplementarias de vitamina D parece asociarse a una disminución de las tasas globales de mortalidad.

Las implicaciones de las acciones no clásicas de la vitamina D ligadas a la presencia de VDR en todo el organismo y a la expresión de la 1 α -hidroxilasa en células inmunes como células dendríticas, macrófagos, células B, ciertas subpoblaciones de células T y en otros tipos celulares, especialmente a través de la interacción con los receptores TLR (*Toll-like receptors*)⁷³⁻⁷⁵, tienen una amplia repercusión clínica relativa a la participación de la

vitamina D en aspectos tales como, mecanismos de inmunidad innata ante las infecciones (p. ej., *Mycobacterium tuberculosis*)⁷⁶, capacidad inmunomoduladora, disminución del riesgo de enfermedades autoinmunes, de determinados cánceres y del riesgo cardiovascular, así como aumento de la secreción y sensibilidad a la insulina.

En referencia a las consideraciones terapéuticas de la vitamina D en las enfermedades por autoinmunidad, estudios en diferentes modelos animales han demostrado el efecto beneficioso de la suplementación con vitamina D, entre ellos, encefalomiелitis autoinmune, artritis inducida por colágeno, diabetes mellitus tipo 1, enfermedad inflamatoria intestinal y lupus eritematoso sistémico⁷⁷. La prevalencia de estas dos últimas enfermedades muestra, además, una relación con la exposición a la luz solar y consecuentemente con concentraciones séricas bajas de vitamina D⁷⁷. En un estudio prospectivo caso-control anidado de 257 pacientes con esclerosis múltiple emparejados por edad, sexo, raza y fechas de obtención de las muestras sanguíneas para determinar las concentraciones de vitamina D con dos controles, se observó que el riesgo de esclerosis múltiple disminuía significativamente con niveles crecientes de vitamina D, sugiriendo que concentraciones séricas elevadas de vitamina D pueden asociarse a un menor riesgo de esclerosis múltiple⁷⁸. Recientemente, una revisión sistemática y metaanálisis de estudios observacionales y estudios caso-control que habían evaluado el efecto de la suplementación con vitamina D sobre el riesgo de desarrollar diabetes tipo 1, demuestra una reducción del riesgo (*odds ratio* 0,71, IC 95% 0,60-0,84) en el grupo con suplemento de vitamina D frente al grupo que no lo recibía. Asimismo, se observó un efecto dosis dependiente, con mayor reducción del riesgo a mayores dosis de vitamina D⁷⁹. Con respecto a la diabetes tipo 2, la hipovitaminosis D se asocia a resistencia a la insulina y disfunción de las células⁸⁰.

Igualmente existe evidencia de que una inadecuada fotosíntesis o ingestión insuficiente de vitamina D se relacionan con una elevada incidencia de cáncer de colon^{81,82}, mama⁸³ y próstata⁸⁴. El análisis de diferentes gradientes dosis-respuesta procedentes de diversos estudios observacionales indica que la dosis de vitamina D de 1.000 UI/día se asociaría a una reducción del 50% del cáncer colorrectal en comparación con una dosis de referencia de 100 UI/día⁸⁵. En el caso del cáncer de mama, se ha señalado que una ingestión diaria de vitamina D de 4.000 UI (la dosis de 2.000 UI disminuía la incidencia en un 30%) podría aumentar las concentraciones séricas a 52 ng/mL, umbral que se asociaría a una disminución del 50% en la incidencia de cáncer de mama⁸². Por último, diferentes estudios han descrito un aumento del riesgo cardiovascular en hipovitaminosis D moderada o grave⁸⁶⁻⁸⁸. Este hecho podrá tener importantes implicaciones de salud pública dada la alta prevalencia de hipovitaminosis D en los países desarrollados, la contribución del estilo de vida y zona geográfica al estatus de la vitamina D y la seguri-

dad, facilidad y bajo coste del tratamiento de los estados carenciales de dicha vitamina.

Finalmente, se ha estudiado la asociación de niveles bajos de $25(\text{OH})_2\text{D}_3$ con todas las causas de mortalidad, mortalidad por cáncer y por enfermedad cardiovascular en una muestra representativa de 13.331 adultos como mínimo de 20 años de edad del *Third National Health and Nutrition Examination Survey* (NHANES III)⁸⁹. Los datos sobre los niveles de vitamina D se recogieron de 1994 a 1998 y los sujetos fueron seguidos pasivamente hasta el año 2000. En comparación con el cuartil superior, pertenecer al cuartil inferior (valores de vitamina D < 17,8 ng/mL) se asociaba a un incremento del 26% de todas las causas de mortalidad (tasa de mortalidad 1,26; IC 95% 1,08-1,46). En un estudio prospectivo de una cohorte de 3.258 pacientes consecutivos de ambos sexos⁹⁰, se establecieron valores de $25(\text{OH})_2\text{D}_3$ y $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ según los cuartiles. El riesgo relativo (*hazard ratio*, HR) ajustado en los análisis multivariados para los pacientes en los dos cuartiles inferiores para la $25(\text{OH})_2\text{D}_3$ (mediana 7,6 y 13,3 ng/mL) era mayor para la mortalidad por cualquier causa (HR= 2,08, IC 95% 1,60-2,70 y HR= 1,53, IC 95% 1,17-2,01, respectivamente) y mortalidad cardiovascular (HR= 2,22, IC 95% 1,57-3,13 y HR= 1,82, IC 95% 1,29-2,58, respectivamente) en comparación con pacientes del cuartil superior de la $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ (mediana 28,4 ng/mL). El estudio concluía que los niveles bajos de $25(\text{OH})_2\text{D}_3$ y $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ mostraban una asociación independiente con la mortalidad por todas las causas y la mortalidad de causa cardiovascular.

Conclusiones

La optimización del aporte nutricional de vitamina D y calcio es el primer paso en el cuidado del paciente con osteoporosis. Aunque las guías para la prevención y el tratamiento de la osteoporosis incluyen recomendaciones sobre la ingestión de calcio y vitamina D, el uso de una suplementación adecuada a menudo es deficiente en la práctica cotidiana. En este sentido, es del todo necesario aumentar la toma de conciencia por parte de los médicos y la educación de los pacientes sobre el importante papel de la vitamina D y el calcio en la salud ósea^{91,92}. De acuerdo con una revisión de la bibliografía actual basada en la evidencia, los expertos participantes en los foros de discusión de la mesa redonda de Madrid consensuaron los siguientes puntos:

- Los aminobisfosfonatos orales, alendronato y risedronato, son el tratamiento de elección en la osteoporosis por su probada eficacia en fracturas vertebrales, no vertebrales y de cadera.
- La evidencia científica relativa al impacto del déficit de vitamina D en el riesgo de fractura vertebral y no vertebral es de menor calidad y menos concluyente que la evidencia referente al tratamiento con alendronato. Las dosis adecuadas de vitamina D podrían establecerse en 800 IU/día para los adultos sanos y 1.000 UI/día para los pacientes con osteoporosis a fin de lograr el umbral óptimo de 20-30 ng/mL.

- Pese a las incertidumbres respecto a la eficacia del calcio *per se* para disminuir el riesgo de fractura, la administración de calcio y vitamina D debe acompañarse al tratamiento específico de la osteoporosis.

- La cifra media de ingestión de calcio en nuestro país se sitúa en torno a 900 mg, de los que dos tercios corresponden a ingestión de lácteos y el resto a la dieta no láctea. Debido a que existen amplias diferencias, cada paciente debe analizarse individualmente.

- En principio parece preferible ingerir el calcio a través de los alimentos (fundamentalmente leche). Sin embargo, si existe dificultad para alcanzar la cantidad adecuada, debe recurrirse a los suplementos medicamentosos.

- La cantidad de calcio a ingerir es de 1.000-1.200 mg/día; ello significa tomar dos vasos de leche diarios y algún yogur, pero si solo se ingiere parte de esta cantidad de lácteos, debe darse un comprimido de calcio. Si el paciente no toma leche, deben administrársele dos comprimidos de calcio (una de las dos tomas de calcio debe ser nocturna). El calcio se debe tomar con alimentos, salvo que éstos sean ricos en oxalato o ácido fítico, en cuyo caso es preferible que la ingestión de calcio sea independiente.

- La etiología de las fracturas con perfil osteoporótico es multifactorial y los factores de riesgo de fragilidad ósea y de caída influyen en su etiología de forma tan relevante como la disminución de la densidad mineral ósea. Los pacientes mayores de 65 años presentan una elevada prevalencia de déficit de vitamina D. La hipovitaminosis D se asocia a debilidad muscular y la corrección del estado carencial mejora la fuerza muscular. La corrección del déficit de vitamina D disminuye el riesgo de caída (dosis mínima de 800 UI/día). Si bien la suplementación de calcio podría conseguirse a través de la dieta, la suplementación de vitamina D precisa administración farmacológica. La suplementación con vitamina D no excluye la actuación sobre otros factores que pueden influir sobre el riesgo de caídas.

- En términos de salud ósea, se necesita una dosis diaria al menos de 800-1.200 UI para alcanzar los niveles adecuados de $25(\text{OH})_2\text{D}_3$. Sin embargo, la dosis necesaria para mantener una óptima concentración de $25(\text{OH})_2\text{D}_3$ que permita el resto de las acciones extrasqueléticas se desconoce, pero en base a las pruebas disponibles pudieran ser mayores. Hace falta un esfuerzo multidisciplinar para precisar las dosis y niveles de vitamina D para disminuir el riesgo de padecer las enfermedades vinculadas a las acciones no calcémicas de la vitamina D.

Agradecimientos

Declaración de financiación

Este artículo se basa en los resultados de la reunión del grupo de trabajo de expertos que tuvo lugar el 29 de marzo de 2008 en Madrid, España. La reunión fue financiada por una beca educativa libre de Merck Sharp & Dohme de España. Los

autores asumen toda la responsabilidad por los puntos de vista expresados en este artículo, los cuales podrían no ser compartidos por el patrocinador.

Declaración de conflictos de interés

Esteban Jódar Gimeno es consultor de Merck Sharp & Dohme, ha recibido honorarios por consultoría de Amgen, Lilly y Novartis y forma parte del panel de conferenciantes de Lilly, Nycomed y Merck Sharp & Dohme España. Jesús González-Macías ha participado como ponente en el panel de conferenciantes esponsorizado por Merck Sharp & Dohme España. Pilar Aguado Acín ha recibido honorarios por consultoría de Merck Sharp & Dohme España. José Manuel Quesada Gómez ha servido en los comités asesores de Roche Pharma, Merck Sharp & Dohme España y Procter & Gamble; ha sido conferenciante en reuniones de formación continuada esponsorizadas por Merck Sharp & Dohme España, Procter & Gamble, Roche Pharma y Ferrer; y ha llevado a cabo investigación extramural patrocinada por Roche Pharma, Merck Sharp & Dohme, Procter & Gamble, Ferrer y Faes. Enric Cáceres es consultor de DePuy Spine y Surgival, S.A. Gonzalo Nocea está empleado a tiempo completo en Merck Sharp & Dohme España.

Los autores agradecen a Marta Pulido, editora médica independiente, su trabajo en la redacción del manuscrito y ayuda editorial. La tarea de redacción médica fue financiada por Merck Sharp & Dohme de España.

Los expertos que participaron en la discusión de los diferentes grupos fueron los siguientes:

Pilar Aguado Acín, Juan José Aliende Miranda, María José Amerigo García, Francesc Baró Mariné, Mariano Blasco Vallés, José Ramón Caeiro Rey, Esteban Jódar Gimeno, Joaquim Calaf Alsina, María Jesús Cancelo Hidalgo, Antonio Cano Sánchez, Cristina Carbonell Abella, Santos Castañeda Sanz, Ramón Costa Dalmau, Javier del Pino Montes, Adolfo Díez Pérez, Jesús González-Macías, Iñigo Etxebarria Foronda, José María Fernández Moya, Antonio Fuertes Fortea, Alberto García Vadillo, Manuel García Alonso, Enrique Gil Garay, Francisco Gomar Sancho, José Manuel Quesada Gómez, Francisco Gómez Martín, Carlos Gómez Alonso, Misericordia Guinot Gasull, Daniel Hernández Vaquero, Miguel Ángel Hernández García, Ricardo Larrainzar Garijo, Enric Cáceres, Marta Larrosa Padró, Francisco Javier Maestro Saavedra, Gonzalo Nocea, Fernando Marqués López, Javier Millán Soria, Luis Morillas López, Manuel Muñoz Torres, José Luis Neyro Bilbao, Joan Miquel Nolla Soler, Esther Pagés Bolívar, José Sebastián Pérez Martínez, José Luis Pérez Castrillón, Francisco José Quereda Seguí, Daniel Roig Vilaseca, Inmaculada Ros Vilamajó, José Carlos Rosas Gómez de Salazar, Miguel Rubí Jaume, Elena Ruíz Domingo, Juan Saavedra Miján, Juan Sánchez Bursón, José Sanfélix Genovés,

Antonio Torrijos Eslava, Carmen Valdés Llorca, Mónica Vázquez Díaz, José Villero Anuarbe, Nuria Guañabens Gay, Manuel Díaz Curiel, Javier Ferrer Barriendos, y Jorge Malouf Sierra.

Bibliografía

1. Cummings SR, Melton III LJ. Epidemiology and outcomes of osteoporotic fractures. *Lancet* 2002;359:1761-7.
2. González Macías J, Guañabens Gay N, Gómez Alonso C, del Río Barquero L, Muñoz Torres M, Delgado M, et al. Guías de práctica clínica en la osteoporosis posmenopáusica, glucocorticoidea y del varón. Sociedad Española de Investigación Ósea y del Metabolismo Mineral. *Rev Clin Esp* 2008; 208(Sup11):1-24. Disponible en <http://www.seiom.org>
3. Cranney A, Guyatt G, Griffith L, Wells G, Tugwell P, Rosen C. Meta-analyses of therapies for postmenopausal osteoporosis. IX: Summary of meta-analyses of therapies for postmenopausal osteoporosis. *Endocr Rev* 2002;23:570-8.
4. Papapoulos SE, Quandt SA, Liberman UA, Hochberg MC, Thompson DE. Meta-analysis of the efficacy of alendronate for the prevention of hip fractures in postmenopausal women. *Osteoporos Int* 2005;16:468-74.
5. Liberman UA, Hochberg MC, Geusens P, Shah A, Lin J, Chattopadhyay A, et al. Hip and non-spine fracture risk reductions differ among antiresorptive agents: Evidence from randomised controlled trials. *Int J Clin Pract* 2006;60:1394-400.
6. MacLean C, Newberry S, Maglione M, McMahon M, Ranganath V, Suttrop M, et al. Systematic review: comparative effectiveness of treatments to prevent fractures in men and women with low bone density or osteoporosis. *Ann Intern Med* 2008;148:197-213.
7. Bischoff-Ferrari HA, Willett WC, Wong JB, Giovannucci E, Dietrich T, Dawson-Hughes B. Fracture prevention with vitamin D supplementation: a meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA* 2005;293:2257-64.
8. Boonen S, Lips P, Bouillon R, Bischoff-Ferrari HA, Vanderschueren D, Haentjens P. Need for additional calcium to reduce the risk of hip fracture with vitamin D supplementation: evidence from a comparative metaanalysis of randomized controlled trials. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:1415-23.
9. Bischoff-Ferrari HA, Dawson-Hughes B, Baron JA, Burckhardt P, Li R, Spiegelman D, et al. Calcium intake and hip fracture risk in men and women: a meta-analysis of prospective cohort studies and randomized controlled trials. *Am J Clin Nutr* 2007;86:1780-90.
10. Bolland MJ, Barber PA, Doughty RN, Mason B, Horne A, Ames R, et al. Vascular events in healthy older women receiving calcium supplementation: randomized controlled trial. *BMJ* 2008;336:262-6.
11. Tang BM, Eslick GD, Nowson C, Smith C, Bensoussan A. Use of calcium or calcium in combination with vitamin D supplementation to prevent fractures and bone loss in people aged 50 years and older: a meta-analysis. *Lancet* 2007;370:657-66.
12. Black DM, Schwartz AV, Ensrud KE, Cauley JA, Levis S, Quandt SA, et al. Effects of continuing or stopping alendronate after 5 years of treatment: the Fracture Intervention Trial Long-term Extension (FLEX): a randomized trial. *JAMA* 2006;296:2927-38.
13. Kanis JA, Johnell O, Oden A, Johansson H, McCloskey E. FRAX and the assessment of fracture probability in men and women from the UK. *Osteoporos Int* 2008;19:385-97.
14. Harris ST, Watts NB, Genant HK, McKeever CD, Hangartner T, Keller M, et al. Effects of risedronate treatment on vertebral and nonvertebral fractures in women with postmenopausal osteoporosis: a randomized controlled trial. Vertebral Efficacy With Risedronate Therapy (VERT) Study Group. *JAMA* 1999;282:1344-52.
15. Reginster J, Minne HW, Sorensen OH, Hooper M, Roux C, Brandi ML, et al. Randomized trial of the effects of risedronate on vertebral fractures in women with esta-

- blished postmenopausal osteoporosis. Vertebral Efficacy with Risedronate Therapy (VERT) Study Group. *Osteoporos Int* 2000;11:83-91.
16. McClung MR, Geusens P, Miller PD, Zippel H, Bensen WG, Roux C, et al. Effect of risedronate on the risk of hip fracture in elderly women. *N Engl J Med* 2001;344:333-40.
 17. Roux C, Briot K, Horlait S, Varbanov A, Watts NB, Boonen S. Assessment of non-vertebral fracture risk in postmenopausal women. *Ann Rheum Dis* 2007;66:931-5.
 18. van Schoor NM, Visser M, Pluijm SM, Kuchuk N, Smit JH, Lips P. Vitamin D deficiency as a risk factor for osteoporotic fractures. *Bone* 2008;42:260-6.
 19. Cauley JA, Wu L, Wampler NS, Barnhart JM, Allison M, Chen Z, et al. Clinical risk factors for fractures in multi-ethnic women: the Women's Health Initiative. *J Bone Miner Res* 2007;22:1816-26.
 20. Grant AM, Avenell A, Campbell MK, McDonald AM, MacLennan GS, McPherson GC, et al. Oral vitamin D₃ and calcium for secondary prevention of low-trauma fractures in elderly people (Randomised Evaluation of Calcium Or vitamin D, RECORD): a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2005;365:1621-8.
 21. Jackson RD, LaCroix AZ, Gass M, Wallace RB, Robbins J, Lewis CE, et al. Calcium plus vitamin D supplementation and the risk of fractures. *N Engl J Med* 2006;354:669-83.
 22. Bischoff-Ferrari HA, Willett WC, Wong JB, Stuck AE, Staehelin HB, Orav EJ, et al. Prevention of nonvertebral fractures with oral vitamin D and dose dependency: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Ann Intern Med* 2009;169:551-6.
 23. Bischoff-Ferrari HA, Kiel DP, Dawson-Hughes B, Orav JE, Li R, Spiegelman D, et al. Dietary calcium and serum 25-hydroxyvitamin D status in relation to BMD among U.S. adults. *J Bone Mineral Res* 2009;24:935-42.
 24. Adami S, Giannini S, Bianchi G, Sinigaglia L, Di Munno O, Fiore CE, et al. Vitamin D status and response to treatment in post-menopausal osteoporosis. *Osteoporos Int* 2009;20:239-44.
 25. Geller JL, Hu B, Reed S, Mirocha J, Adams JS. Increase in bone mass after correction of vitamin D insufficiency in bisphosphonate-treated patients. *Endocrin Pract* 2008;14:293-7.
 26. Reid IR, Mason B, Horne A, Ames R, Reid HE, Bava U, et al. Randomized controlled trial of calcium in healthy older women. *Am J Med* 2006;119:777-85.
 27. Aloia JF, Arunabh-Talwar S, Pollack S, Yeh JK. The remodeling transition and the calcium economy. *Osteoporos Int* 2008;19:1001-9.
 28. Prince RL, Devine A, Dhaliwal SS, Dick IM. Effects of calcium supplementation on clinical fracture and bone structure: results of a 5-year, double-blind, placebo-controlled trial in elderly women. *Arch Intern Med* 2006;166:869-75.
 29. Reid IR, Ames R, Mason B, Reid HE, Bacon CJ, Bolland MJ, et al. Randomized controlled trial of calcium supplementation in healthy, nonosteoporotic, older men. *Arch Intern Med* 2008;168:2276-82.
 30. NIH State-of-the-Science Panel. National Institutes of Health State-of-the-science conference statement: multivitamin/mineral supplements and chronic disease prevention. *Ann Intern Med* 2006;145:364-71.
 31. Feskanich D, Willett WC, Colditz GA. Calcium, vitamin D, milk consumption, and hip fractures: a prospective study among postmenopausal women. *Am J Clin Nutr* 2003;77:504-11.
 32. Ferrari SL, Rizzoli R, Slosman DO, Bonjour JP. Do dietary calcium and age explain the controversy surrounding the relationship between bone mineral density and vitamin D receptor gene polymorphisms? *J Bone Miner Res* 1998;13:363-70.
 33. Steingrimsdottir L, Gunnarsson O, Indridason OS, Franzson L, Sigurdsson G. Relationship between serum parathyroid hormone levels, vitamin D sufficiency, and calcium intake. *JAMA* 2005;294:2336-41.
 34. Ensrud KE, Duong T, Cauley JA, Heaney RP, Wolf RL, Harris E, et al. Low fractional calcium absorption increases the risk for hip fracture in women with low calcium intake. *Ann Intern Med* 2000;132:345-53.
 35. Park Y, Leitzmann MF, Subar AF, Hollenbeck A, Schatzkin A. Dairy food, calcium, and risk of cancer in the NIH-AARP Diet and Health Study. *Arch Intern Med* 2009;169:391-401.
 36. Reid IR, Bolland MJ, Grey A. Effect of calcium supplementation on hip fractures. *Osteoporos Int* 2008;19:1119-23.
 37. Straub DA. Calcium supplementation in clinical practice: a review of forms, doses, and indications. *Nutr Clin Pract* 2007;22:286-96.
 38. Orozco López P, Zwart Salmerón M, Vilert Garrofa E, Olmos Domínguez C. Predicción de la ingesta total de calcio a través del consumo de lácteos en la población adulta de España. Estudio INDICAD 2001. *Aten Primaria* 2004;33:237-43.
 39. Riancho JA, Pérez-Castrillón JL, Valero C, González-Macías J. Ingesta inadecuada de calcio en pacientes con fractura de cadera. *Med Clin (Barc)* 2007;128:355.
 40. del Pozo S, Cuadrado C, Moreiras O. Age-related changes in the dietary intake of elderly individuals. The Euronut-SENECA study. *Nutr Hosp* 2003;18:348-52.
 41. Schoppen S, Carbajal A, Pérez-Granados AM, Vivas F, Vaquero MP. Food, energy and macronutrient intake of postmenopausal women from a menopause program. *Nutr Hosp* 2005;20:101-9.
 42. Quesada Gómez JM, Mata Granados JM, Delgado J, Ramírez E. Low calcium intake and insufficient serum vitamin D status in treated and non-treated postmenopausal osteoporotic women in Spain: The Previcad Study. *ASBMR 29th Annual Meeting, Abstract T316, p. S309.*
 43. Úbeda N, Basagoiti M, Alonso-Aperte E, Varela-Moreiras G. Hábitos alimentarios, estado nutricional y estilo de vida en una población de mujeres menopáusicas españolas. *Nutr Hosp* 2007;22:313-21.
 44. Napoli N, Thompson J, Civitelli R, Armamento-Villareal RC. Effects of dietary calcium compared with calcium supplements on estrogen metabolism and bone mineral density. *Am J Clin Nutr* 2007;85:1428-33.
 45. Daly RM, Brown M, Bass S, Kukuljan S, Nowson C. Calcium and vitamin D₃-fortified milk reduces bone loss at clinically relevant skeletal sites in older men: a 2-year randomized controlled trial. *J Bone Miner Res* 2006;21:397-405.
 46. Guadalix S, Jódar E. Vitamina D y función muscular. *Rev Esp Enf Metab* 2007;16:41-4.
 47. Bischoff-Ferrari HA. Vitamin D deficiency among older women with and without disability. *Osteoporos Int* 2007;18:401-7.
 48. Lips P. Vitamin D deficiency and secondary hyperparathyroidism in the elderly: consequences for bone loss and fractures and therapeutic implications. *Endocr Rev* 2001;72:1529-34.
 49. Glerup H, Mikkelsen K, Poulsen L, Hass E, Overbeck S, Andersen H, et al. Hypovitaminosis D myopathy without biochemical signs of osteomalacic bone involvement. *Calcif Tissue Int* 2000;66:419-24.
 50. Semba RD, Garrett E, Johnson BA, Guralnik JM, Fried LP. Vitamin D deficiency among older women with and without disability. *Am J Clin Nutr* 2000;72:1529-34.
 51. Venning G. Recent developments in vitamin D deficiency and muscle weakness among elderly people. *BMJ* 2005;330:524-6.
 52. Pfeifer M, Begerow B, Minne HW. Vitamin D and muscle function. *Osteoporos Int* 2002;13:187-94.
 53. Geusens P, Vandevyver C, Vanhoof J, Cassiman JJ, Boonen S, Raus J. Quadriceps and grip strength are related to vitamin D receptor genotype in elderly nonobese women. *Bone Miner Res* 1997;12:2082-8.
 54. van Helden S, van Geel AC, Geusens PP, Kessels A, Nieuwenhuijzen Kruseman AC, Brink PR. Bone and fall-related fracture risks in women and men with a recent clinical fracture. *J Bone Joint Surg Am* 2008;90:241-8.
 55. Niño Martín V, Pérez Castrillón JL. Niveles de vitamina D en población mayor de 65 años. *Rev Esp Enf Metab* 2008;17:1-4.
 56. Bischoff-Ferrari HA, Dawson-Hughes B, Willett WC, Staehelin HB, Bazemore MG, Zee RY, et al. Effect of vitamin D on falls. A meta-analysis. *JAMA* 2004;291:1999-2006.

57. Bischoff-Ferrari HA, Conzelmann M, Stähelin HB, Dick W, Carpenter MG, Adkin AL, et al. Is fall prevention by vitamin D mediated by a change in postural or dynamic balance? *Osteoporos Int* 2006;17:656-63.
58. Pfeifer M, Begerow B, Minne HW, Suppan K, Fahrleitner-Pammer A, Dobnig H. Effects of a long-term vitamin D and calcium supplementation on falls and parameters of muscle function in community-dwelling older individuals. *Osteoporosis Int* 2009;20:315-22.
59. Bergman GJD, Fan T, Sen SS, Jansen JP. Cost-effectiveness of once weekly alendronate plus vitamin D3 5,600 IU combination therapy in the prevention of fractures in postmenopausal women with history of vertebral fractures in the Netherlands. *Osteoporos Int* 2008;19 (Suppl 1): S170.
60. Quesada Gómez J. Deficiencia de vitamina D. En: *Osteoporosis. Prevención y tratamiento*. Roux C, Vellas B, eds., Barcelona: Glosa Ediciones 2000;47-64.
61. Bouillon R, Carmeliet G, Verlinden L, van Etten E, Verstuyf A, Luderer HF, et al. Vitamin D and human health: lessons from vitamin D receptor null mice. *Endocr Rev* 2008;29:726-76.
62. Bikle DD. What is new in vitamin D: 2006–2007. *Curr Opin Rheumatol* 2007;19:383-8.
63. Kochupillai N. The physiology of vitamin D: current concepts. *Indian J Med Res* 2008;127:256-62.
64. Dusso AS, Brown AJ, Slatopolsky E. Vitamin D. *Am J Physiol Renal Physiol* 2005;289:8-28.
65. Norman AW. From vitamin D to hormone D: fundamentals of the vitamin D endocrine system essential for good health. *Am J Clin Nutr* 2008;88:491-9.
66. Norman AW. Minireview: vitamin D receptor: new assignments for an already busy receptor. *Endocrinology* 2006;147:5542-8.
67. Banerjee P, Chatterjee M. Antiproliferative role of vitamin D and its analogs—a brief overview. *Mol Cell Biochem* 2003;253:247-54.
68. Masuda S, Jones G. Promise of vitamin D analogues in the treatment of hyperproliferative conditions. *Mol Cancer Ther* 2006;5:797-808.
69. Holick MF. The vitamin D epidemic and its health consequences. *J Nutr* 2005;135:2739-48.
70. Holick MF, Chen TC. Vitamin D deficiency: a worldwide problem with health consequences. *Am J Clin Nutr* 2008;87:1080-6.
71. Reginster JY. The high prevalence of inadequate serum vitamin D levels and implications for bone health. *Curr Med Res Opin* 2005;21:579-86.
72. Autier P, Gandini S. Vitamin D supplementation and total mortality: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med* 2007;167:1730-7.
73. Liu PT, Stenger S, Li H, et al. Toll-like receptor triggering of a vitamin D-mediated human antimicrobial response. *Science* 2006;311:1770-3.
74. Liu PT, Krutzik SR, Modlin RL. Therapeutic implications of the TLR and VDR partnership. *Trends Mol Med* 2007;13:117-24.
75. O'Neill LA. How Toll-like receptors signal: what we know and what we don't know. *Curr Opin Immunol* 2006;18:3-9.
76. Martineau AR, Honecker FU, Wilkinson RJ, Griffiths CJ. Vitamin D in the treatment of pulmonary tuberculosis. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2007;103:793-8.
77. Arnson Y, Amital H, Shoenfeld Y. Vitamin D and autoimmunity: new aetiological and therapeutic considerations. *Ann Rheum Dis* 2007;66:1137-42.
78. Munger KL, Levin LI, Hollis BW, Howard NS, Ascherio A. Serum 25-hydroxyvitamin D levels and risk of multiple sclerosis. *JAMA* 2006;296:2832-8.
79. Zipitis CS, Akobeng AK. Vitamin D supplementation in early childhood and risk of type 1 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Arch Dis Child* 2008;93:512-7.
80. Chiu KC, Chu A, Go VLW, Saad MF. Hypovitaminosis D is associated with insulin resistance and cell dysfunction. *Am J Clin Nutr* 2004;79:820-5.
81. Wu K, Feskanich D, Fuchs CS, Willett WC, Hollis BW, Giovannucci EL. A nested case control study of plasma 25-hydroxyvitamin D concentrations and risk of colorectal cancer. *J Natl Cancer Inst* 2007;99:1120-9.
82. Gorham ED, Garland CF, Garland FC, Grant WB, Mohr SB, Lipkin M, et al. Optimal vitamin D status for colorectal cancer prevention: a quantitative meta-analysis. *Am J Prev Med* 2007;32:210-6.
83. Garland CF, Gorham ED, Mohr SB, Grant WB, Giovannucci EL, Lipkin M, et al. Vitamin D and prevention of breast cancer: pooled analysis. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2007;103:708-11.
84. Chen TC, Holick MF. Vitamin D and prostate cancer prevention and treatment. *Trends Endocrinol Metab* 2003;14:423-30.
85. Gorham ED, Garland CF, Garland FC, Grant WB, Mohr SB, Lipkin M, et al. Vitamin D and prevention of colorectal cancer. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2005;97:179-94.
86. Martins D, Wolf M, Pan D, Zadshir A, Tareen N, Thadhani R, et al. Prevalence of cardiovascular risk factors and the serum levels of 25-hydroxyvitamin D in the United States: data from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Arch Intern Med* 2007;167:1159-65.
87. Wang TJ, Pencina MJ, Booth SL, Jacques PF, Ingelsson E, Lanier K, et al. Vitamin D deficiency and risk of cardiovascular disease. *Circulation* 2008;117:503-11.
88. Forman JP, Giovannucci E, Holmes MD, Bischoff-Ferrari HA, Tworoger SS, Willett WC, et al. Plasma 25-hydroxyvitamin D levels and risk of incident hypertension. *Hypertension* 2007;49:1063-9.
89. Melamed ML, Michos ED, Post W, Astor B. 25-hydroxyvitamin D levels and the risk of mortality in the general population. *Arch Intern Med* 2008;168:1629-37.
90. Dobnig H, Pilz S, Scharnagl H, Renner W, Seelhorst U, Wellnitz B, et al. Independent association of low serum 25-hydroxyvitamin D and 1,25-dihydroxyvitamin D levels with all-cause and cardiovascular mortality. *Arch Intern Med* 2008;168:1340-9.
91. Roux C, Bischoff-Ferrari HA, Papapoulos SE, de Papp AE, West JA, Bouillon R. New insights into the role of vitamin D and calcium in osteoporosis management: an expert roundtable discussion. *Curr Med Res Opin* 2008;24:1363-70.
92. Resch H, Walliser J, Phillips S, Wehren LE, Sen SS. Physician and patient perceptions on the use of vitamin D and calcium in osteoporosis treatment: a European and Latin American perspective. *Curr Med Res Opin* 2007;23:1227-37.