

[r e v i s i ó n]

Recuerdo histórico de la nutrición enteral

M. Planas Vilà¹, C. Pérez-Portabella Maristany²

¹Profesora colaboradora de la Escola de Ciències de la Salut. Universitat de Vic. Vicepresidenta de SENPE.

²Diplomada en Enfermería y en Nutrición y Dietética. Supervisora de la Unidad de Nutrición. Hospital Vall d'Hebron. Barcelona.

Palabras clave

nutrición enteral,
nutrición enteral
domiciliaria, sondas,
accesos, fórmulas,
sistemas

>> RESUMEN

La nutrición enteral ha experimentado grandes avances a lo largo de los años. Desde sus inicios hace más de 3.500 años como nutrición por vía rectal hasta nuestros días en que los pacientes pueden recibir este tratamiento incluso en sus domicilios y utilizando para ello sondas que afectan muy poco la imagen corporal. Todo ello se analiza desde un punto de vista crítico y con las implicaciones que para la salud del paciente comportan los diversos cambios experimentados tanto en el mundo de los accesos al tracto digestivo, como de las fórmulas empleadas para nutrir a los pacientes tributarios de nutrición enteral. Partiendo pues de un análisis histórico de los diversos orígenes y de la evolución experimentada por la nutrición enteral llegamos a la realidad actual con todas las ventajas disponibilidades en los diversos campos implicados en este tratamiento, con las repercusiones positivas que representan para el buen funcionamiento y la efectividad del tratamiento. El momento actual en la medicina se ve referenciado por la necesidad de disponer de una evidencia científica suficiente antes de poder recomendar una pauta terapéutica determinada. Premisa que afecta también a la nutrición enteral con las implicaciones que ello comporta en el desarrollo del campo de la investigación y su posterior aplicabilidad clínica. Todo ello será analizado desde el punto de vista de los autores y a partir de su experiencia en el campo de la nutrición artificial y, más concretamente, en el de la nutrición enteral.

adas para nutrir a los pacientes tributarios de nutrición enteral. Partiendo pues de un análisis histórico de los diversos orígenes y de la evolución experimentada por la nutrición enteral llegamos a la realidad actual con todas las ventajas disponibilidades en los diversos campos implicados en este tratamiento, con las repercusiones positivas que representan para el buen funcionamiento y la efectividad del tratamiento. El momento actual en la medicina se ve referenciado por la necesidad de disponer de una evidencia científica suficiente antes de poder recomendar una pauta terapéutica determinada. Premisa que afecta también a la nutrición enteral con las implicaciones que ello comporta en el desarrollo del campo de la investigación y su posterior aplicabilidad clínica. Todo ello será analizado desde el punto de vista de los autores y a partir de su experiencia en el campo de la nutrición artificial y, más concretamente, en el de la nutrición enteral.

Nutr Clin Med 2010; IV (2): 57-65

Key words

enteral nutrition,
home-based enteral
nutrition, feeding
tubes, accesses,
formulations, systems

>> ABSTRACT

Enteral nutrition has witnessed important advances throughout the years from its beginnings more than 3,500 years ago as nutrition per rectum to nowadays when the patients can receive this therapy even at home and use feeding tubes that disturb little the body image. All this is analyzed from a critical viewpoint and considering the implications that the changes in accesses to the intestinal tract and in the formulations used to feed the patients susceptible of receiving enteral nutrition have had on the patient's health. Starting from a historical analysis of the diverse

origins and the evolution experienced by enteral nutrition, we will reach the current status of the advantages and possibilities of the different fields implicated in this kind of therapy and its effectiveness. The current status of Medicine is based on the need for sufficient scientific evidence in order to be able to recommend a particular therapeutic regimen. This premise also affects enteral nutrition with the implications that this has at an investigational level and further application to the clinical practice. All this will be analyzed from the authors' perspective and their experience in the field of artificial nutrition, and enteral nutrition in particular.

Nutr Clin Med 2010; IV (2): 57-65

Correspondencia

M. Planas Vilà. Profesora colaboradora de la Escola de Ciències de la Salut. Universitat de Vic. Vicepresidenta de SENPE. Avda. Mare de Dèu de Montserrat, 10, 6.º 3.ª 08024 Barcelona. E-mail: mplanasvila@hotmail.com

>>INTRODUCCIÓN

Con este artículo, los autores no pretenden llevar a cabo una revisión profunda y completa de la nutrición enteral en todos sus componentes sino sólo dejar por escrito unas reflexiones personales sobre la innovación sufrida por la nutrición enteral a lo largo de los años.

Siempre, en cualquier circunstancia de la vida, es muy oportuno **recordar los orígenes** ya que ello, no sólo nos facilitará la tarea de realizar un análisis del camino hasta ahora recorrido, sino que además nos permitirá valorar lo presente y por donde debería discurrir la investigación científica y técnica futuras.

Si bien la nutrición enteral es actualmente una modalidad terapéutica en pleno auge y totalmente reconocida, establecida y codificada (96,6), ello no ha sido así desde siempre. Desde sus inicios, este tratamiento ha pasado por distintas fases, unas de más aceptación que otras. Cuando se implementó el tratamiento con la nutrición parenteral en los hospitales, como técnica de nutrición artificial, sin ninguna duda desplazó a la nutrición enteral. No es difícil recordar como muchos pacientes hospitalizados que requerían nutrición artificial y en los que el tracto gastro-intestinal era perfecta o suficientemente utilizable, se administraba una nutrición parenteral como tratamiento nutritivo más habitual. Ello respondía, en parte a las obligaciones, por parte del personal de enfermería, del control que la administración de la nutrición enteral sin ninguna duda comporta y, por otro lado a evitar que el paciente presentara las posibles complicaciones digestivas atribuibles, no siempre acertadamente, a la nutrición enteral. Parecía más cómodo e igualmente eficaz, colgar una bolsa con la fórmula de la nutrición parenteral que conectada al catéter venoso y utilizando una bomba de perfusión, no tenía porque proporcionarnos problemas ni pérdida de tiempo. Por el contrario, hubo otra época en que, al conocerse la gran importancia de la nutrición enteral en el papel de protección de la estructura y función intestinal así como los efectos de la nutrición parenteral sobre la misma pared intestinal al mantener al individuo en ayuno, la implementación de la nutrición enteral se intentó en pacientes con situaciones de riesgo con el consiguiente aporte insuficiente de nutrientes, mientras el paciente, en general en situación críticamente

enfermo, podía además beneficiarse de una nutrición por vía parenteral.

Afortunadamente, ahora estamos viviendo un momento de la nutrición clínica muy clarificador. Se conocen perfectamente los beneficios, indicaciones y riesgos de la nutrición enteral y su implantación tanto en los pacientes hospitalizados como, cada vez con mayor frecuencia en los pacientes domiciliarios, se indica de manera racional y con la mayor evidencia científica disponible en cuanto a la utilización no sólo de determinadas vías sino, especialmente, de fórmulas concretas para situaciones fisiopatológicas específicas.

Es de todos conocidos que los avances realizados lo han sido no sólo en los campos de la investigación de los posibles accesos al tubo digestivo, sino también en los sistemas utilizados para la administración de la nutrición, en las bombas de perfusión, cuando ha sido preciso un estricto control del volumen administrado (nutrición en yeyuno; neonatología,...), en las fijaciones que ayudan a mantener las sondas correctamente colocadas, así como en las fórmulas a administrar. Todo ello, sin ninguna duda, ha contribuido enormemente a que la implementación de la nutrición enteral fuera un tratamiento seguro, económico, eficaz y efectivo.

>>LOS ORÍGENES

Alimentación rectal

Nos tenemos que remontar a hace más de 3.500 años, concretamente al Antiguo Egipto, donde gracias a la información disponible recogida en algunos papiros sabemos que se usaron en diversos pacientes enemas como forma de administración de los nutrientes con finalidades nutritivas, por la vía rectal, como puerta de entrada al tracto gastro-intestinal. Se emplearon dispositivos muy rudimentarios (en general sondas no flexibles), lo que comportaba que el acceso rectal se convirtiera en una buena vía de llegada al tubo digestivo, vía por lo demás más fácil y segura que si el acceso se realizaba a través bien de la orofaringe o de la nasofaringe. Esta vía rectal, bien utilizando para ello jeringas o bien a través de instilación a través del recto, fue considerada una buena vía de administración de nutrientes concentrados, como pautas usadas para preservar la

salud mediante la alimentación. Esta vía de nutrición, fue utilizada, primero por la civilización egipcia, y más tarde por la civilización griega, y siguió usándose posteriormente hasta el siglo XVII^{1,2}.

En general se utilizaba para llevar a cabo este tratamiento una pipeta atada a una vejiga o recipiente similar y mediante presión se procedía a administraban los nutrientes en el recto. Según la documentación existente, sabemos que se utilizaban como nutrientes, bien mezclas de leche, o caldos elaborados a partir de carne de buey y páncreas de cerdo molido, e incluso se llegaron a utilizar bebidas alcohólicas, como el whisky³. Uno de los pacientes que fue alimentado con este método de nutrición enteral fue, en 1881, el entonces presidente de los Estados Unidos de América, James Garfield, después de haber sufrido una lesión por intento de asesinato. Este famoso paciente fue alimentado por vía rectal cada cuatro horas, durante 79 días, hasta su muerte. En este caso concreto, el paciente recibía como alimentación artificial enemas con mezclas de peptonas de carne de buey, de sangre desfibriada y de whisky⁴.

Esta vía de alimentación dejó de usarse definitivamente a comienzos del siglo XX. El principal motivo para ello fue que los médicos, en general cirujanos, se empezaron a cuestionar los numerosos inconvenientes que la técnica comportaba, de manera muy especial los problemas de la irritación rectal, pero también el hecho de que había necesidad de usar opiáceos a dosis importantes para impedir, tanto la evacuación rápida de los nutrientes administrados, como, por ende, la mínima absorción de los mismos para actuar realmente como nutrientes.

>> OTROS ACCESOS

Acceso a orofaringe

Si bien ya en el siglo XII, existe documentación, aislada, sobre la alimentación por la vía orogástrica u orofaríngea, no obstante, fue en 1598 cuando se introdujo una mezcla de nutrientes en esófago a través de la orofaringe, concretamente usando para ello un tubo hueco y una vejiga unida al mismo¹. Poco más tarde, concretamente en 1617, el famoso anatomista italiano Hieronymus Fabricius ab Aquapendente (nacido en 1537



Figura 1. Dos personajes importantes en la historia de la historia de la nutrición enteral.

en Acquapendente y que falleció en 1619 en la ciudad de Padua) (fig. 1), discípulo, en la Universidad de Padua, de Gabriel Fallopius, fue quien alimentó a pacientes afectados de tétanos. Para ello utilizó un tubo de plata, que colocó en la orofaringe a través de las fosas nasales⁵.

Alimentación en estómago

John Hunter (fig. 1), cirujano y anatomista escocés de gran renombre que trabajó en Londres como cirujano del Sant. George's Hospital, más tarde fue el cirujano extraordinario del rey de Inglaterra y posteriormente trabajó en el ejército británico, fue quien en 1793 administró alimento directamente en el estómago por medio de un catéter hueco (concretamente el hueso de una ballena recubierto con la piel de una anguila) y conectado a una jeringa. En este caso, los nutrientes consistían en mezclas de gelatinas, huevos, azúcar, leche y vino. Hunter utilizó esta técnica para tratar, con éxito, a un paciente que presentaba disfagia neurológica secundaria a la parálisis de los músculos deglutorios².

Acceso a intestino

Max Einhorn en 1910 fue el primero en sustituir la alimentación rectal por la alimentación por vía duodenal, siempre y cuando, la vía gástrica no fuera posible de acceder o de utilizar. Para ello, procedió a diseñar una sonda muy fina que en su parte distal contenía metal, con la finalidad de

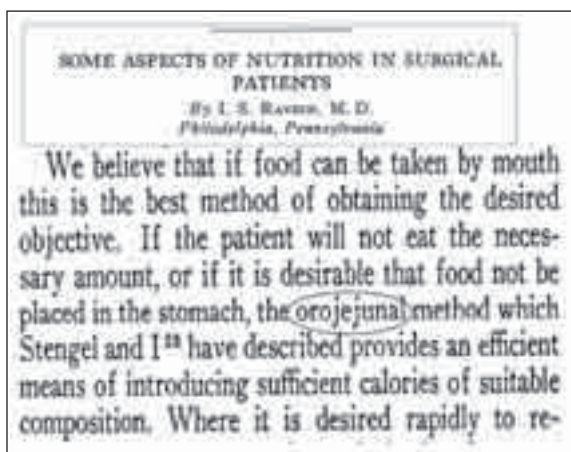


Figura 2. Fragmento de un artículo de Ravdin, en el que señala la necesidad de, en determinados pacientes, de alimentar por vía yeyunal.

facilitar su paso desde el estómago al duodeno venciendo las ondas peristálticas gástricas. Utilizaba como nutrientes, unas dietas líquidas a base de leche de vaca, huevos crudos, y lactosa, que administraba con gran lentitud⁶.

Fueron Ravdin & Stengel quienes en 1939 colocaron, con éxito, sondas oroyeyunales (fig. 2) en el postoperatorio de pacientes quirúrgicos en los que, por diversos motivos, interesaba evitar el estómago⁷. Por su parte, Barron, en el año 1959 describió la alimentación por vía enteral en más de cien pacientes. En estos casos, en concreto, se emplearon como nutrientes mezclas de jugos naturales, de alimentos previamente pulverizados y disueltos e, incluso, se procedía a la infusión de secreciones gastrointestinales recogidas previamente de drenajes gástricos, biliares y pancreáticos de los mismos pacientes¹.

>>> LA EVOLUCIÓN DE LA NUTRICIÓN ENTERAL HASTA LA ACTUALIDAD

Según el diccionario de la Real Academia, **Innovar** (del latín *innovare*), significa “mudar o alterar algo, introduciendo novedades”, “volver algo a su estado anterior”. El proceso de innovación ha estado presente en infinidad de situaciones a lo largo de los años. De hecho, la evolución en sí misma, ya comporta un proceso de innovación. Así lo vemos reflejado en la imagen del fotógrafo Lucienne Roisin, que nos muestra los medios de transporte que se utilizaban en un pueblecito de la provincia de Girona en los años 1920, que



Figura 3. Imagen del transporte en un pueblo de la provincia de Girona en 1920, según fotografía de L. Roisin y del tren de alta velocidad Madrid-Barcelona.

guarda muy poca relación, si no es el de conseguir el desplazamiento, con los trenes de alta velocidad que nos permiten desplazarnos a elevadas velocidades de unas a otras ciudades de nuestro y otros países (fig. 3). O en otra imagen del mismo fotógrafo que muestra los trabajos diarios más rudimentarios, en este caso concreto el proceso de lavado de la ropa que nada tiene que ver, a excepción de la finalidad del mismo, con las nuevas tecnologías que además de permitirnos menos esfuerzo, mejor calidad y menos tiempo ha permitido introducir ambos sexos en la técnica (fig. 4). De la misma manera, a lo largo de los años, la implementación de la nutrición enteral ha ido mejorando paulatinamente, gracias a las modificaciones experimentadas no sólo en las vías de acceso sino también en todos los sistemas empleados para la administración de



Figura 4. Proceso de innovación en el sistema de lavado, vemos el uso de las manos y tablas en la fotografía de L. Roisin (1920) frente a las máquinas, hoy en día.

las fórmulas, y en el diseño de fórmulas cada vez más adaptadas a situaciones fisiopatológicas específicas.

>>VÍAS DE ACCESO: SONDAS, MATERIAL Y ACCESORIOS

Las técnicas endoscópicas han representado un gran avance, frente a la cirugía, en la colocación de las ostomías de alimentación. Desde lo que podría,



Figura 5. Paciente portador de una esofagostomía, según publicación de Annals of Surgery en 1967.

en su tiempo haber representado como una gran innovación la práctica de la esofagostomía y su uso como vía de alimentación (fig. 5) hasta las actuales técnicas de colocación percutánea (fig. 6) (endoscópicas o radiológicas) de las ostomías se ha avanzado enormemente, tanto para mejorar la calidad de vida y el bienestar del paciente como la práctica de la nutrición enteral, en sí misma ya que permite desde utilizar sondas de mayores diámetros sin problemas para el paciente como la exigencia de muchos menos recambios así como evitar, especialmente en individuos ancianos y con demencia, la retirada repetidamente de la sonda lo que obliga a su recolocación con las molestias



Figura 6. Gastrostomía de colocación endoscópica asegurada con una brida.

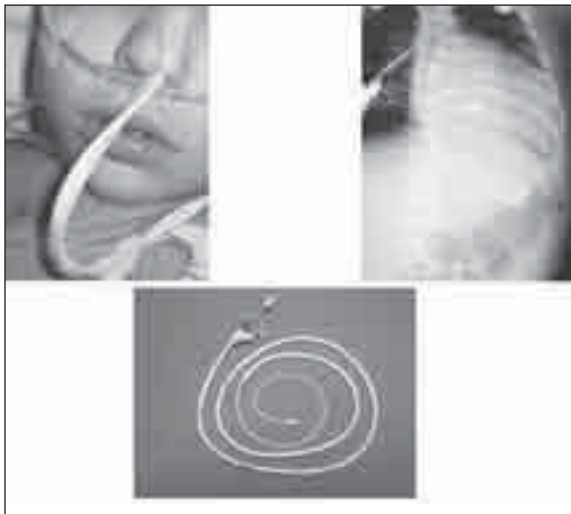


Figura 7. A la izquierda, fotografía de un niño portador de una sonda nasogastroyéyunal. A la derecha, imagen radiológica en la que se puede observar que una de las luces finaliza en el estómago y la otra en intestino delgado. En la parte distal, fotografía de una sonda Stay-put.

oportunas y el coste sobreañadido del material, técnica y tiempo empleado por el personal correspondiente.

Si bien, algunos años antes ya se había descrito la técnica de intubación del intestino mediante endoscopia, tal como viene reflejado en un artículo publicado en la revista *Gut* en el año 1973⁸, fue, concretamente, Jeffrey Ponsky en 1980, quien ya dejó claramente definida la gastrostomía endoscópica percutánea así como todo el proceso de la técnica de colocación de la misma. El mismo autor publicó en 1983 la revisión de 150 casos, (50 pacientes pediátricos y 100 pacientes adultos) de la técnica, con una morbilidad de tan sólo el 10% y sin que reportara ningún caso de mortalidad asociada a la técnica o a sus complicaciones⁹. Fue también el mismo autor, quien unos años más tarde publicó la técnica percutánea de la colocación de la sonda de yeyunostomía¹⁰. Sin embargo, ante las situaciones clínicas en que el paso del endoscopio podía estar dificultado, se precisó de la elaboración y puesta en práctica de la técnica endoscópica por vía radiológica lo que permitió atender a un mayor número de pacientes a los que no era posible colocarles la ostomía por vía endoscópica. Así mismo, para asegurar una mejor calidad de vida, se han ideado las sondas de gastrostomía tipo botón que conllevan una mínima alteración de la imagen corporal y que, especialmente en personas tributarias de nutrición enteral domiciliaria

con relativa buena integración en su medio social, se están usando cada vez con mayor frecuencia.

La necesidad de poder alimentar a pacientes con gastroparesia ha ideado la creación de las sondas de doble luz (Stay-put) (fig. 7). En estas sondas disponemos de dos luces. Una de ellas finaliza en el estómago y permite, concretamente, aspirar el contenido gástrico retenido a consecuencia de la gastroparesia presente, mientras que la otra luz finaliza en yeyuno y en definitiva es que nos permite poder alimentar, vía yeyunal, al paciente. Estas sondas son muy utilizadas en pacientes críticos y en situaciones post cirugía en las que puede existir un íleo gástrico sin que simultáneamente el paciente sea portador de un íleo en intestino delgado que es donde realmente deben ser absorbidos los alimentos. Pero además, de en situaciones post cirugía, sabemos que la presencia de gastroparesia, que dificulta la alimentación por vía enteral es muy frecuente en el paciente crítico¹¹. En un estudio realizado en España, con pacientes críticos que fueron alimentados con nutrición enteral, bien por vía gástrica o bien por vía yeyunal mediante el empleo de sondas Stay-put, se demostró que, en comparación con la alimentación por vía gástrica, esta técnica comportaba menos incidencia de complicaciones gastrointestinales, pero se puso de manifiesto que se requiere una experiencia en la técnica para obtener mejores resultados y, que, a pesar de todo, no comportó menor incidencia de neumonía nosocomial en los pacientes críticos analizados¹².

La dificultad en introducir a pie de cama, las sondas desde la nariz al intestino, ha comportado el diseño de sondas con diseños especiales para facilitar su correcta ubicación (Bengmark). Por otra parte, si bien, en teoría, la disponibilidad de un peso final (sonda lastrada) facilitaría la progresión de la sonda desde el estómago al intestino, ello no se ha demostrado siempre en la práctica clínica. De hecho, actualmente las sondas lastradas sólo se usan para sondar aquellos pacientes en los que la intubación es laboriosa (algunos pacientes críticos portadores simultáneamente de tubos orotraqueales, especialmente los que tienen traumatismos craneoencefálicos).

El material de las sondas, también ha ido evolucionando a lo largo de los años, tanto para mejor comodidad para el paciente como para la mejor

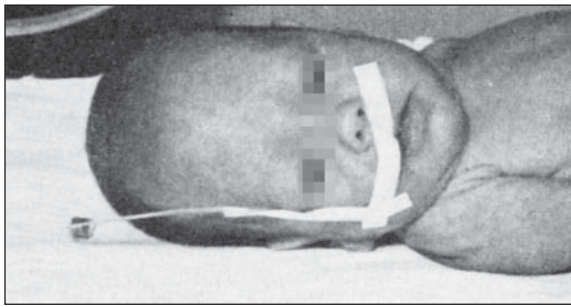


Figura 8. Fijación de una sonda nasogástrica en un niño, según publicación de 1952.



Figura 9. Ejemplo de fijación de una sonda de entrada nasal.

funcionalidad de las mismas. Desde las sondas fabricadas con goma, látex o cloruro de polivinilo que ante la exposición al ácido clorhídrico se volvían rígidas hasta los materiales actualmente empleados (silicona y especialmente, poliuretano) se ha avanzado mucho en este campo.

La realidad, es que en muchos pacientes críticos a los que se les coloca una sonda de gran diámetro y de látex o de cloruro de polivinilo con finalidades de aspirar el contenido gástrico, se suele posteriormente utilizar la misma sonda para nutrir al paciente con los inconvenientes que este tipo de sondas, por su material y por su diámetro, comportan.

No sólo se ha avanzado en el material de las sondas sino incluso en la metodología empleada para su fijación (figs. 8 y 9) y administración (figs. 10 y 11). Sin que nos olvidamos de la evolución de los envases que de la clásica botella de cristal se ha pasado a utilizar material plástico y frascos tipo pack que facilitan la administración y aseguran una mínima manipulación con lo que ello implica ante posibles contaminaciones.

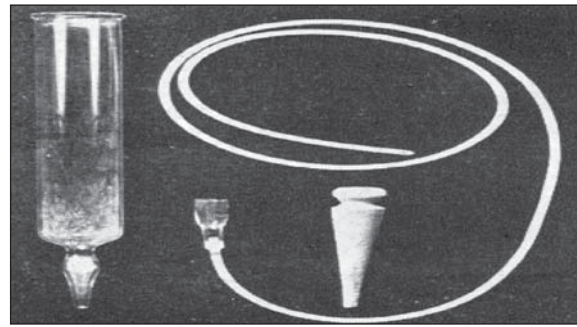


Figura 10. Conexiones para la alimentación enteral, según publicación de 1952.

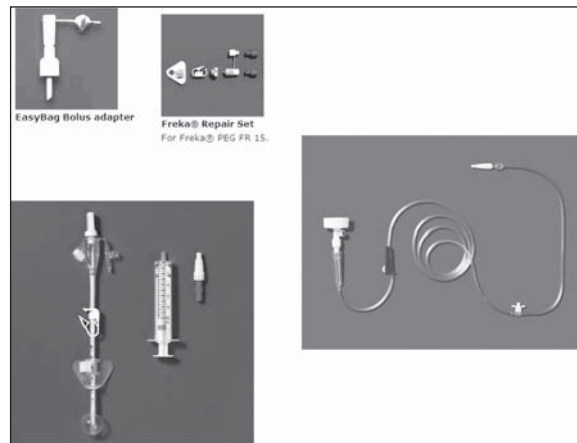


Figura 11. Material utilizado hoy en día en la administración de la nutrición enteral.

>> FÓRMULAS

Desde las mezclas utilizadas como nutrientes en los inicios de la nutrición enteral hasta hoy en día, las modificaciones experimentadas por las fórmulas empleadas han sido enormes. Un buen ejemplo son las dietas químicamente definidas. Fue en el año 1930 cuando surgieron las primeras fórmulas de nutrición enteral químicamente definidas en forma de hidrolizados de caseína. Posteriormente, Greenstein y Winitz, en 1960 diseñaron la primera dieta elemental para uso en humanos, con aminoácidos cristalinos^{13,14}. Henry T. Randall en 1969 (fig. 12) usó con éxito dietas definidas químicamente para la alimentación de pacientes con distintos trastornos gastrointestinales¹⁵. Sabemos que la NASA financió la investigación del posible uso de dietas elementales en el espacio, y Armstrong, Aldrin y Collins fueron los 3 astronautas que se alimentaron con estas dietas durante su viaje espacial a la luna.

Uno de los grandes logros, ha sido la introducción de la fibra. Sabemos que inicialmente las

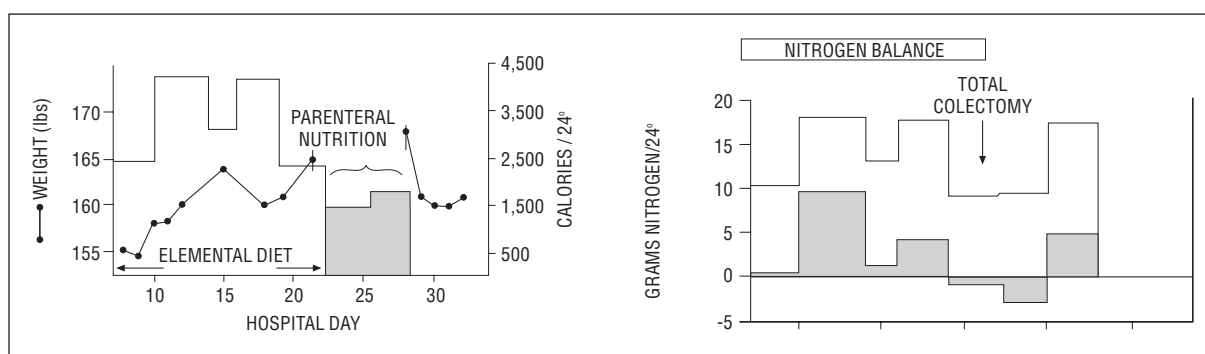


Figura 12. Evolución del peso y del balance nitrogenado en un paciente que recibe dieta elemental.

fórmulas de nutrición enteral no contenían fibra, básicamente por sus efectos sobre la viscosidad y sedimentación. Las tecnologías han permitido que hoy en día las fórmulas de nutrición enteral puedan estar suplementadas con fibra y, de hecho, en el mercado se dispone de infinidad de fórmulas con distintos tipos de fibras, las cuales son muy bien toleradas¹⁶. La composición de las grasas, de manera particular el balance entre grasa saturada e insaturada así como las modificaciones entre los porcentajes de hidratos de carbono y grasa mono insaturada, o el enriquecimiento con determinados ácidos grasos poliinsaturados, o en determinados aminoácidos, ha comportado, sin ninguna duda, la disponibilidad de dietas adecuadas para determinadas situaciones (diabéticos, renales, hepáticos)^{17,18}. Diversos sustratos específicos (glutamina, arginina, nucleótidos, etc.) se han añadido a las fórmulas de nutrición enteral con la finalidad de modificar la respuesta inmune. Hoy en día, a estos nutrientes se les conoce mejor como **farmakonutrientes** por la capacidad de modular algunos aspectos de la respuesta metabólica del organismo a diversas situaciones de agresión y su uso debería responder a la disponibilidad de estudios, de calidad, suficientes en cada situación determinada^{19,20}. Sin que olvidemos los cambios positivos experimentados en el campo de los sabores. Es una realidad que un importante número de pacientes son tributarios de recibir, por un periodo de tiempo determinado, este tratamiento por vía oral y la disponibilidad de diversos sabores tanto en la gama de los dulces como de los salados, facilita el cumplimiento de este tratamiento.

Sin ninguna duda, podemos decir que hoy en día disponemos de sondas, sistemas y fórmulas de nutrición enteral seguras, cómodas, eficaces y efectivas.

>>EL FUTURO

¿Qué esperamos del futuro de la nutrición artificial? La innovación debe seguir estando presente y exige que se lleven a cabo estrategias encaminadas a la continua mejora de este tratamiento. Sin embargo y contando con ello, el futuro de la nutrición artificial exige, que se lleve a cabo, de modo rutinario en los pacientes tributarios de este tratamiento, algo tan elemental como una **valoración correcta del estado de nutrición** que permita identificar los pacientes que se pueden beneficiar de un tratamiento nutritivo. Una vez ello se haya conseguido como una premisa imprescindible antes de iniciar cualquier tipo de nutrición artificial, se deberá profundizar en el desarrollo de la **ecnutrición** como recontaminante intestinal y para favorecer la digestión y absorción. Así mismo, se desarrollarán nuevas **fórmulas organoespecíficas** dirigidas a situaciones clínicas concretas, se diseñarán fórmulas con diversos **farmakonutrientes**, y de manera muy especial, deberemos enfocar los estudios en **nutrientes simples**, estudiados de forma **disociada**, probados en **extensas poblaciones** de pacientes **homogéneos** y en ensayos clínicos **aleatorizados** diseñados con **rigor** para poder disponer de la **evidencia científica** que avale cualquier propuesta de tratamiento nutritivo.

Y, ¿por qué no soñar en los **"OMICS"** aplicados a la nutrición enteral?. Se entiende por **nutrigenómica**, "la unión entre la salud, la dieta y la genómica"²¹. La genómica crea oportunidades sin precedentes para incrementar el conocimiento de cómo la modulación genética de los nutrientes y la expresión proteica pueden influenciar el metabolismo celular. Quizás los **"ómics"** se podrían aplicar a la nutrición, con la premisa de que las variaciones genéticas afec-

tan no sólo la tolerancia a los alimentos sino también los requerimientos dietéticos, quizás podremos establecer **recomendaciones dietéticas individualizadas de acuerdo al genotipo**

contribuyendo a reducir los riesgos de las enfermedades degenerativas, incrementar la salud y mejorar la calidad de vida con el incremento de la edad.

BIBLIOGRAFÍA

1. McCamish MA, Bounous G, Geraghty ME. History of enteral feeding: past and present perspectives. En: Enteral and tube feeding, JL Rombeau, RH Rolandelli. W.B. Saunders Company. Philadelphia, Pennsylvania. Third Edition. 1997; pp. 1-11.
2. Álvarez Hernández J, Peláez Torres N, Muñoz Jiménez A. Utilización clínica de la nutrición enteral. *Nutr Hosp* 2006; 21: 87-99.
3. Brown-Sequard CE. Feeding per rectum in nervous affections. *Lancet* 1878; 1: 144.
4. Bliss DW. Feeding per rectum: as illustrated in the case of the late President Garfield and others. *Med Rec* 1882; 22: 64.
5. Pareira MD. Therapeutic nutrition with tube feeding. Springfield. IL: Charles C Thomas, 1959.
6. Max Einhom The influence of the weight of the duodenal tube tip on its entrance time. *Am J Dig Dis* 1940; 7: 136-138.
7. Ravdin IS. Some aspects of nutrition in surgical patients. *Cal Wst Med* 1940; 52: 68-70.
8. Keller RT. A technique of intestinal intubation with the fiberoptic endoscope. *Gut* 1973; 14: 143-144.
9. Ponsky JL, Gauderer MWL, Stellato TA. Percutaneous endoscopic gastrostomy. *Arch Surg* 1983; 118: 913-914.
10. Ponsky JL, Aszodi A. Percutaneous endoscopic jejunostomy. *Am J Gastroenterol* 1984; 79: 113-116.
11. Heyland DK, Tougas G, King D et al. Impaired gastric emptying in mechanically ventilated, critically ill patients. *Intensive Care Med* 1996; 22: 1339-1344.
12. Montejo JC, Grau T, Acosta J, Ruíz-Santana S, Planas M, García-de-Lorenzo A et al. Multicenter, prospective, randomized, single-blind study comparing the efficacy and gastrointestinal complications of early jejunal feeding with early gastric feeding in critically ill patients. *Crit Care Med* 2002; 30: 796-800.
13. Greenstein JP, Birnbaum SM, Winitz M et al. Quantitative nutritional studies with water-soluble chemically defined diets. I. Growth, reproduction and lactation in rats. *Arch Biochem Biophys* 1957; 72: 396.
14. Winitz M, Seedman DA, Graff J. Studies in metabolic nutrition employing chemically defined diets. I. Extended feeding of normal human adult men. *Am J Clin Nutr* 1970; 23: 525.
15. Stephens RV, Randall HT. Use of a concentrated, balanced, liquid elemental diet for nutritional management of catabolic states. *Ann Surg* 1969; 82: 1457.
16. Elia M, Engfer MB, Green CJ, Silk DBA. Systematic review and meta-analysis: the clinical and physiological effects of fibre-containing enteral formulae. *Aliment Pharmacol Ther* 2008; 27: 120-145.
17. Elia M, Ceriello A, Laube H, Sinclair AJ, Engeer M, Stratton R. Enteral nutrition support and use of diabetes –specific formulas for patients with diabetes. A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Care* 2005; 28: 2267-79.
18. Nielsen A, Korentz RL, Kjaergard LL, Gluad C. Branched-chain amino acids for hepatic encephalopathy (Cochrane Review). En: Cochrane Library. Issue 3. Oxford: Update Software, 2003.
19. Schloerb PR. Immune-enhancing diets: products, components and their rationales. *JPEN* 2001; 25 (2 Suppl): S3-S7.
20. Elia M, Van Bokhorst-de van der Schueren MAE, Garvey J et al. Enteral (oral or tube administration) nutritional support and eicosapentaenoic acid in patients with cancer: A systematic review. *Int J Oncol* 2006; 28: 5-23.
21. Stover PJ. Influence of human genetic variation on nutrition requirements. *Am J Clin Nutr* 2006; 83 (suppl): 436S-42S.

[r e v i s i ó n]

Papel de la nutrición en la prevención y evolución de la enfermedad de Alzheimer

R. Burgos Peláez¹, I. Bretón Bresmes², M. Planas Vilà³

¹Unidad de Soporte Nutricional. Hospital Universitario Vall d'Hebron. Barcelona. ²Unidad de Nutrición. Hospital Universitario Gregorio Marañón. Madrid. ³Profesora de la Escuela de Ciencias de la Salud. Universidad de Vic. Barcelona.

Palabras clave

enfermedad de Alzheimer, demencia, enfermedad neurodegenerativa

>> RESUMEN

La importancia del estado de nutrición en el desarrollo del cerebro y en las funciones cognitivas es indiscutible. Existen numerosas evidencias de que la dieta tiene un papel importante en la patogenia de las enfermedades neurodegenerativas que cursan con demencia, en especial en la enfermedad de Alzheimer. No obstante, existen múltiples problemas metodológicos para investigar la relación entre la dieta y la neurodegeneración. La inflamación parece ser un denominador común responsable de la naturaleza progresiva de la neurodegeneración, y el objetivo de los tratamientos testados será modificar el estado inflamatorio crónico y sus mecanismos de acción.

Las evidencias que sostienen la relación entre dieta y enfermedad de Alzheimer con frecuencia derivan de estudios epidemiológicos, y los resultados no siempre han podido ser confirmados en estudios prospectivos debido a las dificultades en su diseño. Por otro lado, los estudios de intervención han mostrado resultados controvertidos.

En la siguiente revisión se analizan las evidencias científicas que apoyan una relación entre la enfermedad de Alzheimer y la dieta y por tanto una posibilidad de modulación nutricional. Asimismo, se analiza la actuación nutricional y algunas consideraciones éticas en el soporte nutricional de la enfermedad de Alzheimer avanzada.

Nutr Clin Med 2010; IV (2): 98-107

Key words

Alzheimer's disease, dementia, neurodegenerative disease

>> ABSTRACT

The importance of the nutritional status in brain development of cognitive functions is not a matter of debate. There is much evidence showing that diet plays an important role in the pathogenesis of neurodegenerative diseases associated with dementia, and particularly Alzheimer's disease. There are, however, many methodological problems to investigate in the relationship between diet and neurodegeneration. Inflammation seems to be a common factor responsible for the progressive nature of neurodegeneration and the aim of the therapies tried will be to modify the chronic inflammatory state and its mechanisms of action.

The evidence that supports the relationship between diet and Alzheimer's disease usually derives from epidemiological studies and the results have not always been confirmed in prospective studies due to design difficulties. Furthermore, interventional studies have shown controversial results.

The following review analyzes the scientific evidence that supports the relationship between Alzheimer's disease and diet and, thus, the possibility for nutritional modulation. In addition, the nutritional intervention and some ethical issues regarding nutritional support in advanced Alzheimer's disease are analyzed.

Nutr Clin Med 2010; IV (2): 98-107

Correspondencia

R. Burgos Peláez. Coordinadora Unidad de Soporte Nutricional. Hospital Universitario Vall d'Hebron. Paseo Vall d'Hebron, 117-127. 08035 Barcelona. E-mail: 26476rbp@comb.es

La importancia del estado de nutrición en el desarrollo del cerebro y en las funciones cognitivas es indiscutible (tabla 1)¹. Para el mantenimiento de una función cognitiva óptima parece ser recomendable la preservación de un correcto estado nutricional y además, entre otros factores, la ingesta adecuada pero no excesiva de calorías, el consumo abundante de vitaminas antioxidantes, vitaminas del grupo B y minerales, o también el hecho de realizar dietas moderadas en grasas, especialmente en grasa saturada y colesterol, y ricas en frutas y vegetales.

A pesar de que existen numerosas evidencias de que la dieta tiene un papel importante en la patogenia de las enfermedades neurodegenerativas, existen múltiples problemas metodológicos para investigar la relación entre dieta y dichas enfermedades. Dado que son enfermedades con un largo período de latencia y de evolución lenta, los estudios prospectivos son muy complejos de diseñar. Por lo tanto, las evidencias se sostienen en estudios caso-control o estudios poblacionales, con todas las limitaciones que ello comporta. Los estudios epidemiológicos que evalúan el efecto de la dieta en las enfermedades neurodegenerativas deben considerar frecuentes factores de confusión: edad, sexo, hábitos tóxicos, factores socioeconómicos, geográficos, diferencias raciales, y la enorme dificultad de separar el efecto de nutrientes específicos de la dieta habitual. Por otro lado, es muy difícil establecer relaciones de causalidad de los estudios epidemiológicos puesto que la propia enfermedad puede variar tanto los requerimientos nutricionales como los hábitos dietéticos ya en el período preclínico. Otra de las limitaciones de los estudios que evalúan la relación entre dieta y enfermedad es la dificultad de medir los nutrientes de forma retrospectiva amplia y fiable.

En las enfermedades neurodegenerativas más frecuentes, la inflamación parece ser un denominador común responsable de la naturaleza progresiva de la neurodegeneración², y el objetivo de los tratamientos testados será modificar el estado inflamatorio crónico y sus mecanismos de acción.

En la siguiente revisión se considerarán la enfermedad neurodegenerativa crónica más frecuentes, la enfermedad de Alzheimer y se analizarán las evidencias científicas que apoyan el papel de la dieta en la etiopatogenia o en la modificación de la evolución de la enfermedad³.

>> ENFERMEDAD DE ALZHEIMER

La enfermedad de Alzheimer (EA) es la causa más frecuente de demencia en la edad adulta. La incidencia de EA se incrementa fuertemente con la edad, y su prevalencia se está incrementando en todo el mundo debido al aumento en la expectativa de vida. Clínicamente se caracteriza por un déficit cognitivo progresivo e irreversible y alteraciones de la conducta que afectan a la memoria, la capacidad de aprendizaje, actividades de la vida diaria y a la calidad de vida. No hay un tratamiento efectivo que detenga la evolución de la EA o prevenga su inicio, ya que la fisiopatología de la enfermedad no se conoce. Se han implicado diversos factores de riesgo como la cultura, la dieta, el estilo de vida, el nivel socioeconómico, factores genéticos e incluso traumatismos, aunque el grado de contribución de cada factor es controvertido.

La neurodegeneración en la enfermedad de Alzheimer ocurre como resultado del acúmulo de placas de β -amiloide en el cerebro, que se incrementa con la edad. Este acúmulo provoca una res-

TABLA 1. PRINCIPALES SUSTRATOS QUE ACTUARÍAN SOBRE LAS FUNCIONES COGNITIVAS

Sustrato	Mecanismos de actuación
Ácidos grasos poliinsaturados	Composición de las membranas celulares Producción de eicosanoides
Triptófano, lecitina, tirosina	Producción de neurotransmisores
Hidratos de carbono	Producción de neurotransmisores Índice glucémico
Chocolate, magnesio, cafeína, fenilalanina	Liberación de endorfinas
Antioxidantes	Protección de las neuronas frente a toxinas
Fosfatidilserina	Mantenimiento de la membrana neuronal Aumento del número de receptores y ramificaciones dendríticas Estimulación de la liberación de neurotransmisores
Colina, citidilcolina, lecitina	Mantenimiento de la membrana neuronal Aumento de la disponibilidad de acetilcolina Facilitación de la actividad de los sistemas dopaminérgicos
Piracetam	Facilitación de la actividad de los sistemas colinérgicos, noradrenérgicos y dopaminérgicos Mantenimiento de los receptores neuronales Protección de las neuronas frente a toxinas
Vinpocetina	Incremento del flujo cerebral Aumento del transporte y la captación de glucosa Elevación de la disponibilidad de acetilcolina
Acetil-L-carnitina	Incremento de la producción neural de energía Protección de las neuronas frente a toxinas Mantenimiento de los receptores neuronales Aumento de la disponibilidad de acetilcolina

puesta inflamatoria que lleva a un daño oxidativo mediado por especies reactivas de oxígeno, con daño-muerte celular de las neuronas adyacentes. Otra de las características neuropatológicas de la EA es la presencia de ovillos neurofibrilares, compuestos principalmente por filamentos de la proteína asociada a los microtúbulos tau. La proteína tau es necesaria para el ensamblaje y la estabilización de los microtúbulos, la desestabilización de los cuales provoca un metabolismo proteico inapropiado, disrupción de la señal y fallo en la sinapsis, lo que conduce a un fallo en la comunicación celular y colapso de los microtúbulos, factores que contribuyen a la neurodegeneración. En la etiopatogenia de la EA también se han implicado la generación de productos avanzados de la glicosilación. Estos productos resultan de la glicosilación no enzimática de proteínas, y son potentes estimulantes de algunas citoquinas proinflamatorias y de la sintasa del óxido nítrico inducible.

Numerosos estudios epidemiológicos se han llevado a cabo para identificar factores de riesgo

modificables en la EA⁴. Se han identificado numerosos factores dietéticos y de estilo de vida ligados a un mayor riesgo de EA. No obstante, hay muy pocos estudios randomizados y controlados con humanos que exploren la relación entre la dieta y la enfermedad.

>>RELACIÓN ENTRE LA DIETA Y EL DESARROLLO Y EVOLUCIÓN DE LA EA

Restricción calórica

La dieta se ha identificado como un posible factor importante en la etiopatogenia de la EA, apoyado por algunos estudios epidemiológicos. La EA es mucho más frecuente en EEUU y en Europa en comparación con países como China, Japón o Nigeria. Se ha postulado que las diferencias en la ingesta de grasa y de calorías podrían tener un papel importante⁵. En estudios anima-

les, los ratones sometidos a ingesta calórica reducida tienen una mayor expectativa de vida y una menor incidencia de enfermedad neurodegenerativa en comparación con los ratones alimentados *ad libitum*. El mecanismo por el cual la restricción calórica podría actuar sería a través de una menor generación de especies reactivas de oxígeno, y una atenuación del daño oxidativo en las proteínas, lípidos y ADN que conlleva el envejecimiento y la neurodegeneración. Tanto en animales como en humanos, reducir la ingesta calórica manteniendo un adecuado estado nutricional tiene como consecuencia una mayor longevidad y un menor riesgo de diferentes tipos de enfermedades incluyendo la EA. No obstante, aunque podría considerarse la restricción calórica (manteniendo un adecuado estado nutricional) como tratamiento preventivo para la EA, se debe ser muy cauto a la hora de recomendarla a pacientes con la enfermedad manifiesta, ya que uno de los problemas principales de la EA es la pérdida de peso y la desnutrición.

Alimentos específicos

Grasas

Se han identificado algunos alimentos específicos relacionados con un mayor o menor riesgo de desarrollar EA^{6,7}. La ingesta elevada de pescado y por tanto de ácidos grasos omega-3 se asocia con un menor riesgo de EA, mientras que la ingesta elevada de ácidos grasos omega-6 en margarinas, mantequillas y otros productos lácteos pueden incrementar el riesgo de desarrollar la enfermedad. Los ácidos grasos omega-3 tienen cierta capacidad de eliminar radicales libres, incrementar la resistencia al estrés oxidativo y reducir la peroxidación lipídica a través del incremento de la actividad de enzimas antioxidantes endógenos como la glutatión peroxidasa, la catalasa o la superóxido-dismutasa. Los niveles plasmáticos de ácidos grasos omega-3 se asocian directamente con la función cognitiva, y se han hallado reducidos en los pacientes con EA. Por otro lado, los ácidos grasos omega-3 podrían incrementar la biodisponibilidad de algunos nutrientes en el cerebro alterando algunos componentes vasculares como la integridad de la barrera hemato-encefálica y la eficiencia de algunos transportadores. La ingesta elevada de grasa, en particular de ácidos grasos saturados omega-6 se asocia con un peor funcionamiento

cognitivo y se ha identificado como un factor de riesgo para la EA. En el estudio de Rotterdam, la ingesta elevada de grasas, especialmente saturadas, se asoció con una incidencia incrementada de demencia, mientras que la dieta rica en pescado se asoció con una menor incidencia de todas las formas de demencia, pero sobre todo de EA. Uno de los mecanismos que podrían explicar entre ingesta elevada de grasas, sobre todo saturadas, y el déficit cognitivo sería a través del desarrollo de insulín-resistencia. Los pacientes con EA muestran una menor expresión de receptores para la insulina en el cerebro, y en ratones transgénicos se ha observado que la resistencia a la insulina inducida por la dieta se acompaña de acumulo de amiloide. Otros estudios en ratones *knock out* para el receptor de insulina neuronal apoyan la evidencia de que la resistencia a la insulina en el cerebro puede contribuir al desarrollo de demencia, aunque la insulín-resistencia por sí sola es insuficiente para inducir cambios neurodegenerativos.

Vitaminas y antioxidantes

Dado que el proceso de envejecimiento está fuertemente relacionado con el estrés oxidativo, las vitaminas y otros compuestos antioxidantes han sido objeto de numerosos estudios^{8,9}.

Entre los alimentos asociados con un menor riesgo de EA se hallan los alimentos ricos en ácido fólico como los vegetales verdes, las frutas cítricas, el hígado y cereales integrales. El déficit de ácido fólico puede provocar anomalías en la proliferación, diferenciación y supervivencia neuronal. Los niveles de folato en líquido cefalorraquídeo correlacionan bien con los niveles en LCR de la proteína tau fosforilada. La disminución del riesgo de EA podría estar mediada además por una reducción en los niveles de homocisteína. La homocisteína elevada incrementa el riesgo de diversas enfermedades asociadas a la edad, alterando el mecanismo de reparación del ADN e induciendo el daño del mismo y la muerte celular. Sin embargo, algunas evidencias apoyan el hecho de que la relación entre el folato y la función cognitiva es independiente de los niveles de homocisteína, sugiriendo el papel directo de algunas de las vitaminas del grupo B en el cerebro. Las vitaminas del grupo B tienen un papel crucial en los procesos de metilación, vitales para el metabolismo energético de la

célula. La formación de membranas, la síntesis de neurotransmisores y su liberación son procesos que demandan energía y que requieren procesos de metilación.

La ingesta de antioxidantes de la dieta también se asocia con un menor riesgo de EA. Los antioxidantes y los quelantes de radicales libres reducen el daño oxidativo disminuyendo la inflamación, por lo que tendrían un efecto neuroprotector. En este sentido, los principales componentes de la dieta Mediterránea contribuyen a la protección contra el deterioro cognitivo asociado a la edad: ingesta elevada de ácidos grasos monoinsaturados, pescado, cereales, aceite de oliva y vino tinto. La elevada capacidad antioxidante de algunos de estos alimentos, conjuntamente con la ingesta calórica reducida asociada a la dieta Mediterránea podría explicar la disminución de la incidencia de EA. No obstante, no hay suficientes evidencias científicas suficientes como para realizar intervenciones dietéticas utilizando la dieta Mediterránea como parte del tratamiento de la EA, y únicamente se recomienda dicha dieta para disminuir el riesgo cardiovascular, de obesidad, diabetes e hipertensión.

Los componentes dietéticos que tienen propiedades antioxidantes son:

- Algunos sacáridos diferentes de la glucosa incluidos en las semillas, gomas y jugos de algunas plantas.
- Compuestos polifenólicos, particularmente los flavonoides que se encuentran en el té, vino tinto y frutas y verduras frescas. Los polifenoles tienen propiedades quelantes de los radicales libres y los metales, y tienen la habilidad de modular algunas vías de señalización celular y de expresión génica implicados en el ciclo celular y en la supervivencia celular.
- Minerales, carotenoides y vitaminas incluidas en frutas y verduras frescas.

El impacto de las vitaminas antioxidantes C, E y β -caroteno en la función cognitiva de pacientes sin demencia ha sido investigado en numerosos estudios transversales, con resultados controvertidos (tabla 2). En un gran estudio prospectivo de cohortes realizado en Holanda, el consumo de β -caroteno, flavonoides y la ingesta elevada de vitamina E se asoció a un menor riesgo de EA. En

otro estudio, el consumo de suplementos vitamínicos se asoció también a un menor riesgo de EA. Asimismo, el uso combinado de vitamina E y C se ha asociado con un menor riesgo de la enfermedad, pero no por separado. Ambas vitaminas administradas conjuntamente son más eficaces en reducir la lipoperoxidación que cada una por separado. Sin embargo, la relación entre la función cognitiva y diferentes marcadores plasmáticos de estado oxidativo no se ha hallado de forma consistente. Se han descrito cifras bajas de glutatión, selenio, SOD y vitamina E en pacientes con función cognitiva alterada, o modestas correlaciones entre los niveles bajos y el deterioro de algunos tests que evalúan diversos aspectos de la misma.

La ingesta elevada de niacina (ácido nicotínico) en alimentos (carnes, legumbres, frutos secos, cereales enriquecidos, café, té) se ha descrito inversamente relacionada con la EA, y el efecto protector se observa incluso con niveles de ingesta normales¹⁰.

Se ha realizado algunos estudios suplementando con mezclas de micronutrientes¹¹ en pacientes con enfermedad de Alzheimer incipiente. La suplementación con alfa tocoferol, vitamina C, B12, folato, zinc, cobre, manganeso, arginina y proteína sérica no modificó ningún test de función cognitiva a 6 meses del tratamiento¹². Sin embargo, se han hallado algunos resultados prometedores suplementando con una mezcla de nutrientes (monofosfato de uridina, colina, EPA, DHA, fosfolípidos, vitaminas del grupo B y antioxidantes) en 212 pacientes con enfermedad de Alzheimer incipiente, con mejorías en algunos tests cognitivos que exploran la memoria.

La relación entre el colesterol de la dieta y la función cognitiva es controvertida. El colesterol parece ser necesario para la síntesis de un fragmento de la proteína precursora amiloide. En líquido cefalorraquídeo de pacientes con EA se han hallado menores niveles de colesterol libre y esterificado en comparación con controles sin demencia. En algunos estudios epidemiológicos se ha hallado relación positiva entre el incremento de los niveles plasmáticos de LDL-colesterol y la incidencia de demencia. De la misma manera, algún estudio ha demostrado una reducción en la incidencia de demencia en los pacientes con HDL-colesterol elevado. En ambos casos, los estudios presentan numerosos factores

TABLA 2. RESUMEN DE ESTUDIOS RELATIVOS A LA INGESTA DE ANTIOXIDANTES Y RIESGO DE ENFERMEDAD DE ALZHEIMER³

Referencia	Estudio	Diseño	Participantes	Exposición	Objetivo	Resultados
Masaki	Honolulu-Asia Aging Study	Cohortes	3.385 hombres, edad 71-93 años	Uso de suplementos de vitaminas C y E	EA, demencia mixta, demencia vascular. Función cognitiva	La ingesta de suplementos de ambas vitaminas se asoció a un menor riesgo de demencia vascular, pero no al riesgo de EA. La ingesta de vitaminas se asoció con mejor función cognitiva
Grodstein	Nurse's Health Study	Cohortes	14.968 mujeres, edad 70-79 años	Uso de suplementos de vitaminas C y E	TICS, retraso en la repetición de lista de 10 palabras, retraso en la repetición de la EBTM, frecuencia verbal	Los consumidores habituales de suplementos tienen mejores scores globales que los no consumidores
Zandi	Cache County Study	Cohortes	4.540, 90% > 65 años	Uso de suplementos de vitamin C y E	Incidencia de EA	Reducción del riesgo de EA en consumidores de la combinación vit C + E, pero no por separado
Engelhart	Rotterdam Study	Cohortes	5.395, edad > 55 años	Ingesta de vitamina C y E, carotenos y flavonoides medido por cuestionario de frecuencias		Las vitaminas C y E de la dieta se relacionan inversamente con el riesgo de demencia
Morris	Chicago Health and Aging Project	Cohortes	2.889 residentes, edad 65-102 años	Ingesta de vitamina E y C y carótenos de la dieta	Cambios cognitivos en EBMT, MMSE, test de símbolos (basal y 3 años)	La vitamina E se relaciona inversamente con el deterioro cognitivo
Morris	Chicago Health and Aging Project	Cohortes	815 ancianos en la comunidad (> 65 años)	Ingesta de vitaminas C, E, beta-caroteno de la dieta y suplementos	Incidencia de EA	La ingesta de vitamina E se relaciona inversamente con un menor riesgo de EA. No se observa ninguna asociación con la ingesta de suplementos de vitamina E, vitamina C o carotenoides
Luchsinger	Washington Height Columbia Aging Project	Cohortes	980 ancianos en la comunidad (> 65 años)	Ingesta de vitaminas C, E, beta-caroteno de la dieta y suplementos	Incidencia de EA	No se observa relación entre antioxidantes y EA

TICS: cuestionario telefónico del estado cognitivo.
EBTM: East Boston Memory Test.

de confusión, el más importante de los cuales es la dificultad de separar los casos de demencia vascular, por lo que son difíciles de interpretar. Los estudios longitudinales prospectivos también sugieren alguna relación entre el colesterol y la EA. En una población italiana, los pacientes con EA presentaron cifras más elevadas de colesterol LDL que los controles, sin hallarse diferencias en las cifras de colesterol HDL. Este hallazgo no ha sido confirmado en otros estudios. Por otro lado, las cifras bajas de colesterol plasmático se han asociado a un mayor deterioro cognitivo en tres años en ancianos japoneses sin demencia.

Algunas observaciones clínicas y epidemiológicas en los años 80 que indicaban que los pacientes afectados de artritis reumatoide tenían una menor incidencia de EA hicieron sugerir que los antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) podían tener un efecto protector contra la EA. Estos hallazgos, aunque no concluyentes, sugieren de forma potente un papel importante de la reacción inflamatoria aguda y de las citoquinas en la patogénesis de la EA. Otros estudios, por el contrario, no han confirmado que los AINEs tengan ningún efecto significativo en el inicio de la EA.

En resumen, los datos epidemiológicos sugieren que la nutrición puede tener un papel en la prevención de la EA, pero aún son inconsistentes. La contribución relativa de macro y micronutrientes está apoyada en estudios epidemiológicos que enfatizan la importancia del contexto dietético, más que de nutrientes aislados. Por otro lado, los estudios más recientes sugieren cierto beneficio de algunos componentes nutricionales para compensar algunos de los procesos que conllevan neurodegeneración, lo que podría ser de enorme interés especialmente en las fases iniciales de la enfermedad.

Conforme evoluciona la enfermedad de Alzheimer, los síntomas de la misma hacen que los pacientes tengan dificultades progresivas para auto-alimentarse, por lo que la desnutrición es frecuente. La pérdida de peso es frecuente, y puede ser uno de los síntomas iniciales de que la EA progresa. En estas fases, se han asociado algunos déficits en vitaminas y micronutrientes con la disfunción cognitiva, pero la suplementación no ha ido acompañada de una mejoría neurocognitiva¹². Los pacientes con EA avanzada pueden ser incompetentes para comer por boca,

o pueden tener disfagia severa que contraindique la vía oral.

>>RECOMENDACIONES NUTRICIONALES PARA LOS PACIENTES CON ALZHEIMER

El estado nutricional debe evaluarse en el momento del diagnóstico de la EA, y reevaluarse durante el seguimiento. Se aconseja evaluar el peso en el momento del diagnóstico de la enfermedad, y realizar el Mini Nutritional Assessment. El peso debe monitorizarse mensualmente en domicilio o residencia del paciente, y especialmente si se produce alguna enfermedad intercurrente o algún ingreso hospitalario. La pérdida de peso o la anorexia deben alertar a los cuidadores y requieren evaluación nutricional. Debe plantearse intervención nutricional si se produce pérdida de peso de 5% o más durante un período de 3 a 6 meses.

Los pacientes pueden tener alteraciones en el comportamiento alimentario, que pueden ser evaluadas y monitorizadas con la escala de Blandford (Blandford Aversive Feeding Behaviour Inventory)¹³, que evalúa:

- Alteraciones selectivas del comportamiento alimentario (rechazo a comer algunos alimentos).
- Alteraciones del comportamiento activas (rechazo a comer).
- Dispraxia oral y trastornos de la atención.
- Disfagia orofaríngea (pérdida de la coordinación muscular durante la masticación y la deglución).
- Dependencia para ser alimentado.

>>GUÍA PRÁCTICA PARA EL DIAGNÓSTICO Y EL MANEJO DE LA PÉRDIDA DE PESO EN LOS PACIENTES CON EA

Recientemente se ha publicado un consenso de expertos focalizados en el manejo de la pérdida

de peso en los pacientes con EA^{14,15}. Los pacientes desnutridos presentan una peor evolución de la enfermedad, aunque se han reportado mejores respuestas a los fármacos inhibidores de la acetilcolinesterasa.

Podríamos resumir las recomendaciones en los siguientes apartados:

- Para los pacientes diagnosticados de EA, se aconseja una dieta variada y equilibrada y actividad física diaria para prevenir la pérdida de peso¹⁶.
- Evaluar si existen causas médicas reversibles o socioambientales para la pérdida de peso. Evaluar el posible papel contribuyente de los fármacos que está tomando el paciente, en especial de los inhibidores de la acetilcolinesterasa. Estos fármacos pueden provocar pérdida de peso en algunos pacientes debido a efectos secundarios gastrointestinales. La pérdida de peso suele suceder al inicio del tratamiento o cuando se incrementa la dosis. No obstante, el riesgo de pérdida de peso es menor en pacientes tratados con inhibidores de la acetilcolinesterasa en estudios a un año^{17,18}.
- Los profesionales de la salud que atienden a los pacientes con EA y los cuidadores deben seguir entrenamiento focalizado en la detección de riesgo nutricional y en la dieta a seguir por los pacientes.
- Planificar la dieta: dieta enriquecida, fraccionada, alimentos que el paciente pueda manejar con las manos,...
- Procurar que el paciente beba regularmente durante el día. La prevención de la deshidratación forma parte importante del manejo de los pacientes con EA. El uso de bebidas nutritivas está particularmente recomendado.

>> SUPLEMENTACIÓN NUTRICIONAL EN PACIENTES AFECTOS DE EA

Diversos estudios han conseguido demostrar que la suplementación oral en los pacientes con EA tiene un efecto beneficioso sobre la ingesta oral y sobre el estado nutricional de los pacientes con EA, aunque los resultados sobre el peso y sobre las cifras de albúmina han sido controverti-

dos. Estas discrepancias pueden deberse a heterogeneidad en los pacientes incluidos en el estudio, el uso de diferentes fórmulas y diferente duración de la suplementación, así como del cumplimiento de la misma^{19,20}

>> NUTRICIÓN ENTERAL EN PACIENTES CON EA EVOLUCIONADA

En fases avanzadas de la enfermedad, cuando progresan las dificultades para la deglución, se puede plantear la necesidad de nutrición enteral vía sonda nasogástrica o gastrostomía endoscópica percutánea. No obstante, esta decisión debe discutirse ampliamente con la familia para establecer bien los riesgos/beneficios del tratamiento²¹.

Debe tenerse en cuenta que la mortalidad después de realizar una gastrostomía endoscópica percutánea es más elevada en pacientes con demencia avanzada que en otras indicaciones de la técnica^{22,23}.

Los argumentos que habitualmente se esgrimen en casos de disfagia en otras patologías diferentes a la EA evolucionada no se han podido demostrar en la EA, y en la actualidad no hay datos concluyentes que apoyen la nutrición enteral versus nutrición oral en la demencia avanzada²⁴:

- En mejorar el estado nutricional.
- En prevenir la neumonía por aspiración (la SNG no previene la aspiración de las secreciones orofaríngeas ni el reflujo gastroesofágico, incluso puede incrementarlo al mantener abierto el esfínter esofágico inferior).
- En reducir el riesgo de úlceras por presión.
- En reducir infecciones.
- En mejorar el estado funcional.
- En prolongar la supervivencia.
- En mejorar el confort del paciente.

Algunas sociedades científicas como la Sociedad Europea de Nutrición Parenteral y Enteral (ESPEN) se han manifestado sobre la actuación

en la demencia avanzada, considerando que en situación de demencia terminal no debe recomendarse el uso de nutrición enteral por sonda (considerándose demencia terminal aquellos pacientes irreversibles, inmóviles, sin posibilidad de comunicarse y completamente dependientes)²⁵.

Recientemente se ha publicado una revisión sistemática de la literatura para elucidar si la nutrición enteral es de utilidad en los pacientes con demencia avanzada²⁶. No se ha podido identificar ningún ensayo clínico randomizado y controlado, probablemente por problemas éticos de diseño. Se consideraron siete estudios controlados observacionales, en 6 de ellos se evaluó la mortalidad, incluyendo 1.821 pacientes (409 con sonda). No hubo evidencias de mayor supervivencia en los pacientes que recibieron alimentación enteral. Ninguno de los estudios examinó la calidad de vida y no hubo beneficio en cuanto al estado nutricional o la prevalencia de las úlceras de presión. Las conclusiones de los autores han sido que a pesar del número elevado de pacientes que reciben esta intervención, no existen

pruebas suficientes para sugerir que la alimentación enteral es beneficiosa en los pacientes con demencia avanzada.

>> ALTERNATIVAS CONSERVADORAS A LA NUTRICIÓN POR SONDA

Deben recomendarse la utilización de un adecuado consejo dietético y de todos los cuidados paliativos disponibles para mejorar la ingesta oral y evitar la aspiración, y para mantener el confort del paciente y el cuidado global.

Para conseguir estos objetivos, se recomienda el uso de "finger foods" (alimentos que pueden ser manejados con las manos), alimentos preferidos por el paciente, sabores fuertes, alimentos calientes o fríos y enriquecedores de la dieta.

No obstante, este abordaje necesita un incremento del personal de asistencia y del tiempo dedicado a las comidas en los pacientes con EA avanzada.

BIBLIOGRAFÍA

1. Planas M, Burgos R, Puiggrós C. Nutrición en el estrés psicosocial y las alteraciones neurológicas. En: Tratado de Nutrición. Nutrición Clínica. Gil A. Ed. Ed. Acción Médica, Madrid 2005.
2. DeLegge MH, Smoke A. Neurodegeneration and inflammation. *Nutr Clin Pract* 2008; 23: 35-41.
3. Burgos R, Virgili N. Papel de la nutrición en la prevención y evolución de las enfermedades neurodegenerativas. *Nutr Hosp* 2008; (Supl. 2): 13-25.
4. Steele M, Stuchbury G, Münch G. The molecular basis of the prevention of Alzheimer's disease through healthy nutrition. *Experimental Gerontol* 2007; 42: 28-36.
5. Pasinetti GM, Eberstein JA. Metabolic síndrome and the role of dietary lifestyles in Alzheimer's disease. *J Neurochem* 2008; 106: 1503-1514.
6. Van der Beek EM, Kamphuis P. The potential role of nutritional components in the management of Alzheimer's disease. *Eur J Pharmacol* 2008; 585: 197-207.
7. Battino M, Ferreriro MS. Ageing and the Mediterranean diet: a review of the role of dietary fats. *Public Health Nutr* 2004; 7 (7): 953-8.
8. Deschamps V, Barberger-Gateau P, Peuchant E, Orgogozo JM. Nutritional factors in cerebral aging and dementia: epidemiological arguments for a role of oxidative stress. *Neuroepidemiology* 2001; 20: 7-15.
9. Luchsinger JA, Mayeux R. Dietary factors in Alzheimer's disease. *Lancet Neurol* 2004; 3: 579-87.
10. Morris MC, Evans DA, Bienias JL, Scherr PA, Tangney CC, Hebert LE et al. Dietary niacin and the risk of Alzheimer's disease and of cognitive decline. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004; 75: 1093-9.
11. Staehelin H. Micronutrients and Alzheimer's disease. *Proc Nutr Soc* 2005; 64: 565-70.
12. Planas M, Conde M, Audivert S, Pérez-Portabella C, Burgos R, Chacón P et al. Micronutrient supplementation in mild Alzheimer disease patients. *Clin Nutr* 2004; 23: 265-72.
13. Boada M, Planas M. Demencia senil y enfermedad de Alzheimer. En: Manual de recomendaciones nutricionales en geriatría. Gómez C, Reuss J editores. Editorial Editores médicos, Madrid 2004.

14. Gillette-Guyonnet S, Abellan G, Alix E, Andrieu S, Belmin J, Berrut G, et al. IANA (International Academy on Nutrition and Aging) Expert Group: weight loss and Alzheimer's disease. *J Nutr Health Aging* 2007; 11: 38-48.
15. Belmin J and members of the Expert Panel and Organisation Committee. Practical Guidelines for the diagnosis and management of weight loss in Alzheimer's disease: a consensus from appropriateness ratings of a large expert panel. *J Nutr Health Aging* 2007; 11: 33-37.
16. Burgener SC, Buettner L, Coen K, Beattie E, Bossen AL, Fick DM et al. Evidence supporting nutritional intervention for persons in early stage Alzheimer's disease. *J Nutr Health Aging* 2008; 12 (1): 18-21.
17. Vellas B, Lauque S, Guillette-Guyonnet, Andrieu S, Cortes F, Nourhashemi F et al. Impact of nutritional status on the evolution of Alzheimer's disease and on response to Acetylcholinesterase inhibitor treatment. *J Nutr Health Aging* 2005; 9 (2): 75-80.
18. Guerin O, Soto ME, Brocker P, Robert PH, Benoit M, Vellas B et al. Nutritional status assessment during Alzheimer's disease: results after one year (The Real French Study Group) *J Nutr Health Aging* 2005; 9 (2): 81-84.
19. Salas-Salvadó J, Torres M, Planas M, Altimir S, Pagan C, González ME et al. Effect of oral administration of whole formula diet on nutritional and cognitive status in patients with Alzheimer's disease. *Clin Nutr* 2005; 24: 390-7.
20. Lauque S, Arnaud-Battandier F, Guillette S, Plaze JM, Andrieu S, Cantet C. Improvement of weight and fat-free mass with oral nutrition supplementation in patients with Alzheimer's disease at risk of malnutrition: a prospective randomized study. *J Am Geriatr Soc* 2004; 52: 1702-7.
21. Alvarez J. Ética y tratamiento nutricional en el paciente con demencia. *Nutr Hosp* 2008; (Supl. 2): 13-25.
22. Sanders DS, Carter MJ, D'Silva J, James G, Bolton RP, Bardhan KG. Survival analysis in percutaneous endoscopic gastrostomy feeding: a worse outcome in patients with dementia. *Am J Gastroenterol* 2000; 95: 1472-5.
23. Shega JW, Hougham GW, Stocking GB, Cox-Hayley D, Sachs GA. Barriers to limiting the practice of feeding tube placement in advanced dementia. *Palliat Med* 2003; 6: 885-93.
24. Gillick MR. Rethinking the role of tube feeding in patients with advanced dementia. *N Engl J Med* 2000; 342: 206-10.
25. Volkert D, Berner YN, Berry E, Cederholm T, Coti P, Milne A et al. ESPEN guidelines on enteral nutrition: Geriatrics. *Clin Nutr* 2006; 25: 230-360.
26. Elizabeth L Sampson, Bridget Candy, Louise Jones. Alimentación enteral para pacientes mayores con demencia avanzada (Revision Cochrane traducida). En: Biblioteca Cochrane Plus 2009 Número 3. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com>. (Traducida de The Cochrane Library, 2009 Issue 2 Art no. CD007209. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.).

[r e v i s i ó n]

Vitamina D, aspectos diagnósticos y terapéuticos en nutrición

A. Sanz París, P. de Diego, R. Albero Gamboa

Unidad de Nutrición y Dietética. Servicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital Universitario Miguel Servet. Zaragoza.

Palabras clave

vitamina D, nutrición enteral y parenteral, soporte nutricional

>> RESUMEN

En los últimos años se ha producido un renovado interés por la vitamina D por las expectativas en el tratamiento de las enfermedades proliferativas como cáncer y psoriasis, así como eventos cardiovasculares o enfermedades autoinmunes como diabetes. El objetivo de esta revisión es presentar una visión global de los avances en las funciones pleiotrópicas de la vitamina D y su relación con el soporte nutricional.

La vitamina D se produce fundamentalmente en la piel por la acción de los rayos ultravioleta, que depende del horario de exposición al sol, estación del año, latitud, el color de la piel y la edad. Aunque con solo 5-10 minutos de exposición solar en brazos y piernas o cara y brazos, tres veces por semana entre las 11 y las 14 h, durante la primavera, verano y otoño a 42º de latitud, deberían ser suficientes a un individuo de piel clara para aportar la adecuada vitamina D y permitir almacenar lo sobrante para emplearlo durante el invierno con riesgo mínimo para la piel.

La otra fuente de vitamina D₃, aunque menos importante es la dietética. Las fuentes alimentarias más importantes son alimentos grasos como el pescado azul, el hígado de ternera y la yema de huevo y los productos de alimentación fortificados, incluyendo la leche de vaca.

Sorprendentemente la leche materna es deficiente en esta vitamina. Los lactantes de áreas poco soleadas criados con lactancia natural deben recibir un suplemento de vitamina D de 7,5 microgramos/día desde el nacimiento hasta los 6 meses, cuando su dieta es ya más diversificada.

Cinco sistemas biológicos tienen receptores de vitamina D: inmune, páncreas, cardiovascular, muscular y cerebral, además del control del ciclo celular. Además, la hipovitaminosis D se ha asociado a aumento de la mortalidad general. Un reciente meta-análisis muestra que la suplementación con vitamina D disminuye algo esta mortalidad global. Su efecto en diferentes órganos es controvertido. Existen multitud de trabajos que apoyan la tesis de la suplementación con vitamina D y calcio para mejorar esta función muscular, la densidad ósea, el crecimiento y diferenciación celular, esclerosis múltiple, diabetes tipo 1, ictus, infarto de miocardio, hipertensión, resistencia a la insulina, diabetes tipo 2 y diferentes tipos de cáncer. A pesar de todos estos datos epidemiológicos, en una revisión reciente de la Agency for Healthcare Research and Quality U.S. Department of Health and Human Services revisó la evidencia sobre la relación entre vitamina D y calcio con diferentes patologías sin encontrar estudios de calidad que avalen todas estas expectativas.

Los niveles plasmáticos de 25-OH-D se consideran el mejor parámetro por su larga vida media. Existe controversia sobre cuales son los valores plasmáticos óptimos de 25-OH-D. Se considera "deficiencia" a niveles séricos de 25-OH-D que producen evidencia histológica de enfermedad ósea (< 10 ng/ml), mientras que "insuficiencia" solo produce elevación secundaria de PTH (< 30 ng/ml). En Europa niveles de insuficiencia aparecen en el 2-30% de los adultos, llegando al 75% en ancianos institucionalizados. Una pauta de tratamiento de hipovitaminosis D puede ser comenzar con 50.000 UI semanales durante 12 semanas, seguido por 1.000 UI diarios.

La prevalencia de hipovitaminosis D en la población que requiere soporte nutricional suelen coincidir varios factores de riesgo de hipovitaminosis D como institucionalización, edad, escasa exposición al sol, ingesta escasa de vitamina D, estado de agresión, fármacos y malnutrición general. La enfermedad ósea

metabólica de los pacientes con nutrición parenteral de larga duración se ha relacionado con toxicidad por vitamina D. Pero su causa no está clara y la administración de nutrición parenteral sin vitamina D no está justificada. La vitamina D es necesaria tanto para el remodelado óseo como para las acciones de la PTH sobre el hueso, además de las nuevas funciones de la vitamina D que hemos explicado en otro apartado de esta revisión. Las fórmulas de nutrición enteral aportan en general 1 microgramos/100 ml de vitamina D3, excepto las concentradas que pueden llegar a aportar hasta 2'5 microgramos. Con la administración de un mínimo diario de nutrición enteral de 1.500 cc, el aporte de vitamina D puede ser de unos 15 microgramos con nutrición estándar o más del doble con fórmulas concentradas. Se puede considerar unas dosis adecuadas en el paciente adulto, incluso en mayores de 75 años según las recomendaciones de las RDI internacionales, no siendo así en los niños.

Podemos concluir que en adulto con nutrición enteral o parenteral sus necesidades básicas están cubiertas, siempre que no exista déficit previo. Si esto ocurre, el aporte de calcio externo mantendrá la homeostasis del calcio, que es la función más conocida de la vitamina D, pero no las nuevas en estudio. En el caso de la nutrición parenteral no hay evidencias suficientes para recomendar su supresión, incluso en los pacientes con enfermedad ósea metabólica por nutrición parenteral de larga duración. En todos los casos se recomienda su monitorización para mantener unos niveles entre 30-100 ng/ml.

Nutr Clin Med 2010; IV (2): 80-97

Key words

vitamin D, enteral or parenteral nutrition, nutritional support

>> ABSTRACT

In recent years there has been a renewed interest in vitamin D due to the expectancies in the treatment of proliferative diseases such as cancer and psoriasis, as well as cardiovascular events or autoimmune diseases such as diabetes. The aim of this review is to present a global vision of the advances in the pleiotropic functions of vitamin D and its relationship with nutritional support. Vitamin D is mainly produced in the skin by the action of ultraviolet radiation,

which depends on the time of solar exposure, the season of the year, the latitude, the skin color, and the age. Just 5-10 minutes of solar exposure on the arms and legs, or the face and arms, three times a week between 11 am and 2 pm, during the spring, summer, and fall at 42° of latitude, should be enough for a individual with fair skin to produce sufficient amount of vitamin D and store the remnants to be used during the winter with a minimal risk for the skin.

The other source of vitamin D3, although less important, is the diet. The main dietary sources are fatty foods such as oily fish, calf liver, egg yolk, and fortified foods, including cow's milk.

Surprisingly, human milk is deficient in this kind of vitamin. Breastfed infants from poorly sun-exposed areas should receive a vitamin D supplement of 7.5 micrograms/day from birth until 6 months of age, at which time the diet is more diversified.

Five biological systems have vitamin D receptors: the immune system, the pancreas, the cardiovascular system, the muscles, and the brain, besides the control of the cell cycle. Moreover, hypovitaminosis D has been associated to an increase in global mortality. A recent meta-analysis has shown that vitamin D supplementation slightly decreases global mortality. Its effects on different organ systems are controversial. There are many studies that support the thesis that vitamin D and calcium supplementation improves muscle function, bone density, cell growth and differentiation, multiple sclerosis, type 1 diabetes, ictus, myocardial infarction, hypertension, insulin resistance, type 2 diabetes, and different types of cancer. In spite of all these epidemiological data, a recent review of the Agency for Healthcare Research and Quality U.S. Department of Health and Human Services studied the relationship between vitamin D and calcium with different pathologies and could not find quality studies supporting all these expectancies.

Plasma levels of 25-OH-D are considered the best parameter due to their long half-life. There is controversy on which are optimal plasma levels of 25-OH-D. A "deficient" status is considered with serum levels of 25-OH-D that produce the histological evidence of bone disease (< 10 ng/ml), whereas as "insufficiency" only produces a secondary increase in PTH (< 30 ng/ml). In Europe, insufficient levels occur in 2%-30% of the adults, and in up to 75% of institutionalized elderly. A therapeutic regime for hypovitaminosis D may be to start with 50.000 IU weekly for 12 months, followed by 1000 IU daily.

The prevalence of hypovitaminosis D in the population that requires nutritional support is accompanied by several risk factors for this condition such as institutionalization, age, low exposure to sunlight, low intake of vitamin D, injury status, drugs, and general malnourishment. Metabolic bone disease in patients with long-term parenteral nutrition has been related with vitamin D-induced toxicity. However, its cause remains unclear and the administration of parenteral nutrition without vitamin D is not justified. Vitamin D is necessary for both bone remodeling and the PTH actions on the bone, besides the new functions of vitamin D that we have explained in another section of this review. Usually, enteral nutrition formulations provide 1 microgram/100 ml of vitamin D₃, with the exception of the concentrated ones that can provide up to 2.5 micrograms. By administering a daily minimum of 1,500 ml of enteral nutrition, the intake of vitamin D may be of about 15 micrograms with standard nutrition or more than twice with concentrated formulations. This can be considered as an appropriate dose for an adult, even for people older than 75 years according to the international DRI recommendations, not being so for children.

We may conclude that for an adult on enteral or parenteral nutrition the baseline demands are covered, provided that there is no preexisting deficit. If this were the case, exogenous calcium intake will maintain calcium homeostasis, which is the best known function of vitamin D, but not the new ones that are under investigation. In the case of parenteral nutrition, there is not enough evidence to recommend withdrawing it, even in patients with metabolic bone disease due to long-term parenteral nutrition. In all the cases, monitoring is advised to keep the levels between 30-100 ng/ml.

Nutr Clin Med 2010; IV (2): 80-97

Correspondencia

A. Sanz París. Urbanización Torres de San Lamberto, calle B16, casa 11D, 50011 Zaragoza. E-mail: alesanz@arrakis.es

>>INTRODUCCIÓN

La historia de la vitamina D es relativamente reciente. En 1919 Sir Edgard Mellanby consiguió inducir raquitismo en perros mediante manipulaciones dietéticas. Posteriormente, en 1931 se consiguió aislar una forma química a partir de fuentes alimentarias y cinco años después se realizó por primera vez su síntesis en un laboratorio.

La Vitamina D fue clasificada como una vitamina a principios del siglo XX y en la segunda mitad del siglo XX como una prohormona (la vitamina "condicional"). El calcitriol (vitamina D₃) es una vitamina que actúa como una hormona esteroidea por varias razones. Por un lado, se puede sintetizar por el organismo, de forma que su presencia en la dieta no es esencial y tiene tejidos diana específicos.

En los últimos cinco años se ha producido un renovado interés por la vitamina D ante el descubrimiento de todo un abanico de funciones distintas de las clásicamente conocidas de regulación del metabolismo óseo.

La base del conocimiento de estas nuevas acciones de la vit D es el descubrimiento de su recep-

tor nuclear, que se encuentra en gran variedad de tejidos no relacionados con la homeostasis del calcio o fósforo, como colon, próstata, glándula mamaria, macrófagos, osteoblastos y queratinocitos.

Esto ha hecho pensar que la vitamina D juega un papel importante en el sistema inmune y la diferenciación celular, de manera que se abren grandes expectativas en el tratamiento de las enfermedades proliferativas como cáncer y psoriasis, así como eventos cardiovasculares¹⁻³.

El objetivo de esta revisión es presentar una visión global de los avances en las funciones pleiotrópicas de las vit D y su relación con el soporte nutricional.

>>PRODUCCIÓN Y METABOLISMO DE LA VITAMINA D

Las fuentes de vitamina D son la síntesis cutánea (colecálciferol o vitamina D₃) y la ingesta (colecálciferol de los animales y en menor cantidad ergocalciferol o vitamina D₂). La diferencia química entre la vitamina D₂ y D₃ está en la cadena lateral;

en contraste con la vitamina D3, la vitamina D2 tiene una doble enlace entre los carbonos 22 y 23 y un grupo de metilo sobre el carbón 24.

Tanto una como otra se absorben en la parte alta del intestino delgado, como el resto de lípidos, por la acción de las sales biliares. Esta absorción se puede alterar en las hepatopatías y en las malabsorciones intestinales.

La vitamina D se produce fundamentalmente en la piel por la acción de los rayos ultravioleta (entre 282 y 310 nM), que actúan sobre un derivado del colesterol presente en la dermis y epidermis llamado 7-dehidrocolesterol. Así se sintetiza la previtamina D3, que rápidamente se isomeriza por la temperatura corporal en vitamina D3 (colecalciferol). La eficacia de la conversión del 7-dehidrocolesterol a la vitamina D3 depende del horario de exposición al sol, estación del año, latitud, el color de la piel y la edad.

Según Holick⁴ con solo 5-10 minutos de exposición solar en brazos y piernas o cara y brazos, tres veces por semana entre las 11 y las 14 h, durante la primavera, verano y otoño a 42º de latitud, deberían ser suficientes a un individuo de piel clara para aportar la adecuada vitamina D y permitir almacenar lo sobrante para emplearlo durante el invierno con riesgo mínimo para la piel.

La otra fuente de vitamina D3, aunque menos importante es la dietética. La importancia de la vitamina D2 en el cómputo global es escasa. La ingesta habitual es de unos 200 a 1.000 UI al día con las comidas, que representa menos del 25% de la vitamina D frente al 75% que representa la originada por la irradiación solar. Las fuentes alimentarias más importantes son alimentos grasos como el pescado azul, el hígado de ternera y la yema de huevo. En EE UU y Canadá, la fuente principal dietética de vitamina D2 son productos de alimentación fortificados, incluyendo la leche de vaca, pero fuera de estos dos países su uso es muy limitado. En la tabla 1 aparece el contenido en vitamina D de algunos alimentos.

Estos valores tan solo deben tomarse como orientativos, ya que pueden variar ampliamente según la irradiación solar del alimento. Por ejemplo, la composición de vitamina D de la leche de

TABLA 1. FUENTES DIETÉTICAS DE VITAMINA D

Por cada 100 g de porción comestible	UI
<i>Alimentos naturales</i>	
Aceite de hígado de bacalao	400-1.000
Sardinias enlatadas	500
Salmón	350
Atún	250
Gamba	150
Mantequilla	90
Pipas de girasol	90
Hígado	50
Huevo	50
Queso	30
<i>Alimentos fortificados</i>	
Leche de vaca	40

40 UI = 1 microgramo.

vaca es muy diferente en verano que en invierno, influyendo el tipo de alimento, pastoreo y la luz. Además, si la leche se expone a la luz, las pérdidas pueden rondar un 40% de su contenido inicial.

Sorprendentemente la leche materna es deficiente en esta vitamina (contiene un promedio de solo 1 microgramo/l), principalmente en forma de 25-OH-D, mientras que la leche de vaca enriquecida contiene 10 microgramos/l. Los lactantes de áreas poco soleadas criados con lactancia natural deben recibir un suplemento de vitamina D de 7,5 microgramos/día desde el nacimiento hasta los 6 meses, cuando su dieta es ya más diversificada.

Tanto la vitamina D2 como la D3 son inactivas. Tras la absorción intestinal o la síntesis endógena, tienen que ser metabolizadas para desempeñar sus funciones biológicas. Ambas formas de vitamina D se unen a unas proteínas transportadoras para su conducción sanguínea al hígado, donde se transforma en 25-hidroxivitamina D (25-OH-D).

La 25-OH-D es la principal forma sanguínea de vitamina D, pero tiene una actividad biológica limitada, por lo que debe pasar a su forma activa la 1,25 hidroxivitamina D (1,25-OH-D). Este paso está muy regulado por la hormona paratiroidea y el propio estatus de la vitamina D. Se lleva a cabo por la enzima 25-OH D-1 alfa- hidroxilasa, (también conocida por CYP27B1).

>> APORTES DIETÉTICOS RECOMENDADOS

Son los conocidos en la bibliografía internacional como Recommended Dietary Allowances (RDA) www.nap.edu. Desde 1941 el Food and Nutrition Board (FNB), National Academy of Sciences (NAS) de los EUA, hasta el año 1989 (10ª edición) publicó los RDA para los EUA, conocidos como Recommended Nutrient Intakes (RNI) en Canadá. Ésta fue una labor pionera en el mundo. Los RDA/RNI de 1989, destinadas a las personas sanas, incluían diferencias por sexo y grupos de edad. En el caso de la vitamina D lo establecía en 5 microgramos, tanto en hombres como mujeres mayores de 25 años. Además se establecían el **Requerimiento Mínimo Estimado** (Estimated Minimum Requirements of Healthy Persons, EMR) para los electrolitos y un intervalo de **Ingesta Estimada Segura y Adecuada** (Estimated Safe and Adequate Daily Dietary Intakes, ESADDI) para algunos nutrientes.

Cuando no puede establecerse un RDA se referencia la ingesta recomendada, como resultado de aproximaciones u observaciones o de experimentación en uno o más grupos de personas sanas. En el caso de la vitamina D puede multiplicar por tres los RDA en ausencia de exposición al sol⁵.

Posteriormente han sido revisadas en 1997, de forma que la Ingesta Adecuada sería de 5 microgramos/día y el Nivel Máximo Tolerado para menores de 1 año de edad sería 25 y para mayores de 50 microgramos/día⁶.

En este año 2010 la FESNAD (Federación Española de Sociedades de Nutrición, Alimentación y Dietética) ha presentado un proyecto para definir las Ingestas Dietéticas de Referencia (RDI) propiamente españolas. En una primera fase han revisado las publicadas por la Organización Mundial de la Salud (FAO/WHO), la Unión Europea (CCEE), el Institute of Medicine de Estados Unidos (IOM/EEUU) y diferentes países. Además, han revisado lo publicado en España hasta la fecha (Moreiras y Ortega). Con estos datos presentan unas recomendaciones a la espera de poder diseñar un estudio más ambicioso^{7,8}. En la tabla 2 adjunta resumimos las recomendaciones revisadas por la FESNAD.

>> FUNCIONES DE LA VITAMINA D

La Vitamina D tiene tanto funciones genómicas como no genómicas. Para las funciones genómicas, la 1,25-dihidroxitamina D o calcitriol actúa sobre receptores de vitamina D nucleares para influir en la transcripción génica. Estos receptores nucleares para el calcitriol se han identificado en más de 30 tipos de células, incluyendo el hueso, el intestino, el riñón, el pulmón, el músculo y la piel. Para las funciones no genómicas, el calcitriol actúa como una hormona esteroidea, que activa los canales de transducción de señal vinculados a receptores de vitamina D de membrana celular. Los sitios principales de acción son el intestino, el hueso, la paratiroides, el hígado y las células beta pancreáticas.

Cinco sistemas biológicos tienen receptores de vitamina D y son sensibles al calcitriol. Estos sis-

TABLA 2. INGESTAS DIETÉTICAS RECOMENDADAS EN DIFERENTES PAÍSES

	< 1 año	1-60 años	60-75 años	> 75 años	Embarazo	Lactancia
FAO/WHO	5	5	10	15	5	5
CCEE	10-25	10	0-10	0-10	10	10
IOM/EEUU	5	5	10	15	5	5
España (Moreiras)	10	10	15	15	10	10
España (Ortega)	5	5	10	15	5	5
España (FESNAD)	5-10	5	10-15	15	5-10	5-10
Francia	20-25	10	5	10-15	10	10
Italia	10-25	10	10	10	10	10
Alemania, Austria y Suiza	10	5	10	10	5	5
Irlanda	7	10	10	10	10	10
Bélgica	10-15					
Países Nórdicos	10	7,5	10	10	10	10

temas son: inmune, páncreas, cardiovascular, muscular y cerebral, además del control del ciclo celular. Los efectos biológicos del calcitriol son tan diversos como inhibición de la secreción PTH con estímulo de la secreción de insulina, inhibición de la inmunidad adaptable pero promueve la innata, o inhibe la proliferación celular pero estimula su diferenciación^{9,10}.

La hipovitaminosis D se ha asociado a aumento de la mortalidad general. En el Third National Health and Nutrition Examination Survey, que incluye 13.331 personas no institucionalizadas seguidas durante 8.7 años, el cuartil de 25-OH-D más bajo (< 44,5 nmol/l) se asoció con un incremento del 26% de la tasa de mortalidad general comparada con el cuartil más alto (> 80 nmol/l). El rango de riesgo reducido de mortalidad estuvo en 50-122 nmol/l, especialmente en mujeres¹¹. Inaguma et al., en 226 pacientes con insuficiencia renal crónica encontró también una mayor mortalidad global en niveles menores de 52 nmol/l¹². Un reciente meta-análisis muestra que la suplementación con vitamina D disminuye algo esta mortalidad global¹³.

Sistema muscular

Se considera que la vitamina D mejora la función muscular por un efecto directo sobre el miocito, que expresa receptores para la vitamina D. Por otra parte, debemos recordar que los síntomas de osteomalacia son inespecíficos que solo mejorarán si se sospecha el déficit de vitamina D y se suplementa.

El déficit de vitamina D se ha asociado con pérdida de fuerza muscular y aumento del riesgo de caídas, mientras que su suplementación mejora la actividad muscular, llegando en un meta-análisis a encontrar un descenso del 22% en el riesgo de caídas en ancianos, tanto institucionalizados como ambulatorios¹⁴. Posteriormente, en un estudio en ancianas japonesas relacionan niveles bajos de 25-OH-D con una alta prevalencia de caídas al año siguiente¹⁵. Existen multitud de trabajos que apoyan la tesis de la suplementación con vitamina D y calcio para mejorar esta función muscular¹⁶⁻²⁰.

Sistema óseo

La vitamina D es esencial en la utilización del calcio por el organismo. La hormona paratiroidea

aumenta en sangre ante el descenso de calcio sérico aumentando la actividad de la enzima 1 alfa hidroxilasa renal. El resultado es un aumento sérico de 1-25-OH-D, que normaliza el calcio sérico por tres vías: 1) aumento de la absorción intestinal de calcio dietético, 2) aumento de la reabsorción del calcio filtrado por los riñones, 3) movilización del calcio óseo.

La deficiencia grave en niños dificulta la mineralización del hueso produciendo raquitismo. Sus signos principales son las deformaciones óseas con hinchazón de las epífisis de los huesos largos. Los lugares clásicos son la muñeca (donde se afecta el radio), la unión de las costillas con el cartílago costal (el rosario raquítrico), pero también se puede observar en los pies, tibia, peroné y fémur. En los bebés con raquitismo la fontanela anterior se cierra tardíamente y en los niños mayores no es rara una protuberancia del frontal.

En los adultos aparece la desmineralización, conocida como osteomalacia. Aunque los huesos adultos no crecen como en los niños, están en constante estado de remodelación. En situación de déficit de vitamina D la matriz ósea colágena del adulto está preservada, pero el mineral óseo se pierde progresivamente, dando como resultado dolor óseo y osteomalacia. Su localización más frecuente es columna vertebral, pelvis y extremidades inferiores. Las laminillas fibrosas se hacen visibles en las radiografías y en el córtex aparecen áreas de desmineralización incompleta en forma de pseudofracturas, líneas de Looser y síndrome de Milkman. Con el tiempo, los huesos se ablandan y el peso corporal puede producir arqueamiento de los huesos largos, acortamiento vertebral y aplanamiento de la pelvis.

Los niveles séricos de 25-OH-D se asocian positivamente con la densidad ósea en cadera y vértebras²¹. Sin embargo un estudio prospectivo con 60 689 mujeres entre 40-74 años con un seguimiento de 11 años no encontró relación entre los niveles de vitamina D y el riesgo de fractura de cadera²².

En un estudio observacional dentro del European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition-Oxford cohort, los niveles basales de 25-OH-D del grupo con fracturas de cadera fueron similares al grupo control en un seguimiento durante 5 años (80 frente a 83 nmol/l)²³.

Respecto al efecto de la suplementación con vitamina D sobre el riesgo de fracturas, es importante conseguir un adecuado nivel de 25-OH-D y para esto se necesitan dosis más altas de las recomendaciones dietéticas.

Cranney et al revisa trece trabajos sin encontrar reducción significativa²⁴. Solo observa efecto a dosis altas (700-800 UI/día) y en ancianos institucionalizados.

En el meta análisis de Bischoff²⁵ la suplementación con 700-800 UI diarias de vitamina D3 en ancianos mayores de 60 años reduce un 26% la fractura de cadera (n: 9294 en 5 estudios), y un 23% la fractura no vertebral (n: 9820 en 7 estudios). Pero la dosis de 400 UI no consiguió beneficios significativos. Trivedi et al.²⁶ en un estudio randomizado y doble ciego con 100.000 UI cada cuatro meses redujo tanto mortalidad como fracturas. Zhu et al.²⁷ en un estudio aleatorio a un año en 320 ancianas, la suplementación con 1.000 UI diarias de vitamina D2 no encontró efecto sobre su masa ósea y el aumento de 5-OH-D de 44 a 59 nmol/l.

Sistema inmune

El papel de la vitamina D sobre el sistema inmune se fundamenta en la existencia de receptores para esta vitamina en la mayoría de las células inmunes, tanto las presentadoras de antígenos (como macrófagos y células dendríticas) como los linfocitos T CD8 y CD4 activados²⁸. Los macrófagos también producen la enzima 1 hidroxilasa renal que convierte la 25-OH-D en 1-25-OH-D.

La 1,25-OH-D regula el crecimiento y diferenciación celular de múltiples tipos de células desarrollando funciones tanto inmuno reguladoras como antiinflamatorias²⁹.

En estudios observacionales el déficit de vitamina D se asocia a desarrollo de infecciones, pero no hay suficientes estudios en los que su suplementación prevenga estas infecciones³⁰.

Enfermedades autoinmunes

Se considera a la vitamina D un inmunomodulador ya que frena la proliferación de las citoquinas

de los linfocitos T-helper tipo 1, lo que favorece a los linfocitos T supresores (T-helper tipo 2)³¹.

En un estudio con 7 millones de militares norteamericanos el riesgo de esclerosis múltiple disminuyó (OR 0,59) por cada 50 nmol/l de aumento de 25-OH-D³². En un estudio con 10 366 niños nacidos en 1966 en Finlandia, la suplementación con vitamina D se asoció con un 88% de reducción de incidencia de diabetes tipo 1 en 30 años de vida³³. En un estudio multicéntrico europeo la suplementación con vitamina D en la infancia tuvo un efecto protector sobre la aparición de diabetes tipo 1 antes de los 15 años de edad³⁴. Recientemente, las tasas de incidencia de diabetes tipo 1 en 51 países en 1990-4 se relacionaron inversamente con la irradiación solar del país³⁵.

Riesgo cardiometabólico

Las posibles acciones de la vitamina D sobre este campo dependen de mecanismos muy variados: mejora de la función de la célula beta pancreática, aumento de la sensibilidad a la insulina, disminución de la inflamación sistémica, regulación de la función del músculo liso vascular e inhibición del sistema renina-angiotensina³⁶.

Dobnig et al en un estudio prospectivo de cohortes en 3.258 pacientes pendientes de coronariografía, compara entre los del cuartil alto de 25-OH-D sérica basal y el cuartil bajo. A los 7 años de seguimiento, el riesgo de mortalidad global es de 2,08 frente a 1,53 y de mortalidad cardiovascular de 2,22 frente a 1,82³⁷.

En el Ludwigshafen Risk and Cardiovascular Health study³⁸ con 3316 pacientes pendientes de coronariografía, tras seguimiento durante 7 años, los niveles séricos basales de 25-OH-D se relacionaron con ictus mortal.

En el Women's Health Study³⁹ se encontró relación entre la baja ingesta de vitamina D y el riesgo de hipertensión arterial en 28.886 mujeres mayores de 45 años seguidas durante 10 años. En el Heath Professionals Follow up Study⁴⁰ con 613 hombres y en el Nurses' Health Study con 1198 mujeres seguidos 4-8 años, el riesgo relativo de incidencia de hipertensión en hombres fue del 6,13 y en mujeres del 2,67, comparando niveles de 25-OH-D séricos de 37,5 frente a más de 75 nmol/l. En el Heath Professionals Follow up

study⁴¹ con 18 225 hombres seguidos 10 años, los que iniciaron el estudio con 25-OH-D < 37 frente a > 75 nmol/l tuvieron un riesgo relativo del 2,42 de infarto de miocardio.

Entre los 4.839 participantes del National Health and Nutrition Examination Survey 2001-2004, la prevalencia de enfermedad arterial periférica fue de 1,35 por cada 25 nmol/l que bajó la 25-OH-D sérica basal⁴².

La enfermedad cardiovascular es la principal causa de muerte entre los pacientes en diálisis y se recomienda la suplementación con vitamina D en estos pacientes, porque mejora su tasa de supervivencia⁴³. En un estudio con pacientes en hemodiálisis peritoneal seguidos durante 3 años, los niveles séricos basales de 25-OH-D se asociaron con eventos cardiovasculares, de forma que por cada unidad que aumentaba, se redujeron los eventos un 44%⁴⁴.

La asociación más estudiada es con la diabetes tipo 2. Las células pancreáticas secretoras de insulina presentan receptores para la vitamina D. El déficit de vitamina D altera la secreción pancreática de insulina y aumenta la resistencia a la acción de la insulina en los tejidos periféricos⁴⁵.

En el Min-Finland Health Survey⁴⁶ con 4.097 mujeres seguidas durante 17 años, el riesgo relativo del cuartil más alto de 25-OH-D sérica (71 nmol/l) al más bajo (22 nmol/l) fue de 0,6. En un meta-análisis⁴⁶ se mostró una asociación entre la ingesta de vitamina D y calcio con la prevalencia de diabetes tipo 2 y síndrome metabólico.

La heterogeneidad de la dosis empleada es importante cuando revisamos los resultados de la suplementación con vitamina D. Pittas et al.⁴⁷ con 700 UI/día de vitamina D y 500 mg/día de calcio observó un efecto beneficioso sobre el metabolismo glucídico mientras que de Boer et al.⁴⁸ no encontró eficacia con menor dosis (400 UI/día de vitamina D y 1.000 mg/día de calcio).

En el Nurses' Health Study⁴⁹ en 83.779 mujeres sin antecedentes de diabetes seguidas durante 20 años observan una reducción del 33% del riesgo de desarrollar diabetes tipo 2 mediante la administración de 1.200 mg de calcio y 800 UI de vitamina D, comparado con la mitad de dosis.

En el Women's Health Initiative study⁵⁰ con 36 282 menopausicas, la suplementación con 500

mg de calcio y 200 UI de vitamina D dos veces al día no incidió sobre el riesgo coronario ni cerebrovascular tras un seguimiento de 7 años.

Cáncer

La exposición a la luz solar se ha asociado con una menor mortalidad o incidencia de cáncer de próstata, mama, ovario y colon⁵¹.

Se han observado, tanto en tejidos normales como tumorales los efectos de la vitamina D sobre la represión o activación de protooncogenes o genes supresores tumorales, que se relacionan con la proliferación y diferenciación celular⁵². En el Health Professionals Follow-Up Study⁵³ por cada aumento de 25 nmol/l de 25-OH-D se encontró una reducción del 17% en la incidencia de cáncer y un 29% en la mortalidad total por cáncer.

El cáncer colorectal es uno de los mejor analizados con gran cantidad de estudios que relacionan los niveles de vitamina D y su incidencia. Aunque los resultados no son homogéneos, ya que en algunos casos depende de la ingesta de calcio asociada o la dosis empleada. La suplementación con calcio reduce la recurrencia de adenoma colorectal solo cuando los niveles séricos de 25-OH-D son mayores de 72,8 nmol/l y por otra parte, los niveles plasmáticos de 25-OH-D se asociaron a menor riesgo solo entre los pacientes suplementados con calcio⁵⁴. En el metaanálisis de Gorham⁵⁵ observa una reducción del 50% del riesgo cuando los niveles de 25-OH-D son mayores de 82,5 nmol/l.

El cáncer de mama también se ha relacionado con la vitamina D al encontrar su receptor en sus tejidos y existen múltiples estudios epidemiológicos que indican un efecto protector de la vitamina. Estos hallazgos iniciales⁵⁶ se han ido confirmando en estudios más recientes⁵⁷.

Existen estudios de casos control que indican un efecto protector de la vitamina D contra el linfoma no-Hodgkin. En una revisión de Kricker⁵⁸, que incluye diez trabajos con 8.243 casos y 9.697 controles de USA, Europa y Australia observó una disminución del riesgo con la exposición al sol.

A pesar de todos estos datos epidemiológicos, en una revisión reciente de la Agency for Healthcare

Research and Quality U.S. Department of Health and Human Services revisó la evidencia sobre la relación entre vitamina D y calcio con diferentes procesos sin encontrar estudios de calidad que avalen todas estas expectativas⁵⁹.

>> VALORACIÓN DEL ESTATUS DE LA VITAMINA D CORPORAL

Los primeros marcadores de deficiencia de vitamina D son los niveles plasmáticos bajos de calcio y fósforo, con aumento de la actividad de la fosfatasa alcalina e hiperparatiroidismo secundario. El calcio urinario está bajo en todas las formas de enfermedad, excepto en las que se asocian con acidosis. Esto puede acompañarse de debilidad muscular y tetania así como aumento del riesgo de infección.

Para la aparición de una deficiencia clínica de vitamina D suele ser imprescindible una exposición insuficiente a la luz solar y una ingesta dietética baja.

Los niveles plasmáticos de 25-OH-D se consideran el mejor parámetro por su larga vida media (aproximadamente 3 semanas). En cambio, los niveles plasmáticos de 1,25-OH-D no deben determinarse por su vida media corta (4 horas) y además son normales en hipovitaminosis D por el hiperparatiroidismo secundario que se produce y que aumenta la actividad de la enzima CYP27B1.

La mayoría de la vitamina D circulante está unida a una proteína transportadora específica (80-90%), a albúmina (10-20%) y una fracción muy pequeña circula libre (0.02-0.05% de 25-OH-D y un 0,2-0,6% de 1,25-OH-D). Así pues, no es útil determinar los niveles plasmáticos de vitamina D libre⁶⁰. Además, la producción hepática de 25-OH-D no está regulada y depende fundamentalmente de la disponibilidad de vitamina D.

Existe controversia sobre cuáles son los valores plasmáticos óptimos de 25-OH-D⁶¹. Se considera "deficiencia" a niveles séricos de 25-OH-D que producen evidencia histológica de enfermedad ósea, como osteomalacia o raquitismos, mientras que "insuficiencia" solo produce elevación secundaria de PTH, que si se mantiene en el tiempo puede contribuir a la pérdida de hueso y

TABLA 3. NIVELES PLASMÁTICOS DE 25-OH-D EN DIFERENTES SITUACIONES

	ng/ml	nmol/l
Déficit	< 10	< 25
Insuficiencia	< 30	< 75
Seguridad	< 100	< 250
Toxicidad	< 150	> 374

fractura. En general, el raquitismo puede aparecer en niños con niveles de 25-OH-D menores de 25 nmol/l (10 ng/ml) y la osteoporosis en adultos en niveles menores de 80 nmol/l (32 ng/ml). Los niveles de PTH y la absorción de calcio no se normalizan hasta que los niveles séricos de 25-OH-D alcanzan estos niveles. Los estudios de suplementación indican que en el caso de adultos viviendo en latitudes templadas, se requiere la ingesta de al menos 800-1.000 UI/día de vitamina D para alcanzar estos valores séricos⁶². De todas formas, el consenso general lo presentamos en la tabla 3⁶³⁻⁶⁴.

Por el lado contrario, se considera que niveles de 25-OH-D menores de 250 nmol/l son seguros y muy por debajo de los niveles tóxicos. Se observa intoxicación con vitamina D, cuando los niveles séricos de 25-OH-D son mayores de 374 nmol/l⁶⁵. El problema es que existen muchos métodos de laboratorio para su determinación. La cromatografía líquida MS se considera como el más fiable⁶⁶.

Se puede determinar incluso separadamente 25-OH-D2 y 25-OH-D3, pero no tiene utilidad clínica y además en la mayoría de los pacientes la forma 25-OH-D2 es muy baja, por lo que en la práctica se determina la 25-OH-D total⁶⁷.

Otro aspecto a considerar es que las proteínas transportadoras en sangre de vitamina D disminuyen sus niveles plasmáticos con la agresión. En esta situación, su concentración refleja la intensidad de la enfermedad de base y se relaciona con la morbi-mortalidad. No está claro que esta situación afecte a los niveles plasmáticos de 25-OH-D y además la síntesis de estas proteínas transportadoras se recupera rápidamente⁶⁸⁻⁶⁹. En pacientes hospitalizados, la hipoalbuminemia ha sido un buen predictor de hipovitaminosis D.

Otro factor que puede complicar la interpretación de los niveles plasmáticos de 25-OH-D puede ser la resorción ósea acelerada que ocurre

en los pacientes inmovilizados. Sato et al observa en pacientes inmovilizados por ictus concentraciones bajas de 25-OH-D y de 1,25-OH-D. La PTH no se correlacionó con 25-OH-D y los niveles bajos de calcio ionico se asociaron con descensos de 1,25-OH-D, pero no con 25-OH-D. Además, el déficit de 25-OH-D no predijo la concentración de 1,25-OH-D, por lo que queda la duda de si su tratamiento sería eficaz para aumentar los niveles de vitamina D⁷⁰.

>>PREVALENCIA DE HIPOVITAMINOSIS

Se estima que alrededor de mil millones de personas en el mundo sufren deficiencia o insuficiencia de vitamina D. Un 40-100% de los varones y mujeres ancianos en Europa y Estados Unidos sufren deficiencia de vitamina D y más del 50% de las mujeres posmenopáusicas en tratamiento de osteoporosis tienen concentraciones de 25(OH)vitD por debajo de 30 ng/ml⁷¹⁻⁷⁵.

Datos de la National Health and Nutrition National Examination Survey III (NHANES III)⁷⁶ muestran que se puede encontrar hipovitaminosis D en la mayoría de la población no institucionalizada norteamericana durante el invierno, incluso en latitudes del sur.

En Europa los niveles de 25-OH-D varían mucho de unos países a otros.⁽⁷⁷⁾ Niveles claramente insuficientes (< 25 nmol/l) aparecen en el 2-30% de los adultos, llegando al 75% en ancianos institucionalizados⁷⁸.

El estudio European Action on Nutrition and Health-Survey (EURONUT-SENECA)⁷⁹ realizado en ancianos no institucionalizados mostró unos niveles de 25-OH-D en los países del sur de Europa de tan solo 20-30 nmol/l.

La Internacional Osteoporosis Foundation⁸⁰ presentó en 2009 una revisión sobre la situación de la hipovitaminosis D en seis regiones del mundo: Asia, Europa, Oriente Medio, América Latina, Norte América y Oceanía. Su conclusión fue que niveles de 25-OH-D por debajo de 75 nmol/l son muy frecuentes en todas las áreas estudiadas e incluso por debajo de 25 nmol/l en el sur de Asia, Africa y Oriente Medio.

En 2005 se celebró en Dublín la Cumbre Europea sobre el Papel de la Vitamina D en el Tratamiento de la Osteoporosis, auspiciada por el Trinity College de Dublín y el Nottingham City Hospital del Reino Unido, y donde se elaboró la Declaración Europea sobre la Vitamina D. Como continuación a la Cumbre Europea, se celebró en Madrid en 2006 la "Cumbre Española sobre el Papel de la Vitamina D en el Tratamiento de la Osteoporosis" que contó con el auspicio de la Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma de Madrid. En esta reunión se elaboró la "Declaración Española sobre la Vitamina D", donde se asegura que en España existe una prevalencia de insuficiencia de vitamina D en ambos sexos, independientemente de la estación del año o de la localización geográfica.

Varios estudios realizados en España en las últimas décadas presentan una prevalencia de niveles bajos de 25-OH-D inesperada para nuestras latitudes, sobre todo al final del invierno y en ancianos⁸¹⁻⁸².

El estudio más importante es SÉNECA, que refiere que el 56% de los participantes españoles evitaron exponerse al sol, el 45% utilizaban ropa de manga larga y los niveles medios de 25-OH-D séricos fueron de 21 nmol/l⁸³.

En 2001 se puso en marcha el "Estudio de los Cinco Países"⁸⁴. Es un estudio transversal y observacional para conocer el estatus de vitamina D en Dinamarca, España, Finlandia, Irlanda y Polonia. (Proyecto OPTIFORD. <http://www.optiford.org/>). Se han presentado los resultados españoles con niveles de 25-OH-D < 25 nmol/l en el 28% de los estudiados en verano, duplicándose en invierno. De manera global, la insuficiencia de vitamina D afectó al 80% en ambas estaciones.

Así pues, numerosos estudios han demostrado concentraciones séricas de vitamina D especialmente bajas entre ancianos y sujetos con osteoporosis y, sorprendentemente, también en población joven sana, aunque disponemos de menos datos en esta población. Las principales razones de su alta prevalencia parecen ser la escasa ingesta dietética y la poca exposición solar. Un aspecto sorprendente es la alta prevalencia de déficit de vitamina D en población joven y sana. Los resultados de varios estudios revelan que éste es también un grupo de riesgo de déficit de vitamina D. Una revisión de McKenna⁸⁵ sobre

concentraciones de vitamina D con en 27 regiones del mundo diferentes, reveló que más del 40% de los adultos jóvenes en Europa occidental y central sufrían déficit de vitamina D durante el invierno.

Otro estudio realizado en personal sanitario reveló concentraciones séricas de 25-OH-D menores de 20 ng/ml en un 36% de los sujetos entre 18 y 29 años al final del invierno⁸⁶. Posteriormente, Gordon⁸⁷ ha demostrado una prevalencia de insuficiencia de vitamina D en el 42% de los adolescentes.

Otro estudio realizado en residentes de medicina interna de un hospital de Estados Unidos, con una media de edad de 30 años, presentó niveles de vitamina D < 20 ng/ml en el 47% de los sujetos durante los meses de marzo y abril⁸⁸.

En un trabajo reciente español evalúa las prevalencias de deficiencia e insuficiencia de vitamina D en 116 sujetos, con una media de edad de 26 años. Encontrando que el 27,58% tenía deficiencia (< 20 ng/ml); el 56,03%, insuficiencia (20-30 ng/ml) y el 16,37%, suficiencia (\geq 30 ng/ml). Por lo tanto, el 84% de los sujetos sufre insuficiencia o deficiencia de vitamina D⁸⁹.

Esta alta prevalencia de deficiencia e insuficiencia de vitamina D en población joven puede ser importante ya que influye en alcanzar el máximo de masa ósea a la tercera década de la vida en mujeres sanas, y por lo tanto en el riesgo futuro de desarrollar osteoporosis. Además, no debemos olvidar que cifras de 25-OH-D < 20 ng/ml se han relacionado con aumento de incidencia de cáncer de colon, próstata y mama, mayor riesgo cardiovascular, desarrollo de enfermedades autoinmunitarias como esclerosis múltiple o diabetes mellitus tipo 1 y aumento del riesgo cardiovascular.

En la mayoría de estos estudios sobre prevalencia de déficit de vitamina D se revisan posibles factores de riesgo, coincidiendo la mayoría en los que se resumen en la tabla 4.

>>TRATAMIENTO CON VITAMINA D

La forma efectiva de prevenir el déficit de vitamina D es la suplementación dietética y la exposición al sol, aunque esta última tiene la matización del riesgo de cáncer de piel.

TABLA 4. FACTORES DE RIESGO DE HIPOVITAMINOSIS D

Mecanismo	Causas
Síntesis cutánea reducida	Pigmentación de la piel Latitud, estación Edad, Institucionalización
Malabsorción intestinal	Fibrosis quística, celiacía, Crohn, Whipple. Bypass gástrico. Fármacos que reducen absorción de grasas.
Retención	Obesidad
Aumento catabolismo	Antiepilépticos, glucocorticoides, retrovirales.
Ingesta escasa	Lactancia materna
Disminución síntesis de 25-OH-D	Insuficiencia hepática
Aumento pérdidas urinarias de 25-OH-D	Síndrome nefrótico
Disminución síntesis de 1-25-OH-D	Insuficiencia renal crónica
Enfermedades hereditarias	Raquitismos Resistencia a vitamina D
Enfermedades adquiridas	Osteomalacia inducida por tumor. Hiperparatiroidismo primario Hipertiroidismo Granulomatosis (tuberculosis, sarcoidosis)

A dosis fisiológicas, tanto con la administración oral como con la solar, se produce una rápida conversión de vitamina D₃ a 25-OH-D cuando los niveles de vitamina D₃ son bajos y viceversa. Así, el incremento de los niveles séricos de 25-OH-D depende de los niveles de vitamina D₃⁹⁰. El Food and Nutrition Board del Instituto Americano de Medicina⁹¹ considera una ingesta adecuada de vitamina D entre 200-600 UI (5-15 microgramos)/día. Aunque para conseguir y mantener un nivel óptimo de 25-OH-D en plasma, se requiere la ingesta de al menos 1.000 UI (25 microgramos) / día de vitamina D⁹².

Bordelon⁹³ en sus recomendaciones prácticas considera que una suplementación de 700-800 UI/día de vitamina D reduce fracturas en ancianos (nivel A). En exposición inadecuada al sol, para prevenir el déficit de vitamina D reco-

mienda (con un nivel C) la ingesta diaria de 400 UI en niños y 400-600 UI en adultos y mantener dosis de 800-1.000 UI en adultos con déficit.

Existen varias formulaciones orales de vitamina D, suele preferirse la forma D3 sobre la D2 por su mayor bioactividad y mejor afinidad por el receptor, aunque en un estudio comparativo no se encontraron diferencias⁹⁴. A nivel práctico, la mayoría de los suplementos y alimentos fortificados son con vitamina D3, mientras que la única fórmula con altas dosis es de vitamina D2.

Una pauta de actuación ante hipovitaminosis D podría ser comenzar con 50.000 UI (1.250 microgramos) semanales durante 12 semanas, seguido por 1.000 UI (25 microgramos) diarios. En pacientes con síndromes de grave mal absorción, esta dosis alta de 50.000 UI se puede administrar diariamente.

El control se realizará mediante monitorización del calcio iónico en sangre e hipercalcemia en orina de 24 horas^{95,96}. Aunque no se puede recomendar una dosis única para todas las situaciones, porque existe una respuesta individual a una misma dosis terapéutica de vitamina D⁹⁷.

Aloia et al.⁹⁸ administró una dosis diaria de 4600 UI de vitamina D3 durante 6 meses y consiguió niveles séricos de 25-OH-D de 75-220 nmol/l. Heaney et al.⁹⁹ obtiene resultados similares con 3.800 UI diarios en verano.

Recientemente Pearce y Cheetham¹⁰⁰ presentan unas recomendaciones más concretas, según el grado de déficit y la edad del paciente. Además presenta incluso dos posibilidades de tratamiento (tabla 5).

>> VITAMINA D Y SOPORTE NUTRICIONAL

La prevalencia de hipovitaminosis D en la población general mundial se ha categorizado de pandemia¹⁰¹. Como es de suponer, en la población que requiere soporte nutricional suelen coincidir varios factores de riesgo de hipovitaminosis D como institucionalización, edad, escasa exposición al sol, ingesta escasa de vitamina D, estado de agresión, fármacos y malnutrición general. Aunque en el paciente obeso es muy frecuente encontrar hipovitaminosis D, no siempre se normaliza con la cirugía bariátrica. La causa no está clara pero puede relacionarse en parte con el proceso inflamatorio crónico que acompaña a la obesidad^{102,103}.

La absorción de la vitamina D se puede afectar hasta producir déficit en la mayoría de las enfermedades gastrointestinales, como enfermedad de Crohn, celiaquía, hepatopatía colostática como la cirrosis biliar primaria y la insuficiencia pancreática¹⁰⁴.

En general, los marcadores bioquímicos que utilizamos habitualmente para el control de los pacientes con soporte nutricional tienen poco valor para diagnosticar hipovitaminosis D¹⁰⁵.

Las determinaciones de calcio y fósforo séricos están influenciadas por muchos factores como inmovilización e hipoalbuminemia. La hipofosfatemia es frecuente al inicio del soporte nutricional, bien sea enteral o parenteral. La hipovitaminosis D puede afectar la absorción del fósforo de la dieta oral, por lo que ante una hipofosfatemia debería valorarse el estatus de la vitamina D del paciente.

TABLA 5. TRATAMIENTO DEL DÉFICIT E INSUFICIENCIA DE VITAMINA D

	Déficit (25-OH-D < 25 nmol/l)	Insuficiencia* (25-OH-D 25-50 nmol/l)
Adultos	- Durante 8-12 semanas: 10.000 UI calciferol diaria o 60.000 UI calciferol semanal - Dosis única de 300.000 o 600.000 UI calciferol oral o intramuscular	- 1.000-2.000 UI calciferol diario - 10.000 UI calciferol semanal
Niños < 6 meses	Durante 8-12 semanas: 3.000 UI calciferol diaria	200**-400 UI calciferol diario
Niños > 6 meses	Durante 8-12 semanas: 6.000 UI calciferol diaria	400-800 UI calciferol diario
Niños > 1 año	Dosis única de 300.000 UI de calciferol	

*Tras el tratamiento de choque del déficit de vitamina D, el tratamiento de mantenimiento será el que se indica en la tabla para la insuficiencia de vitamina D.
**En niños con exclusivamente lactancia materna e insuficiencia de vitamina D, 200 UI de calciferol puede ser insuficiente

TABLA 6. CONTENIDO DE VITAMINA D DE DIFERENTES FÓRMULAS DE NUTRICIÓN ENTERAL

En 100 ml	Microgramos
<i>Estandar</i>	
Isosource standard	1
Fresubin original	1
T Diet Plus Standard	1
Osmolite	0,73
Nutrison standard	0,7
<i>Hipercalóricas/hiperproteicas</i>	
Fresubin 2Kcal Drink	2,5
Fresubin Protein Energy Drink	2,5
Ensure twocal/Ensure Plus	1,7
Fortimel extra	1,2
T Diet 20/2	1,2
Fortisip	1,1
Ensure plus highprotein	1,1
Resource 2.0	1
Ensure Plus	1
<i>Oncología</i>	
Suportan Drink	2,5
Prosure	1,7
Forticare	1,1
Resource Suppor	0,8
<i>Diabetes</i>	
Diasip	1,2
Glucerna SR	1,1
Novasource Diabet / Novasource Diabet Plus	1
Clinutren G Diabetes	1
T Diet Plus Diabet NP / T Diet Plus Diabet IR	1
Glucerna Select	0,93
Diason	0,7
Glucerna	0,7
Resource diabet	0,5
<i>Nefrología</i>	
Nepro	0,21
Suplena	0,21
Renilon 7.5	0,0

La enfermedad ósea metabólica es una complicación frecuente en los pacientes con nutrición parenteral de larga duración. Estos pacientes presentan osteomalacia, hipercalcemia, hipercalcio-

ria y balance cálcico negativo¹⁰⁶. Las causas pueden ser múltiples: déficit de calcio, toxicidad por aluminio o incluso toxicidad por vitamina D¹⁰⁷. Se ha sugerido que el paciente que no ingiere alimentos y por tanto no absorbe calcio intestinal, el aporte de vitamina D exógena podría ser tóxico. Dos trabajos iniciales confirmaban esta teoría al mejorar el metabolismo óseo de paciente con NP sin vitamina D^{108,109}. Pero el último trabajo publicado no encontró diferencias¹¹⁰.

La causa de la enfermedad ósea metabólica no está clara y la administración de nutrición parenteral sin vitamina D no está justificada. La vitamina D es necesaria tanto para el remodelado óseo como para las acciones de la PTH sobre el hueso, además de las nuevas funciones de la vitamina D que hemos explicado en otro apartado de esta revisión.

Las fórmulas de nutrición enteral aportan en general 1 microgramo/100 ml de vitamina D3, excepto las concentradas que pueden llegar a aportar hasta 2,5 microgramos (tabla 6). Con la administración de un mínimo diario de nutrición enteral de 1.500 cc, el aporte de vitamina D puede ser de unos 15 microgramos con nutrición estándar o más del doble con fórmulas concentradas. Se puede considerar unas dosis adecuadas en el paciente adulto, incluso en mayores de 75 años según las recomendaciones de las RDI internacionales, no siendo así en los niños.

Podemos concluir que en el adulto con nutrición enteral o parenteral sus necesidades básicas están cubiertas, siempre que no exista déficit previo. Si esto ocurre, el aporte de calcio externo mantendrá la homeostasis del calcio, que es la función más conocida de la vitamina D, pero no las nuevas en estudio. En el caso de la nutrición parenteral no hay evidencias suficientes para recomendar su supresión, incluso en los pacientes con enfermedad ósea metabólica por nutrición parenteral de larga duración. En todos los casos se recomienda su monitorización para mantener unos niveles entre 30-100 ng/ml¹¹¹⁻¹¹².

BIBLIOGRAFÍA

1. Brumbaugh PF, Haussier MR: Nuclear and cytoplasmic binding components of vitamin D metabolites. *Life Sci* 1975; 16: 353-62.
2. Burmester JK, Wiese RJ, Maeda N, et al. Structure and regulation of the rat 1,25-dihydroxyvitamin D3 receptor. *Proc Natl Acad Sci USA* 1988; 85: 9499-502.

3. Townsend K, Evans KN, Campbell MJ, Colston KW, Adams JS, Hewison M. Biological actions of extra-renal 25-hydroxyvitamin D-1 α -hydroxylase and implications for chemoprevention and treatment. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2005; 97: 103-9.
4. Holick MF. Vitamin D deficiency: what a pain it is. *Mayo Clin Proc* 2003; 78 (12): 1457-9.
5. USA, Food and Nutrition Board. Recommended Dietary Allowances. 10th edition. Institute of Medicine. National Academy Press. Washington, D.C., 1989.
6. Dietary Reference Intakes for Calcium, Phosphorous, Magnesium, Vitamin D, and Fluoride (1997).
7. Moreiras O, Carvajal A, Cabrera L, Cuadrado C. Tablas de composición de alimentos. Ediciones Pirámide SA ed 13, Madrid, 2009.
8. Ortega RM. La composición de los alimentos: herramienta básica para la valoración nutricional. Editorial Complutense ed 1, Madrid, 2004.
9. Bikle D. Nonclassic actions of vitamin D. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94: 26-34.
10. Hewison M. Vitamin D and innate immunity. *Curr Opin Investig Drugs* 2008; 9: 485-90.
11. Melamed ML, Michos ED, Post W. 25-Hydroxyvitamin D levels and the risk of mortality in the general population. *Arch Intern Med* 2008; 168: 1629-37.
12. Inaguma D, Nagaya H, Hara K. Relationship between serum 1,25-dihydroxyvitamin D and mortality in patients with pre-dialysis chronic kidney disease. *Clin Exp Nephrol* 2008; 12: 126-31.
13. Autier P, Gandini S. Vitamin D supplementation and total mortality: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med* 2007; 167: 1730-7.
14. Bischoff-Ferrari HA, Dawson-Hughes B, Willett WC. Effect of vitamin D on falls: a meta-analysis. *JAMA* 2004; 291: 1999-2006.
15. Suzuki T, Kwon J, Kim H. Low serum 25-hydroxyvitamin D levels associated with falls among Japanese community-dwelling elderly. *J Bone Miner Res* 2008; 23: 1309-17.
16. Broe KE, Chen TC, Weinberg J, Bischoff-Ferrari HA, Holick MF, Kiel DP. A higher dose of vitamin D reduces the risk of falls in nursing home residents: a randomized, multiple-dose study. *J Am Geriatr Soc* 2007; 55: 234-9.
17. Flicker L, MacInnis RJ, Stein MS et al. Should older people in residential care receive vitamin D to prevent falls? Results of a randomized trial. *J Am Geriatr Soc* 2005; 53: 1881-8.
18. Burleigh E, McColl J, Potter J. Does vitamin D stop inpatients falling? A randomised controlled trial. *Age Ageing* 2007; 36: 507-13.
19. Grant AM, Avenell A, Campbell MK, 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.
20. Porthouse J, Cockayne S, King C et al. Randomised controlled trial of calcium and supplementation with cholecalciferol (vitamin D3) for prevention of fractures in primary care. *BML* 2005; 330:1003.
21. Saquib N, von Muhlen D, Garland CF. Serum 25-hydroxyvitamin D, parathyroid hormone, and bone mineral density in men: the Rancho Bernardo study. *Osteoporos Int* 2006; 17: 1734-41.
22. Michaelsson K, Melhus H, Bellocco R. Dietary calcium and vitamin D intake in relation to osteoporotic fracture risk. *Bone* 2003; 32: 694-703.
23. Roddam AW, Neale R, Appleby P. Association between plasma 25-hydroxyvitamin D levels and fracture risk – The EPIC-Oxford study. *Am J Epidemiol* 2007; 166: 1327-36.
24. Cranney A, Weiler HA, O'Donnell S, Puil L. Summary of evidencebased review on vitamin D efficacy and safety in relation to bone health. *Am J Clin Nutr* 2008; 88: 513S-9S.
25. Bischoff-Ferrari HA, Willett WC, Wong JB. Fracture prevention with vitamin D supplementation – a meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA* 2005; 293: 2257-64.
26. Trivedi DP, Doll R & Khaw KT. Effect of four monthly oral vitamin D3 (cholecalciferol) supplementation on fractures and mortality in men and women living in the community: randomised double blind controlled trial. *Br Med J* 2003; 326: 469-72.
27. Zhu K, Bruce D, Austin N. Randomized controlled trial of the effects of calcium with or without vitamin D on bone structure and bone-related chemistry in elderly women with vitamin D insufficiency. *J Bone Miner Res* 2008; 23: 1343-8.
28. Veldman CM, Cantorna MT, DeLuca HF. Expression of 1,25-dihydroxyvitamin D(3) receptor in the immune system. *Arch Biochem Biophys* 2000; 374: 334-338.

29. Adorini L & Penna G. Control of autoimmune diseases by the vitamin D endocrine system. *Nat Clin Pract Rheumatol* 2008; 4: 404-12.
30. Grant WB, Garland CF. The role of vitamin D3 in preventing infections. *Age Ageing* 2008; 37: 121-2.
31. Lemire JM, Archer DC, Beck L, Spiegelberg HL. Immunosuppressive actions of 1,25-dihydroxyvitamin D3: preferential inhibition of Th1 functions. *J Nutr* 1995; 125 (Supl. 6): 1704S-8S.
32. Munger KL, Levin LI, Hollis BW. Serum 25-hydroxyvitamin D levels and risk of multiple sclerosis. *JAMA* 2006; 296: 2832-38.
33. Hypponen E, Laara E, Reunanen A. Intake of vitamin D and risk of type 1 diabetes: a birth-cohort study. *Lancet* 2001; 358: 1500-3.
34. Dahlquist G, Patterson C, Soltesz G. Vitamin D supplement in early childhood and risk for type I insulindependent diabetes mellitus. *Diabetologia* 1999; 42: 51-4.
35. Mohr SB, Garland CF, Gorham ED. The association between ultraviolet B irradiance, vitamin D status and incidence rates of type 1 diabetes in 51 regions worldwide. *Diabetologia* 2008; 51: 1391-8.
36. Wang TJ, Pencina MJ, Booth SL. Vitamin D deficiency and risk of cardiovascular disease. *Circulation* 2008; 117: 503-11.
37. Dobnig H, Pilz S, Scharnagl H. 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.
38. Pilz S, Dobnig H, Fischer JE. Low vitamin D levels predict stroke in patients referred to coronary angiography. *Stroke* 2008; 39: 2611-3.
39. Wang L, Manson JE, Buring JE. Dietary intake of dairy products, calcium, and vitamin D and the risk of hypertension in middle-aged and older women. *Hipertensión* 2008; 51: 1073-9.
40. Forman JP, Giovannucci E, Holmes MD. Plasma 25-hydroxyvitamin D levels and risk of incident hypertension. *Hypertension* 2007; 49: 1063-9.
41. Giovannucci E, Liu Y, Hollis BW. 25-Hydroxyvitamin D and risk of myocardial infarction in men— a prospective study. *Arch Intern Med* 2008; 168: 1174-80.
42. Melamed ML, Muntner P, Michos ED. Serum 25-hydroxyvitamin D levels and the prevalence of peripheral arterial disease – results from NHANES 2001 to 2004. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2008; 28: 1179-85.
43. Moe SM. Vitamin D cardiovascular disease, and survival in dialysis patients. *J Bone Miner Res* 2007; 22: V95-V99.
44. Wang AYM, Lam CWK, Sanderson JE. Serum 25-hydroxyvitamin D status and cardiovascular outcomes in chronic peritoneal dialysis patients: a 3-y prospective cohort study. *Am J Clin Nutr* 2008; 87: 1631-8.
45. Knekt P, Laaksonen M, Mattila C. Serum vitamin D and subsequent occurrence of type 2 diabetes. *Epidemiology* 2008; 19: 666-71.
46. Mattila C, Knekt P, Maennistöe S. Serum 25-hydroxyvitamin D concentration and subsequent risk of type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2007; 30: 2569-70.
47. Pittas AG, Lau J, Hu FB, Dawson-Hughes B. The role of vitamin D and calcium in type 2 diabetes: a systematic review and metaanalysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 2017-29.
48. Pittas AG, Harris SS, Stark PC, Dawson-Hughes B. The effects of calcium and vitamin D supplementation on blood glucose and markers of inflammation in nondiabetic adults. *Diabetes Care* 2007; 30: 980-6.
49. De Boer IH, Tinker LF, Connelly S. Calcium plus vitamin D supplementation and the risk of incident diabetes in the Women's Health Initiative. *Diabetes Care* 2008; 31: 701-7.
50. Pittas AG, Dawson-Hughes B, Li T. Vitamin D and calcium intake in relation to type 2 diabetes in women. *Diabetes Care* 2006; 29: 650-6.
51. Hsia J, Heiss G, Ren H. Calcium/vitamin D supplementation and cardiovascular events. *Circulation* 2007; 115: 846-54.
52. Freedman DM, Chang SC, Falk RT. Serum levels of vitamin D metabolites and breast cancer risk in the prostate, lung, colorectal, and ovarian cancer screening trial. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2008; 17: 889-94.
53. Van der Rhee HJ, De Vries E & Coebergh JWW. Does sunlight prevent cancer? A systematic review. *Eur J Cancer* 2006; 42: 2222-32.
54. Giovannucci E, Liu Y, Rimm EB. Prospective study of predictors of vitamin D status and cancer incidence and mortality in men. *J Natl Cancer Inst* 2006; 98: 451-9.
55. Grau MV, Baron JA, Sandler RS. Vitamin D, calcium supplementation, and colorectal adenomas: results of a randomized trial. *J Natl Cancer Inst* 2003; 95: 1765-71.

56. Gorham ED, Garland CF, Garland FC. Optimal vitamin D status for colorectal cancer prevention – a quantitative meta analysis. *Am J Prev Med* 2007; 32: 210-6.
57. John EM, Schwartz GG, Dreon DM. Vitamin D and breast cancer risk: The NHANES I Epidemiologic Follow-up Study, 1971–1975 to 1992. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1999; 8: 399-406.
58. Abbas S, Linseisen J, Slinger T. Serum 25-hydroxyvitamin D and risk of post-menopausal breast cancer – results of a large case-control study. *Carcinogenesis* 2008; 29: 93-99.
59. Krickler A, Armstrong BK, Hughes AM. Personal sun exposure and risk of non Hodgkin lymphoma: a pooled analysis from the Interlymph Consortium. *Int J Cancer* 2008; 122: 144-54.
60. Chung M, Balk EM, Brendel M, Ip S, Lau J, Lee J, Lichtenstein A, Patel K, Raman G, Tatsioni A, Terasawa T, Trikalinos TA. Vitamin D and Calcium: A Systematic Review of Health Outcomes. Evidence Report No. 183. (Prepared by the Tufts Evidence-based Practice Center under Contract No. HHSA 290-2007-10055-I.) AHRQ Publication No. 09-E015. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality. August, 2009.
61. Zerwekh JE. Blood biomarkers of vitamin D status. *Am J Clin Nutr* 2008; 87: 1087S-1091S.
62. Bischoff-Ferrari HA, Giovannucci E, Willett WC, Dietrich T, Dawson-Hughes B. Estimation of optimal serum concentrations of 25-hydroxyvitamin D for multiple health outcomes. *Am J Clin Nutr* 2006; 84: 18-28.
63. Tangpricha V, Koutkia P, Rieke SM, Chen TC, Perez AA, Holick MF. Fortification of orange juice with vitamin D: a novel approach for enhancing vitamin D nutritional health. *Am J Clin Nutr* 2003; 77 (6): 1478-83.
64. Heaney RP. Functional indices of vitamin D status and ramifications of vitamin D deficiency. *Am J Clin Nutr* 2004; 80: 1706S-1709S.
65. Dawson-Hughes B, Heaney RP, Holick MF. Estimates of optimal vitamin D status. *Osteoporos Int* 2005; 16: 713-6.
66. Jones G. Pharmacokinetics of vitamin D toxicity. *Am J Clin Nutr* 2008; 88: 582S-586S.
67. Roth HJ, Schmidt-Gayk H, Weber H. Accuracy and clinical implications of seven 25-hydroxyvitamin D methods compared with liquid chromatography-tandem mass spectrometry as a reference. *Ann Clin Biochem* 2008; 45: 153-9.
68. Hollis BW. Measuring 25-hydroxyvitamin D in a clinical environment: challenges and needs. *Am J Clin Nutr* 2008; 88: 507S-510S.
69. Meier U, Gressner O, Lammert F, Gressner AM. Gc-globulin: roles in response to injury. *Clin Chem* 2006; 52: 1247-53.
70. Dahl B, Schiodt FV, Rudolph S, Ott P, Kiaer T, Heslet L. Trauma stimulates the synthesis of Gc-globulin. *Intensive Care Med* 2001; 27: 394-9.
71. Sato Y, Kuno H, Asoh T, Honda Y, Oizumi K. Effect of immobilization on vitamin D status and bone mass in chronically hospitalized disabled stroke patients. *Age Ageing* 1999; 28: 265-9.
72. Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med* 2007; 357: 266-81.
73. Malabanan A, Veronikis IE, Holick MF. Redefining vitamin D insufficiency. *Lancet* 1998; 351: 805-6.
74. Lips P, Hosking D, Lippuner K, Norquist JM, Wehren L, Maalouf G et al. The prevalence of vitamin D inadequacy amongst women with osteoporosis: an international epidemiological investigation. *J Intern Med* 2006; 260: 245-54.
75. Holick MF, Siris ES, Binkley N, Beard MK, Khan K, Katzer JT et al. Prevalence of vitamin D inadequacy among post-menopausal North American women receiving osteoporosis therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 3215-24.
76. 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* 2002; 30: 771-7.
77. Lips P. Vitamin D status and nutrition in Europe and Asia. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2007; 103: 620-5.
78. Lips P. Vitamin D deficiency and secondary hyperparathyroidism in the elderly: consequences for bone loss and fractures and therapeutic implications. *Endocr Rev* 2001; 22: 477-501.
79. Vanderwielen RPJ, Lowik MRH, Vandenberg H. Serum vitamin D concentrations among elderly people in Europe. *Lancet* 1995; 346: 207-10.
80. Mithal A, Wahl DA, Dawson-Hughes B, Bonjour JP, Burckhardt P, Eximan JA, El-Haij Fuleihan G, Josse RG, Lips P and Morales-Torres J, on behalf of the IOF Comité of Scientific Advisors (CSA) Nutrition Working Group. *Osteoporos Int* 2009; 20: 1807-20.
81. Quesada JM, Jans I, Benito P, Jiménez JA, Bouillon R. Vitamin D status of elderly people in Spain. *Age and Ageing* 1989; 18: 392-7.)
82. Castillo M, Sosa M. Modificación de las hormonas calciotropas y los marcadores bioquímicos de remodelación óseo, en función de la edad y el sexo, en una población anciana institucionalizada. *Rev Esp Geriatr Gerontol* 1998; 33 (6): 349-56.

83. Moreiras O, Carbajal A, Perea I, Varela-Moreiras G. The influence of dietary intake and sunlight exposure on the vitamin D status in an elderly Spanish group. *Internat J Vit Nutr Res* 1992; 62: 303-7.
84. Rodríguez M, Beltran B, Quintanilla L, Cuadrado C, Moreiras O. Contribución de la dieta y la exposición solar al estatus nutricional de vitamina D en españolas de edad avanzada; Estudio de los Cinco Países (Proyecto OPTIFORD). *Nutr Hosp* 2008; 23 (6): 567-76.
85. McKenna MJ. Differences in vitamin D status between countries in young adults and the elderly. *Am J Med* 1992; 93: 69-77.
86. Tangpricha V, Pearce EN, Chen TC, Holick MF. Vitamin D insufficiency among free-living healthy young adults. *Am J Med* 2002; 112: 659-62.
87. Gordon CM, DePeter KC, Feldman HA, Grace E, Emans J. Prevalence of vitamin D deficiency among healthy adolescents. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2004; 158: 531-7.
88. Haney EM, Stadler D, Bliziotis MM. Vitamin insufficiency in internal medicine residents. *Calcif Tissue Int* 2005; 76: 11-6.
89. Calatayud M, Jodar E, Sanchez R, Guadalix S, Hawkins F. Prevalencia de concentraciones deficientes e insuficientes de vitamina D en una población joven y sana. *Endocrinol Nutr* 2009; 56 (4): 164-9.
90. Heaney RP, Armas LAG, Shary JR. 25-Hydroxylation of vitamin D3: relation to circulating vitamin D3 under various input conditions. *Am J Clin Nutr* 2008; 87: 1738-42.
91. Standing Committee on the Scientific Evaluation of Dietary Intakes, Food and Nutrition Board, Institute of Medicine. Dietary Reference Intakes for Calcium, Phosphorus, Magnesium, Vitamin D and Fluoride. Washington, DC: National Academy Press; 2003.
92. Hollis BW. Circulating 25-hydroxyvitamin D levels indicative of vitamin D sufficiency: implications for establishing a new effective dietary intake recommendation for vitamin D. *J Nutr* 2005; 135: 317-22.
93. Bordelon P, Ghetu MV, Langan R. Recognition and Management of vitamin D deficiency. *Am Fam Physician* 2009; 80 (8): 841-6.
94. Holick MF, Biancuzzo RM, Chen TC. Vitamin D2 is as effective as vitamin D3 in maintaining circulating concentrations of 25-hydroxyvitamin D. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93: 677-81.
95. Ish-Shalom S, Segal E, Salganik T, Raz B, Bromberg IL, Vieth R. Comparison of daily, weekly, and monthly vitamin D3 in ethanol dosing protocols for two months in elderly hip fracture patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93: 3430-5.
96. Koutkia P, Lu Z, Chen TC, Holick MF. Treatment of vitamin D deficiency due to Crohn's disease with tanning bed ultraviolet B radiation. *Gastroenterology* 2001; 121: 1485-8.
97. Ryan PJ. Vitamin D therapy in clinical practice. One dose does not fit all. *Int J Clin Pract* 2007; 61: 1894-9.
98. Aloia JF, Patel M, DiMaano R. Vitamin D intake to attain a desired serum 25-hydroxyvitamin D concentration. *Am J Clin Nutr* 2008; 87: 1952-8.
99. Heaney RP, Davies KM, Chen TC et al. Human serum 25-hydroxycholecalciferol response to extended oral dosing with cholecalciferol. *Am J Clin Nutr* 2003; 77: 204-10.
100. Pearce SHS, Cheetham TD. Diagnosis and management of vitamin D deficiency. Clinical Review. *BMJ* 2010; 340: 142-7.
101. Holick MF. The vitamin D deficiency pandemic and consequences for nonskeletal health: mechanisms of action. *Molecular Aspects of Medicine* 2008; 29: 361-8.
102. Snijder MB, van Dam RM, Visser M. Adiposity in relation to vitamin D status and parathyroid hormone levels: a population-based study in older men and women. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 4119-23.
103. Youssef Y, Richards WO, Sekhar N. Risk of secondary hyperparathyroidism after laparoscopic gastric bypass surgery in obese women. *Surg Endosc* 2007; 21: 1393-1396.
104. Bikle DD. Vitamin D insufficiency/deficiency in gastrointestinal disorders. *J Bone Miner Res* 2007; 22 (Supl. 2): V50-V54.
105. Thomas MK, Lloyd-Jones DM, Thadhani RI, et al. Hypovitaminosis D in medical inpatients. *N Engl J Med* 1998; 338: 777-83.
106. Shike M, Harrison JE, Sturtridge WC. Metabolic bone disease in patients receiving long-term total PN. *Ann Intern Med* 1980; 92: 343-50.
107. Buchman AL, Moukarzel A. Metabolic bone disease associated with total parenteral nutrition. *Clin Nutr* 2000; 19: 217-31.

108. Shike M, Sturtridge WC, Tam CS, et al. A possible role of vitamin D in the genesis of parenteral-nutrition-induced metabolic bone disease. *Ann Intern Med* 1981; 95: 560-8.
109. Verhage AH, Cheong WK, Allard JP, Jeejeebhoy KN, Harry M. Vars Research Award. Increase in lumbar spine bone mineral content in patients on long-term parenteral nutrition without vitamin D supplementation. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 1995; 19: 431-6.
110. Haderslev KV, Tjellesen L, Haderslev PH, Staun M. Assessment of the longitudinal changes in bone mineral density in patients receiving home parenteral nutrition. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2004; 28: 289-94.
111. Pittas AG, Laskowski U, Kos L, Saltzman E. Role of vitamin D in adults requiring nutrition support. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2009; 20 (10): 1-9.
112. De Luca HF. Vitamin D and the parenteral nutrition patient. *Gastroenterology* 2009; 137 (Supl. 5): S79-91.

[r e v i s i ó n]

Vitamina D, aspectos diagnósticos y terapéuticos en nutrición

A. Sanz París, P. de Diego, R. Albero Gamboa

Unidad de Nutrición y Dietética. Servicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital Universitario Miguel Servet. Zaragoza.

Palabras clave

vitamina D, nutrición enteral y parenteral, soporte nutricional

>> RESUMEN

En los últimos años se ha producido un renovado interés por la vitamina D por las expectativas en el tratamiento de las enfermedades proliferativas como cáncer y psoriasis, así como eventos cardiovasculares o enfermedades autoinmunes como diabetes. El objetivo de esta revisión es presentar una visión global de los avances en las funciones pleiotrópicas de la vitamina D y su relación con el soporte nutricional.

La vitamina D se produce fundamentalmente en la piel por la acción de los rayos ultravioleta, que depende del horario de exposición al sol, estación del año, latitud, el color de la piel y la edad. Aunque con solo 5-10 minutos de exposición solar en brazos y piernas o cara y brazos, tres veces por semana entre las 11 y las 14 h, durante la primavera, verano y otoño a 42º de latitud, deberían ser suficientes a un individuo de piel clara para aportar la adecuada vitamina D y permitir almacenar lo sobrante para emplearlo durante el invierno con riesgo mínimo para la piel.

La otra fuente de vitamina D₃, aunque menos importante es la dietética. Las fuentes alimentarias más importantes son alimentos grasos como el pescado azul, el hígado de ternera y la yema de huevo y los productos de alimentación fortificados, incluyendo la leche de vaca.

Sorprendentemente la leche materna es deficiente en esta vitamina. Los lactantes de áreas poco soleadas criados con lactancia natural deben recibir un suplemento de vitamina D de 7,5 microgramos/día desde el nacimiento hasta los 6 meses, cuando su dieta es ya más diversificada.

Cinco sistemas biológicos tienen receptores de vitamina D: inmune, páncreas, cardiovascular, muscular y cerebral, además del control del ciclo celular. Además, la hipovitaminosis D se ha asociado a aumento de la mortalidad general. Un reciente meta-análisis muestra que la suplementación con vitamina D disminuye algo esta mortalidad global. Su efecto en diferentes órganos es controvertido. Existen multitud de trabajos que apoyan la tesis de la suplementación con vitamina D y calcio para mejorar esta función muscular, la densidad ósea, el crecimiento y diferenciación celular, esclerosis múltiple, diabetes tipo 1, ictus, infarto de miocardio, hipertensión, resistencia a la insulina, diabetes tipo 2 y diferentes tipos de cáncer. A pesar de todos estos datos epidemiológicos, en una revisión reciente de la Agency for Healthcare Research and Quality U.S. Department of Health and Human Services revisó la evidencia sobre la relación entre vitamina D y calcio con diferentes patologías sin encontrar estudios de calidad que avalen todas estas expectativas.

Los niveles plasmáticos de 25-OH-D se consideran el mejor parámetro por su larga vida media. Existe controversia sobre cuales son los valores plasmáticos óptimos de 25-OH-D. Se considera "deficiencia" a niveles séricos de 25-OH-D que producen evidencia histológica de enfermedad ósea (< 10 ng/ml), mientras que "insuficiencia" solo produce elevación secundaria de PTH (< 30 ng/ml). En Europa niveles de insuficiencia aparecen en el 2-30% de los adultos, llegando al 75% en ancianos institucionalizados. Una pauta de tratamiento de hipovitaminosis D puede ser comenzar con 50.000 UI semanales durante 12 semanas, seguido por 1.000 UI diarios.

La prevalencia de hipovitaminosis D en la población que requiere soporte nutricional suelen coincidir varios factores de riesgo de hipovitaminosis D como institucionalización, edad, escasa exposición al sol, ingesta escasa de vitamina D, estado de agresión, fármacos y malnutrición general. La enfermedad ósea

metabólica de los pacientes con nutrición parenteral de larga duración se ha relacionado con toxicidad por vitamina D. Pero su causa no está clara y la administración de nutrición parenteral sin vitamina D no está justificada. La vitamina D es necesaria tanto para el remodelado óseo como para las acciones de la PTH sobre el hueso, además de las nuevas funciones de la vitamina D que hemos explicado en otro apartado de esta revisión. Las fórmulas de nutrición enteral aportan en general 1 microgramos/100 ml de vitamina D3, excepto las concentradas que pueden llegar a aportar hasta 2'5 microgramos. Con la administración de un mínimo diario de nutrición enteral de 1.500 cc, el aporte de vitamina D puede ser de unos 15 microgramos con nutrición estándar o más del doble con fórmulas concentradas. Se puede considerar unas dosis adecuadas en el paciente adulto, incluso en mayores de 75 años según las recomendaciones de las RDI internacionales, no siendo así en los niños.

Podemos concluir que en adulto con nutrición enteral o parenteral sus necesidades básicas están cubiertas, siempre que no exista déficit previo. Si esto ocurre, el aporte de calcio externo mantendrá la homeostasis del calcio, que es la función más conocida de la vitamina D, pero no las nuevas en estudio. En el caso de la nutrición parenteral no hay evidencias suficientes para recomendar su supresión, incluso en los pacientes con enfermedad ósea metabólica por nutrición parenteral de larga duración. En todos los casos se recomienda su monitorización para mantener unos niveles entre 30-100 ng/ml.

Nutr Clin Med 2010; IV (2): 80-97

Key words

vitamin D, enteral or parenteral nutrition, nutritional support

>> ABSTRACT

In recent years there has been a renewed interest in vitamin D due to the expectancies in the treatment of proliferative diseases such as cancer and psoriasis, as well as cardiovascular events or autoimmune diseases such as diabetes. The aim of this review is to present a global vision of the advances in the pleiotropic functions of vitamin D and its relationship with nutritional support.

Vitamin D is mainly produced in the skin by the action of ultraviolet radiation,

which depends on the time of solar exposure, the season of the year, the latitude, the skin color, and the age. Just 5-10 minutes of solar exposure on the arms and legs, or the face and arms, three times a week between 11 am and 2 pm, during the spring, summer, and fall at 42° of latitude, should be enough for a individual with fair skin to produce sufficient amount of vitamin D and store the remnants to be used during the winter with a minimal risk for the skin.

The other source of vitamin D3, although less important, is the diet. The main dietary sources are fatty foods such as oily fish, calf liver, egg yolk, and fortified foods, including cow's milk.

Surprisingly, human milk is deficient in this kind of vitamin. Breastfed infants from poorly sun-exposed areas should receive a vitamin D supplement of 7.5 micrograms/day from birth until 6 months of age, at which time the diet is more diversified.

Five biological systems have vitamin D receptors: the immune system, the pancreas, the cardiovascular system, the muscles, and the brain, besides the control of the cell cycle. Moreover, hypovitaminosis D has been associated to an increase in global mortality. A recent meta-analysis has shown that vitamin D supplementation slightly decreases global mortality. Its effects on different organ systems are controversial. There are many studies that support the thesis that vitamin D and calcium supplementation improves muscle function, bone density, cell growth and differentiation, multiple sclerosis, type 1 diabetes, ictus, myocardial infarction, hypertension, insulin resistance, type 2 diabetes, and different types of cancer. In spite of all these epidemiological data, a recent review of the Agency for Healthcare Research and Quality U.S. Department of Health and Human Services studied the relationship between vitamin D and calcium with different pathologies and could not find quality studies supporting all these expectancies.

Plasma levels of 25-OH-D are considered the best parameter due to their long half-life. There is controversy on which are optimal plasma levels of 25-OH-D. A "deficient" status is considered with serum levels of 25-OH-D that produce the histological evidence of bone disease (< 10 ng/ml), whereas as "insufficiency" only produces a secondary increase in PTH (< 30 ng/ml). In Europe, insufficient levels occur in 2%-30% of the adults, and in up to 75% of institutionalized elderly. A therapeutic regime for hypovitaminosis D may be to start with 50.000 IU weekly for 12 months, followed by 1000 IU daily.

The prevalence of hypovitaminosis D in the population that requires nutritional support is accompanied by several risk factors for this condition such as institutionalization, age, low exposure to sunlight, low intake of vitamin D, injury status, drugs, and general malnourishment. Metabolic bone disease in patients with long-term parenteral nutrition has been related with vitamin D-induced toxicity. However, its cause remains unclear and the administration of parenteral nutrition without vitamin D is not justified. Vitamin D is necessary for both bone remodeling and the PTH actions on the bone, besides the new functions of vitamin D that we have explained in another section of this review. Usually, enteral nutrition formulations provide 1 microgram/100 ml of vitamin D₃, with the exception of the concentrated ones that can provide up to 2.5 micrograms. By administering a daily minimum of 1,500 ml of enteral nutrition, the intake of vitamin D may be of about 15 micrograms with standard nutrition or more than twice with concentrated formulations. This can be considered as an appropriate dose for an adult, even for people older than 75 years according to the international DRI recommendations, not being so for children.

We may conclude that for an adult on enteral or parenteral nutrition the baseline demands are covered, provided that there is no preexisting deficit. If this were the case, exogenous calcium intake will maintain calcium homeostasis, which is the best known function of vitamin D, but not the new ones that are under investigation. In the case of parenteral nutrition, there is not enough evidence to recommend withdrawing it, even in patients with metabolic bone disease due to long-term parenteral nutrition. In all the cases, monitoring is advised to keep the levels between 30-100 ng/ml.

Nutr Clin Med 2010; IV (2): 80-97

Correspondencia

A. Sanz París. Urbanización Torres de San Lamberto, calle B16, casa 11D, 50011 Zaragoza. E-mail: alesanz@arrakis.es

>>INTRODUCCIÓN

La historia de la vitamina D es relativamente reciente. En 1919 Sir Edgard Mellanby consiguió inducir raquitismo en perros mediante manipulaciones dietéticas. Posteriormente, en 1931 se consiguió aislar una forma química a partir de fuentes alimentarias y cinco años después se realizó por primera vez su síntesis en un laboratorio.

La Vitamina D fue clasificada como una vitamina a principios del siglo XX y en la segunda mitad del siglo XX como una prohormona (la vitamina "condicional"). El calcitriol (vitamina D₃) es una vitamina que actúa como una hormona esteroidea por varias razones. Por un lado, se puede sintetizar por el organismo, de forma que su presencia en la dieta no es esencial y tiene tejidos diana específicos.

En los últimos cinco años se ha producido un renovado interés por la vitamina D ante el descubrimiento de todo un abanico de funciones distintas de las clásicamente conocidas de regulación del metabolismo óseo.

La base del conocimiento de estas nuevas acciones de la vit D es el descubrimiento de su recep-

tor nuclear, que se encuentra en gran variedad de tejidos no relacionados con la homeostasis del calcio o fósforo, como colon, próstata, glándula mamaria, macrófagos, osteoblastos y queratinocitos.

Esto ha hecho pensar que la vitamina D juega un papel importante en el sistema inmune y la diferenciación celular, de manera que se abren grandes expectativas en el tratamiento de las enfermedades proliferativas como cáncer y psoriasis, así como eventos cardiovasculares¹⁻³.

El objetivo de esta revisión es presentar una visión global de los avances en las funciones pleiotrópicas de las vit D y su relación con el soporte nutricional.

>>PRODUCCIÓN Y METABOLISMO DE LA VITAMINA D

Las fuentes de vitamina D son la síntesis cutánea (colecalfiferol o vitamina D₃) y la ingesta (colecalfiferol de los animales y en menor cantidad ergocalciferol o vitamina D₂). La diferencia química entre la vitamina D₂ y D₃ está en la cadena lateral;

en contraste con la vitamina D3, la vitamina D2 tiene una doble enlace entre los carbonos 22 y 23 y un grupo de metilo sobre el carbón 24.

Tanto una como otra se absorben en la parte alta del intestino delgado, como el resto de lípidos, por la acción de las sales biliares. Esta absorción se puede alterar en las hepatopatías y en las malabsorciones intestinales.

La vitamina D se produce fundamentalmente en la piel por la acción de los rayos ultravioleta (entre 282 y 310 nM), que actúan sobre un derivado del colesterol presente en la dermis y epidermis llamado 7-dehidrocolesterol. Así se sintetiza la previtamina D3, que rápidamente se isomeriza por la temperatura corporal en vitamina D3 (colecalciferol). La eficacia de la conversión del 7-dehidrocolesterol a la vitamina D3 depende del horario de exposición al sol, estación del año, latitud, el color de la piel y la edad.

Según Holick⁴ con solo 5-10 minutos de exposición solar en brazos y piernas o cara y brazos, tres veces por semana entre las 11 y las 14 h, durante la primavera, verano y otoño a 42º de latitud, deberían ser suficientes a un individuo de piel clara para aportar la adecuada vitamina D y permitir almacenar lo sobrante para emplearlo durante el invierno con riesgo mínimo para la piel.

La otra fuente de vitamina D3, aunque menos importante es la dietética. La importancia de la vitamina D2 en el cómputo global es escasa. La ingesta habitual es de unos 200 a 1.000 UI al día con las comidas, que representa menos del 25% de la vitamina D frente al 75% que representa la originada por la irradiación solar. Las fuentes alimentarias más importantes son alimentos grasos como el pescado azul, el hígado de ternera y la yema de huevo. En EE UU y Canadá, la fuente principal dietética de vitamina D2 son productos de alimentación fortificados, incluyendo la leche de vaca, pero fuera de estos dos países su uso es muy limitado. En la tabla 1 aparece el contenido en vitamina D de algunos alimentos.

Estos valores tan solo deben tomarse como orientativos, ya que pueden variar ampliamente según la irradiación solar del alimento. Por ejemplo, la composición de vitamina D de la leche de

TABLA 1. FUENTES DIETÉTICAS DE VITAMINA D

Por cada 100 g de porción comestible	UI
<i>Alimentos naturales</i>	
Aceite de hígado de bacalao	400-1.000
Sardinias enlatadas	500
Salmón	350
Atún	250
Gamba	150
Mantequilla	90
Pipas de girasol	90
Hígado	50
Huevo	50
Queso	30
<i>Alimentos fortificados</i>	
Leche de vaca	40

40 UI = 1 microgramo.

vaca es muy diferente en verano que en invierno, influyendo el tipo de alimento, pastoreo y la luz. Además, si la leche se expone a la luz, las pérdidas pueden rondar un 40% de su contenido inicial.

Sorprendentemente la leche materna es deficiente en esta vitamina (contiene un promedio de solo 1 microgramo/l), principalmente en forma de 25-OH-D, mientras que la leche de vaca enriquecida contiene 10 microgramos/l. Los lactantes de áreas poco soleadas criados con lactancia natural deben recibir un suplemento de vitamina D de 7,5 microgramos/día desde el nacimiento hasta los 6 meses, cuando su dieta es ya más diversificada.

Tanto la vitamina D2 como la D3 son inactivas. Tras la absorción intestinal o la síntesis endógena, tienen que ser metabolizadas para desempeñar sus funciones biológicas. Ambas formas de vitamina D se unen a unas proteínas transportadoras para su conducción sanguínea al hígado, donde se transforma en 25-hidroxivitamina D (25-OH-D).

La 25-OH-D es la principal forma sanguínea de vitamina D, pero tiene una actividad biológica limitada, por lo que debe pasar a su forma activa la 1,25 hidroxivitamina D (1,25-OH-D). Este paso está muy regulado por la hormona paratiroidea y el propio estatus de la vitamina D. Se lleva a cabo por la enzima 25-OH D-1 alfa- hidroxilasa, (también conocida por CYP27B1).

>> APORTES DIETÉTICOS RECOMENDADOS

Son los conocidos en la bibliografía internacional como Recommended Dietary Allowances (RDA) www.nap.edu. Desde 1941 el Food and Nutrition Board (FNB), National Academy of Sciences (NAS) de los EUA, hasta el año 1989 (10ª edición) publicó los RDA para los EUA, conocidos como Recommended Nutrient Intakes (RNI) en Canadá. Ésta fue una labor pionera en el mundo. Los RDA/RNI de 1989, destinadas a las personas sanas, incluían diferencias por sexo y grupos de edad. En el caso de la vitamina D lo establecía en 5 microgramos, tanto en hombres como mujeres mayores de 25 años. Además se establecían el **Requerimiento Mínimo Estimado** (Estimated Minimum Requirements of Healthy Persons, EMR) para los electrolitos y un intervalo de **Ingesta Estimada Segura y Adecuada** (Estimated Safe and Adequate Daily Dietary Intakes, ESADDI) para algunos nutrientes.

Cuando no puede establecerse un RDA se referencia la ingesta recomendada, como resultado de aproximaciones u observaciones o de experimentación en uno o más grupos de personas sanas. En el caso de la vitamina D puede multiplicar por tres los RDA en ausencia de exposición al sol⁵.

Posteriormente han sido revisadas en 1997, de forma que la Ingesta Adecuada sería de 5 microgramos/día y el Nivel Máximo Tolerado para menores de 1 año de edad sería 25 y para mayores de 50 microgramos/día⁶.

En este año 2010 la FESNAD (Federación Española de Sociedades de Nutrición, Alimentación y Dietética) ha presentado un proyecto para definir las Ingestas Dietéticas de Referencia (RDI) propiamente españolas. En una primera fase han revisado las publicadas por la Organización Mundial de la Salud (FAO/WHO), la Unión Europea (CCEE), el Institute of Medicine de Estados Unidos (IOM/EEUU) y diferentes países. Además, han revisado lo publicado en España hasta la fecha (Moreiras y Ortega). Con estos datos presentan unas recomendaciones a la espera de poder diseñar un estudio más ambicioso^{7,8}. En la tabla 2 adjunta resumimos las recomendaciones revisadas por la FESNAD.

>> FUNCIONES DE LA VITAMINA D

La Vitamina D tiene tanto funciones genómicas como no genómicas. Para las funciones genómicas, la 1,25-dihidroxitamina D o calcitriol actúa sobre receptores de vitamina D nucleares para influir en la transcripción génica. Estos receptores nucleares para el calcitriol se han identificado en más de 30 tipos de células, incluyendo el hueso, el intestino, el riñón, el pulmón, el músculo y la piel. Para las funciones no genómicas, el calcitriol actúa como una hormona esteroidea, que activa los canales de transducción de señal vinculados a receptores de vitamina D de membrana celular. Los sitios principales de acción son el intestino, el hueso, la paratiroides, el hígado y las células beta pancreáticas.

Cinco sistemas biológicos tienen receptores de vitamina D y son sensibles al calcitriol. Estos sis-

TABLA 2. INGESTAS DIETÉTICAS RECOMENDADAS EN DIFERENTES PAÍSES

	< 1 año	1-60 años	60-75 años	> 75 años	Embarazo	Lactancia
FAO/WHO	5	5	10	15	5	5
CCEE	10-25	10	0-10	0-10	10	10
IOM/EEUU	5	5	10	15	5	5
España (Moreiras)	10	10	15	15	10	10
España (Ortega)	5	5	10	15	5	5
España (FESNAD)	5-10	5	10-15	15	5-10	5-10
Francia	20-25	10	5	10-15	10	10
Italia	10-25	10	10	10	10	10
Alemania, Austria y Suiza	10	5	10	10	5	5
Irlanda	7	10	10	10	10	10
Bélgica	10-15					
Países Nórdicos	10	7,5	10	10	10	10

temas son: inmune, páncreas, cardiovascular, muscular y cerebral, además del control del ciclo celular. Los efectos biológicos del calcitriol son tan diversos como inhibición de la secreción PTH con estímulo de la secreción de insulina, inhibición de la inmunidad adaptable pero promueve la innata, o inhibe la proliferación celular pero estimula su diferenciación^{9,10}.

La hipovitaminosis D se ha asociado a aumento de la mortalidad general. En el Third National Health and Nutrition Examination Survey, que incluye 13.331 personas no institucionalizadas seguidas durante 8.7 años, el cuartil de 25-OH-D más bajo (< 44,5 nmol/l) se asoció con un incremento del 26% de la tasa de mortalidad general comparada con el cuartil más alto (> 80 nmol/l). El rango de riesgo reducido de mortalidad estuvo en 50-122 nmol/l, especialmente en mujeres¹¹. Inaguma et al., en 226 pacientes con insuficiencia renal crónica encontró también una mayor mortalidad global en niveles menores de 52 nmol/l¹². Un reciente meta-análisis muestra que la suplementación con vitamina D disminuye algo esta mortalidad global¹³.

Sistema muscular

Se considera que la vitamina D mejora la función muscular por un efecto directo sobre el miocito, que expresa receptores para la vitamina D. Por otra parte, debemos recordar que los síntomas de osteomalacia son inespecíficos que solo mejorarán si se sospecha el déficit de vitamina D y se suplementa.

El déficit de vitamina D se ha asociado con pérdida de fuerza muscular y aumento del riesgo de caídas, mientras que su suplementación mejora la actividad muscular, llegando en un meta-análisis a encontrar un descenso del 22% en el riesgo de caídas en ancianos, tanto institucionalizados como ambulatorios¹⁴. Posteriormente, en un estudio en ancianas japonesas relacionan niveles bajos de 25-OH-D con una alta prevalencia de caídas al año siguiente¹⁵. Existen multitud de trabajos que apoyan la tesis de la suplementación con vitamina D y calcio para mejorar esta función muscular¹⁶⁻²⁰.

Sistema óseo

La vitamina D es esencial en la utilización del calcio por el organismo. La hormona paratiroidea

aumenta en sangre ante el descenso de calcio sérico aumentando la actividad de la enzima 1 alfa hidroxilasa renal. El resultado es un aumento sérico de 1-25-OH-D, que normaliza el calcio sérico por tres vías: 1) aumento de la absorción intestinal de calcio dietético, 2) aumento de la reabsorción del calcio filtrado por los riñones, 3) movilización del calcio óseo.

La deficiencia grave en niños dificulta la mineralización del hueso produciendo raquitismo. Sus signos principales son las deformaciones óseas con hinchazón de las epífisis de los huesos largos. Los lugares clásicos son la muñeca (donde se afecta el radio), la unión de las costillas con el cartílago costal (el rosario raquítrico), pero también se puede observar en los pies, tibia, peroné y fémur. En los bebés con raquitismo la fontanela anterior se cierra tardíamente y en los niños mayores no es rara una protuberancia del frontal.

En los adultos aparece la desmineralización, conocida como osteomalacia. Aunque los huesos adultos no crecen como en los niños, están en constante estado de remodelación. En situación de déficit de vitamina D la matriz ósea colagénica del adulto está preservada, pero el mineral óseo se pierde progresivamente, dando como resultado dolor óseo y osteomalacia. Su localización más frecuente es columna vertebral, pelvis y extremidades inferiores. Las laminillas fibrosas se hacen visibles en las radiografías y en el córtex aparecen áreas de desmineralización incompleta en forma de pseudofracturas, líneas de Looser y síndrome de Milkman. Con el tiempo, los huesos se ablandan y el peso corporal puede producir arqueamiento de los huesos largos, acortamiento vertebral y aplanamiento de la pelvis.

Los niveles séricos de 25-OH-D se asocian positivamente con la densidad ósea en cadera y vértebras²¹. Sin embargo un estudio prospectivo con 60 689 mujeres entre 40-74 años con un seguimiento de 11 años no encontró relación entre los niveles de vitamina D y el riesgo de fractura de cadera²².

En un estudio observacional dentro del European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition-Oxford cohort, los niveles basales de 25-OH-D del grupo con fracturas de cadera fueron similares al grupo control en un seguimiento durante 5 años (80 frente a 83 nmol/l)²³.

Respecto al efecto de la suplementación con vitamina D sobre el riesgo de fracturas, es importante conseguir un adecuado nivel de 25-OH-D y para esto se necesitan dosis más altas de las recomendaciones dietéticas.

Cranney et al revisa trece trabajos sin encontrar reducción significativa²⁴. Solo observa efecto a dosis altas (700-800 UI/día) y en ancianos institucionalizados.

En el meta análisis de Bischoff²⁵ la suplementación con 700-800 UI diarias de vitamina D3 en ancianos mayores de 60 años reduce un 26% la fractura de cadera (n: 9294 en 5 estudios), y un 23% la fractura no vertebral (n: 9820 en 7 estudios). Pero la dosis de 400 UI no consiguió beneficios significativos. Trivedi et al.²⁶ en un estudio randomizado y doble ciego con 100.000 UI cada cuatro meses redujo tanto mortalidad como fracturas. Zhu et al.²⁷ en un estudio aleatorio a un año en 320 ancianas, la suplementación con 1.000 UI diarias de vitamina D2 no encontró efecto sobre su masa ósea y el aumento de 5-OH-D de 44 a 59 nmol/l.

Sistema inmune

El papel de la vitamina D sobre el sistema inmune se fundamenta en la existencia de receptores para esta vitamina en la mayoría de las células inmunes, tanto las presentadoras de antígenos (como macrófagos y células dendríticas) como los linfocitos T CD8 y CD4 activados²⁸. Los macrófagos también producen la enzima 1 hidroxilasa renal que convierte la 25-OH-D en 1-25-OH-D.

La 1,25-OH-D regula el crecimiento y diferenciación celular de múltiples tipos de células desarrollando funciones tanto inmuno reguladoras como antiinflamatorias²⁹.

En estudios observacionales el déficit de vitamina D se asocia a desarrollo de infecciones, pero no hay suficientes estudios en los que su suplementación prevenga estas infecciones³⁰.

Enfermedades autoinmunes

Se considera a la vitamina D un inmunomodulador ya que frena la proliferación de las citoquinas

de los linfocitos T-helper tipo 1, lo que favorece a los linfocitos T supresores (T-helper tipo 2)³¹.

En un estudio con 7 millones de militares norteamericanos el riesgo de esclerosis múltiple disminuyó (OR 0,59) por cada 50 nmol/l de aumento de 25-OH-D³². En un estudio con 10 366 niños nacidos en 1966 en Finlandia, la suplementación con vitamina D se asoció con un 88% de reducción de incidencia de diabetes tipo 1 en 30 años de vida³³. En un estudio multicéntrico europeo la suplementación con vitamina D en la infancia tuvo un efecto protector sobre la aparición de diabetes tipo 1 antes de los 15 años de edad³⁴. Recientemente, las tasas de incidencia de diabetes tipo 1 en 51 países en 1990-4 se relacionaron inversamente con la irradiación solar del país³⁵.

Riesgo cardiometabólico

Las posibles acciones de la vitamina D sobre este campo dependen de mecanismos muy variados: mejora de la función de la célula beta pancreática, aumento de la sensibilidad a la insulina, disminución de la inflamación sistémica, regulación de la función del músculo liso vascular e inhibición del sistema renina-angiotensina³⁶.

Dobnig et al en un estudio prospectivo de cohortes en 3.258 pacientes pendientes de coronariografía, compara entre los del cuartil alto de 25-OH-D sérica basal y el cuartil bajo. A los 7 años de seguimiento, el riesgo de mortalidad global es de 2,08 frente a 1,53 y de mortalidad cardiovascular de 2,22 frente a 1,82³⁷.

En el Ludwigshafen Risk and Cardiovascular Health study³⁸ con 3316 pacientes pendientes de coronariografía, tras seguimiento durante 7 años, los niveles séricos basales de 25-OH-D se relacionaron con ictus mortal.

En el Women's Health Study³⁹ se encontró relación entre la baja ingesta de vitamina D y el riesgo de hipertensión arterial en 28.886 mujeres mayores de 45 años seguidas durante 10 años. En el Heath Professionals Follow up Study⁴⁰ con 613 hombres y en el Nurses' Health Study con 1198 mujeres seguidos 4-8 años, el riesgo relativo de incidencia de hipertensión en hombres fue del 6,13 y en mujeres del 2,67, comparando niveles de 25-OH-D séricos de 37,5 frente a más de 75 nmol/l. En el Heath Professionals Follow up

study⁴¹ con 18 225 hombres seguidos 10 años, los que iniciaron el estudio con 25-OH-D < 37 frente a > 75 nmol/l tuvieron un riesgo relativo del 2,42 de infarto de miocardio.

Entre los 4.839 participantes del National Health and Nutrition Examination Survey 2001-2004, la prevalencia de enfermedad arterial periférica fue de 1,35 por cada 25 nmol/l que bajó la 25-OH-D sérica basal⁴².

La enfermedad cardiovascular es la principal causa de muerte entre los pacientes en diálisis y se recomienda la suplementación con vitamina D en estos pacientes, porque mejora su tasa de supervivencia⁴³. En un estudio con pacientes en hemodiálisis peritoneal seguidos durante 3 años, los niveles séricos basales de 25-OH-D se asociaron con eventos cardiovasculares, de forma que por cada unidad que aumentaba, se redujeron los eventos un 44%⁴⁴.

La asociación más estudiada es con la diabetes tipo 2. Las células pancreáticas secretoras de insulina presentan receptores para la vitamina D. El déficit de vitamina D altera la secreción pancreática de insulina y aumenta la resistencia a la acción de la insulina en los tejidos periféricos⁴⁵.

En el Min-Finland Health Survey⁴⁶ con 4.097 mujeres seguidas durante 17 años, el riesgo relativo del cuartil más alto de 25-OH-D sérica (71 nmol/l) al más bajo (22 nmol/l) fue de 0,6. En un meta-análisis⁴⁶ se mostró una asociación entre la ingesta de vitamina D y calcio con la prevalencia de diabetes tipo 2 y síndrome metabólico.

La heterogeneidad de la dosis empleada es importante cuando revisamos los resultados de la suplementación con vitamina D. Pittas et al.⁴⁷ con 700 UI/día de vitamina D y 500 mg/día de calcio observó un efecto beneficioso sobre el metabolismo glucídico mientras que de Boer et al.⁴⁸ no encontró eficacia con menor dosis (400 UI/día de vitamina D y 1.000 mg/día de calcio).

En el Nurses' Health Study⁴⁹ en 83.779 mujeres sin antecedentes de diabetes seguidas durante 20 años observan una reducción del 33% del riesgo de desarrollar diabetes tipo 2 mediante la administración de 1.200 mg de calcio y 800 UI de vitamina D, comparado con la mitad de dosis.

En el Women's Health Initiative study⁵⁰ con 36 282 menopausicas, la suplementación con 500

mg de calcio y 200 UI de vitamina D dos veces al día no incidió sobre el riesgo coronario ni cerebrovascular tras un seguimiento de 7 años.

Cáncer

La exposición a la luz solar se ha asociado con una menor mortalidad o incidencia de cáncer de próstata, mama, ovario y colon⁵¹.

Se han observado, tanto en tejidos normales como tumorales los efectos de la vitamina D sobre la represión o activación de protooncogenes o genes supresores tumorales, que se relacionan con la proliferación y diferenciación celular⁵². En el Health Professionals Follow-Up Study⁵³ por cada aumento de 25 nmol/l de 25-OH-D se encontró una reducción del 17% en la incidencia de cáncer y un 29% en la mortalidad total por cáncer.

El cáncer colorectal es uno de los mejor analizados con gran cantidad de estudios que relacionan los niveles de vitamina D y su incidencia. Aunque los resultados no son homogéneos, ya que en algunos casos depende de la ingesta de calcio asociada o la dosis empleada. La suplementación con calcio reduce la recurrencia de adenoma colorectal solo cuando los niveles séricos de 25-OH-D son mayores de 72,8 nmol/l y por otra parte, los niveles plasmáticos de 25-OH-D se asociaron a menor riesgo solo entre los pacientes suplementados con calcio⁵⁴. En el metaanálisis de Gorham⁵⁵ observa una reducción del 50% del riesgo cuando los niveles de 25-OH-D son mayores de 82,5 nmol/l.

El cáncer de mama también se ha relacionado con la vitamina D al encontrar su receptor en sus tejidos y existen múltiples estudios epidemiológicos que indican un efecto protector de la vitamina. Estos hallazgos iniciales⁵⁶ se han ido confirmando en estudios más recientes⁵⁷.

Existen estudios de casos control que indican un efecto protector de la vitamina D contra el linfoma no-Hodgkin. En una revisión de Krickler⁵⁸, que incluye diez trabajos con 8.243 casos y 9.697 controles de USA, Europa y Australia observó una disminución del riesgo con la exposición al sol.

A pesar de todos estos datos epidemiológicos, en una revisión reciente de la Agency for Healthcare

Research and Quality U.S. Department of Health and Human Services revisó la evidencia sobre la relación entre vitamina D y calcio con diferentes procesos sin encontrar estudios de calidad que avalen todas estas expectativas⁵⁹.

>> VALORACIÓN DEL ESTATUS DE LA VITAMINA D CORPORAL

Los primeros marcadores de deficiencia de vitamina D son los niveles plasmáticos bajos de calcio y fósforo, con aumento de la actividad de la fosfatasa alcalina e hiperparatiroidismo secundario. El calcio urinario está bajo en todas las formas de enfermedad, excepto en las que se asocian con acidosis. Esto puede acompañarse de debilidad muscular y tetania así como aumento del riesgo de infección.

Para la aparición de una deficiencia clínica de vitamina D suele ser imprescindible una exposición insuficiente a la luz solar y una ingesta dietética baja.

Los niveles plasmáticos de 25-OH-D se consideran el mejor parámetro por su larga vida media (aproximadamente 3 semanas). En cambio, los niveles plasmáticos de 1,25-OH-D no deben determinarse por su vida media corta (4 horas) y además son normales en hipovitaminosis D por el hiperparatiroidismo secundario que se produce y que aumenta la actividad de la enzima CYP27B1.

La mayoría de la vitamina D circulante está unida a una proteína transportadora específica (80-90%), a albúmina (10-20%) y una fracción muy pequeña circula libre (0.02-0.05% de 25-OH-D y un 0,2-0,6% de 1,25-OH-D). Así pues, no es útil determinar los niveles plasmáticos de vitamina D libre⁶⁰. Además, la producción hepática de 25-OH-D no está regulada y depende fundamentalmente de la disponibilidad de vitamina D.

Existe controversia sobre cuáles son los valores plasmáticos óptimos de 25-OH-D⁶¹. Se considera "deficiencia" a niveles séricos de 25-OH-D que producen evidencia histológica de enfermedad ósea, como osteomalacia o raquitismos, mientras que "insuficiencia" solo produce elevación secundaria de PTH, que si se mantiene en el tiempo puede contribuir a la pérdida de hueso y

TABLA 3. NIVELES PLASMÁTICOS DE 25-OH-D EN DIFERENTES SITUACIONES

	ng/ml	nmol/l
Déficit	< 10	< 25
Insuficiencia	< 30	< 75
Seguridad	< 100	< 250
Toxicidad	< 150	> 374

fractura. En general, el raquitismo puede aparecer en niños con niveles de 25-OH-D menores de 25 nmol/l (10 ng/ml) y la osteoporosis en adultos en niveles menores de 80 nmol/l (32 ng/ml). Los niveles de PTH y la absorción de calcio no se normalizan hasta que los niveles séricos de 25-OH-D alcanzan estos niveles. Los estudios de suplementación indican que en el caso de adultos viviendo en latitudes templadas, se requiere la ingesta de al menos 800-1.000 UI/día de vitamina D para alcanzar estos valores séricos⁶². De todas formas, el consenso general lo presentamos en la tabla 3⁶³⁻⁶⁴.

Por el lado contrario, se considera que niveles de 25-OH-D menores de 250 nmol/l son seguros y muy por debajo de los niveles tóxicos. Se observa intoxicación con vitamina D, cuando los niveles séricos de 25-OH-D son mayores de 374 nmol/l⁶⁵. El problema es que existen muchos métodos de laboratorio para su determinación. La cromatografía líquida MS se considera como el más fiable⁶⁶.

Se puede determinar incluso separadamente 25-OH-D2 y 25-OH-D3, pero no tiene utilidad clínica y además en la mayoría de los pacientes la forma 25-OH-D2 es muy baja, por lo que en la práctica se determina la 25-OH-D total⁶⁷.

Otro aspecto a considerar es que las proteínas transportadoras en sangre de vitamina D disminuyen sus niveles plasmáticos con la agresión. En esta situación, su concentración refleja la intensidad de la enfermedad de base y se relaciona con la morbi-mortalidad. No está claro que esta situación afecte a los niveles plasmáticos de 25-OH-D y además la síntesis de estas proteínas transportadoras se recupera rápidamente⁶⁸⁻⁶⁹. En pacientes hospitalizados, la hipoalbuminemia ha sido un buen predictor de hipovitaminosis D.

Otro factor que puede complicar la interpretación de los niveles plasmáticos de 25-OH-D puede ser la resorción ósea acelerada que ocurre

en los pacientes inmovilizados. Sato et al observa en pacientes inmovilizados por ictus concentraciones bajas de 25-OH-D y de 1,25-OH-D. La PTH no se correlacionó con 25-OH-D y los niveles bajos de calcio ionico se asociaron con descensos de 1,25-OH-D, pero no con 25-OH-D. Además, el déficit de 25-OH-D no predijo la concentración de 1,25-OH-D, por lo que queda la duda de si su tratamiento sería eficaz para aumentar los niveles de vitamina D⁷⁰.

>>PREVALENCIA DE HIPOVITAMINOSIS

Se estima que alrededor de mil millones de personas en el mundo sufren deficiencia o insuficiencia de vitamina D. Un 40-100% de los varones y mujeres ancianos en Europa y Estados Unidos sufren deficiencia de vitamina D y más del 50% de las mujeres posmenopáusicas en tratamiento de osteoporosis tienen concentraciones de 25(OH)vitD por debajo de 30 ng/ml⁷¹⁻⁷⁵.

Datos de la National Health and Nutrition National Examination Survey III (NHANES III)⁷⁶ muestran que se puede encontrar hipovitaminosis D en la mayoría de la población no institucionalizada norteamericana durante el invierno, incluso en latitudes del sur.

En Europa los niveles de 25-OH-D varían mucho de unos países a otros.⁽⁷⁷⁾ Niveles claramente insuficientes (< 25 nmol/l) aparecen en el 2-30% de los adultos, llegando al 75% en ancianos institucionalizados⁷⁸.

El estudio European Action on Nutrition and Health-Survey (EURONUT-SENECA)⁷⁹ realizado en ancianos no institucionalizados mostró unos niveles de 25-OH-D en los países del sur de Europa de tan solo 20-30 nmol/l.

La Internacional Osteoporosis Foundation⁸⁰ presentó en 2009 una revisión sobre la situación de la hipovitaminosis D en seis regiones del mundo: Asia, Europa, Oriente Medio, América Latina, Norte América y Oceanía. Su conclusión fue que niveles de 25-OH-D por debajo de 75 nmol/l son muy frecuentes en todas las áreas estudiadas e incluso por debajo de 25 nmol/l en el sur de Asia, Africa y Oriente Medio.

En 2005 se celebró en Dublín la Cumbre Europea sobre el Papel de la Vitamina D en el Tratamiento de la Osteoporosis, auspiciada por el Trinity College de Dublín y el Nottingham City Hospital del Reino Unido, y donde se elaboró la Declaración Europea sobre la Vitamina D. Como continuación a la Cumbre Europea, se celebró en Madrid en 2006 la "Cumbre Española sobre el Papel de la Vitamina D en el Tratamiento de la Osteoporosis" que contó con el auspicio de la Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma de Madrid. En esta reunión se elaboró la "Declaración Española sobre la Vitamina D", donde se asegura que en España existe una prevalencia de insuficiencia de vitamina D en ambos sexos, independientemente de la estación del año o de la localización geográfica.

Varios estudios realizados en España en las últimas décadas presentan una prevalencia de niveles bajos de 25-OH-D inesperada para nuestras latitudes, sobre todo al final del invierno y en ancianos⁸¹⁻⁸².

El estudio más importante es SÉNECA, que refiere que el 56% de los participantes españoles evitaron exponerse al sol, el 45% utilizaban ropa de manga larga y los niveles medios de 25-OH-D séricos fueron de 21 nmol/l⁸³.

En 2001 se puso en marcha el "Estudio de los Cinco Países"⁸⁴. Es un estudio transversal y observacional para conocer el estatus de vitamina D en Dinamarca, España, Finlandia, Irlanda y Polonia. (Proyecto OPTIFORD. <http://www.optiford.org/>). Se han presentado los resultados españoles con niveles de 25-OH-D < 25 nmol/l en el 28% de los estudiados en verano, duplicándose en invierno. De manera global, la insuficiencia de vitamina D afectó al 80% en ambas estaciones.

Así pues, numerosos estudios han demostrado concentraciones séricas de vitamina D especialmente bajas entre ancianos y sujetos con osteoporosis y, sorprendentemente, también en población joven sana, aunque disponemos de menos datos en esta población. Las principales razones de su alta prevalencia parecen ser la escasa ingesta dietética y la poca exposición solar. Un aspecto sorprendente es la alta prevalencia de déficit de vitamina D en población joven y sana. Los resultados de varios estudios revelan que éste es también un grupo de riesgo de déficit de vitamina D. Una revisión de McKenna⁸⁵ sobre

concentraciones de vitamina D con en 27 regiones del mundo diferentes, reveló que más del 40% de los adultos jóvenes en Europa occidental y central sufrían déficit de vitamina D durante el invierno.

Otro estudio realizado en personal sanitario reveló concentraciones séricas de 25-OH-D menores de 20 ng/ml en un 36% de los sujetos entre 18 y 29 años al final del invierno⁸⁶. Posteriormente, Gordon⁸⁷ ha demostrado una prevalencia de insuficiencia de vitamina D en el 42% de los adolescentes.

Otro estudio realizado en residentes de medicina interna de un hospital de Estados Unidos, con una media de edad de 30 años, presentó niveles de vitamina D < 20 ng/ml en el 47% de los sujetos durante los meses de marzo y abril⁸⁸.

En un trabajo reciente español evalúa las prevalencias de deficiencia e insuficiencia de vitamina D en 116 sujetos, con una media de edad de 26 años. Encontrando que el 27,58% tenía deficiencia (< 20 ng/ml); el 56,03%, insuficiencia (20-30 ng/ml) y el 16,37%, suficiencia (\geq 30 ng/ml). Por lo tanto, el 84% de los sujetos sufre insuficiencia o deficiencia de vitamina D⁸⁹.

Esta alta prevalencia de deficiencia e insuficiencia de vitamina D en población joven puede ser importante ya que influye en alcanzar el máximo de masa ósea a la tercera década de la vida en mujeres sanas, y por lo tanto en el riesgo futuro de desarrollar osteoporosis. Además, no debemos olvidar que cifras de 25-OH-D < 20 ng/ml se han relacionado con aumento de incidencia de cáncer de colon, próstata y mama, mayor riesgo cardiovascular, desarrollo de enfermedades autoinmunitarias como esclerosis múltiple o diabetes mellitus tipo 1 y aumento del riesgo cardiovascular.

En la mayoría de estos estudios sobre prevalencia de déficit de vitamina D se revisan posibles factores de riesgo, coincidiendo la mayoría en los que se resumen en la tabla 4.

>>TRATAMIENTO CON VITAMINA D

La forma efectiva de prevenir el déficit de vitamina D es la suplementación dietética y la exposición al sol, aunque esta última tiene la matización del riesgo de cáncer de piel.

TABLA 4. FACTORES DE RIESGO DE HIPOVITAMINOSIS D

Mecanismo	Causas
Síntesis cutánea reducida	Pigmentación de la piel Latitud, estación Edad, Institucionalización
Malabsorción intestinal	Fibrosis quística, celiacía, Crohn, Whipple. Bypass gástrico. Fármacos que reducen absorción de grasas.
Retención	Obesidad
Aumento catabolismo	Antiepilépticos, glucocorticoides, retrovirales.
Ingesta escasa	Lactancia materna
Disminución síntesis de 25-OH-D	Insuficiencia hepática
Aumento pérdidas urinarias de 25-OH-D	Síndrome nefrótico
Disminución síntesis de 1-25-OH-D	Insuficiencia renal crónica
Enfermedades hereditarias	Raquitismos Resistencia a vitamina D
Enfermedades adquiridas	Osteomalacia inducida por tumor. Hiperparatiroidismo primario Hipertiroidismo Granulomatosis (tuberculosis, sarcoidosis)

A dosis fisiológicas, tanto con la administración oral como con la solar, se produce una rápida conversión de vitamina D₃ a 25-OH-D cuando los niveles de vitamina D₃ son bajos y viceversa. Así, el incremento de los niveles séricos de 25-OH-D depende de los niveles de vitamina D₃⁹⁰. El Food and Nutrition Board del Instituto Americano de Medicina⁹¹ considera una ingesta adecuada de vitamina D entre 200-600 UI (5-15 microgramos)/día. Aunque para conseguir y mantener un nivel óptimo de 25-OH-D en plasma, se requiere la ingesta de al menos 1.000 UI (25 microgramos) / día de vitamina D⁹².

Bordelon⁹³ en sus recomendaciones prácticas considera que una suplementación de 700-800 UI/día de vitamina D reduce fracturas en ancianos (nivel A). En exposición inadecuada al sol, para prevenir el déficit de vitamina D reco-

mienda (con un nivel C) la ingesta diaria de 400 UI en niños y 400-600 UI en adultos y mantener dosis de 800-1.000 UI en adultos con déficit.

Existen varias formulaciones orales de vitamina D, suele preferirse la forma D3 sobre la D2 por su mayor bioactividad y mejor afinidad por el receptor, aunque en un estudio comparativo no se encontraron diferencias⁹⁴. A nivel práctico, la mayoría de los suplementos y alimentos fortificados son con vitamina D3, mientras que la única fórmula con altas dosis es de vitamina D2.

Una pauta de actuación ante hipovitaminosis D podría ser comenzar con 50.000 UI (1.250 microgramos) semanales durante 12 semanas, seguido por 1.000 UI (25 microgramos) diarios. En pacientes con síndromes de grave mal absorción, esta dosis alta de 50.000 UI se puede administrar diariamente.

El control se realizará mediante monitorización del calcio iónico en sangre e hipercalcemia en orina de 24 horas^{95,96}. Aunque no se puede recomendar una dosis única para todas las situaciones, porque existe una respuesta individual a una misma dosis terapéutica de vitamina D⁹⁷.

Aloia et al.⁹⁸ administró una dosis diaria de 4600 UI de vitamina D3 durante 6 meses y consiguió niveles séricos de 25-OH-D de 75-220 nmol/l. Heaney et al.⁹⁹ obtiene resultados similares con 3.800 UI diarios en verano.

Recientemente Pearce y Cheetham¹⁰⁰ presentan unas recomendaciones más concretas, según el grado de déficit y la edad del paciente. Además presenta incluso dos posibilidades de tratamiento (tabla 5).

>> VITAMINA D Y SOPORTE NUTRICIONAL

La prevalencia de hipovitaminosis D en la población general mundial se ha categorizado de pandemia¹⁰¹. Como es de suponer, en la población que requiere soporte nutricional suelen coincidir varios factores de riesgo de hipovitaminosis D como institucionalización, edad, escasa exposición al sol, ingesta escasa de vitamina D, estado de agresión, fármacos y malnutrición general. Aunque en el paciente obeso es muy frecuente encontrar hipovitaminosis D, no siempre se normaliza con la cirugía bariátrica. La causa no está clara pero puede relacionarse en parte con el proceso inflamatorio crónico que acompaña a la obesidad^{102,103}.

La absorción de la vitamina D se puede afectar hasta producir déficit en la mayoría de las enfermedades gastrointestinales, como enfermedad de Crohn, celiaquía, hepatopatía colostática como la cirrosis biliar primaria y la insuficiencia pancreática¹⁰⁴.

En general, los marcadores bioquímicos que utilizamos habitualmente para el control de los pacientes con soporte nutricional tienen poco valor para diagnosticar hipovitaminosis D¹⁰⁵.

Las determinaciones de calcio y fósforo séricos están influenciadas por muchos factores como inmovilización e hipoalbuminemia. La hipofosfate-mia es frecuente al inicio del soporte nutricional, bien sea enteral o parenteral. La hipovitaminosis D puede afectar la absorción del fósforo de la dieta oral, por lo que ante una hipofosfate-mia debería valorarse el estatus de la vitamina D del paciente.

TABLA 5. TRATAMIENTO DEL DÉFICIT E INSUFICIENCIA DE VITAMINA D

	Déficit (25-OH-D < 25 nmol/l)	Insuficiencia* (25-OH-D 25-50 nmol/l)
Adultos	- Durante 8-12 semanas: 10.000 UI calciferol diaria o 60.000 UI calciferol semanal - Dosis única de 300.000 o 600.000 UI calciferol oral o intramuscular	- 1.000-2.000 UI calciferol diario - 10.000 UI calciferol semanal
Niños < 6 meses	Durante 8-12 semanas: 3.000 UI calciferol diaria	200**-.400 UI calciferol diario
Niños > 6 meses	Durante 8-12 semanas: 6.000 UI calciferol diaria	400-800 UI calciferol diario
Niños > 1 año	Dosis única de 300.000 UI de calciferol	

*Tras el tratamiento de choque del déficit de vitamina D, el tratamiento de mantenimiento será el que se indica en la tabla para la insuficiencia de vitamina D.
**En niños con exclusivamente lactancia materna e insuficiencia de vitamina D, 200 UI de calciferol puede ser insuficiente

TABLA 6. CONTENIDO DE VITAMINA D DE DIFERENTES FÓRMULAS DE NUTRICIÓN ENTERAL

En 100 ml	Microgramos
<i>Estandar</i>	
Isosource standard	1
Fresubin original	1
T Diet Plus Standard	1
Osmolite	0,73
Nutrison standard	0,7
<i>Hipercalóricas/hiperproteicas</i>	
Fresubin 2Kcal Drink	2,5
Fresubin Protein Energy Drink	2,5
Ensure twocal/Ensure Plus	1,7
Fortimel extra	1,2
T Diet 20/2	1,2
Fortisip	1,1
Ensure plus highprotein	1,1
Resource 2.0	1
Ensure Plus	1
<i>Oncología</i>	
Suportan Drink	2,5
Prosure	1,7
Forticare	1,1
Resource Suppor	0,8
<i>Diabetes</i>	
Diasip	1,2
Glucerna SR	1,1
Novasource Diabet / Novasource Diabet Plus	1
Clinutren G Diabetes	1
T Diet Plus Diabet NP / T Diet Plus Diabet IR	1
Glucerna Select	0,93
Diason	0,7
Glucerna	0,7
Resource diabet	0,5
<i>Nefrología</i>	
Nepro	0,21
Suplena	0,21
Renilon 7.5	0,0

La enfermedad ósea metabólica es una complicación frecuente en los pacientes con nutrición parenteral de larga duración. Estos pacientes presentan osteomalacia, hipercalcemia, hipercalcio-

ria y balance cálcico negativo¹⁰⁶. Las causas pueden ser múltiples: déficit de calcio, toxicidad por aluminio o incluso toxicidad por vitamina D¹⁰⁷. Se ha sugerido que el paciente que no ingiere alimentos y por tanto no absorbe calcio intestinal, el aporte de vitamina D exógena podría ser tóxico. Dos trabajos iniciales confirmaban esta teoría al mejorar el metabolismo óseo de paciente con NP sin vitamina D^{108,109}. Pero el último trabajo publicado no encontró diferencias¹¹⁰.

La causa de la enfermedad ósea metabólica no está clara y la administración de nutrición parenteral sin vitamina D no está justificada. La vitamina D es necesaria tanto para el remodelado óseo como para las acciones de la PTH sobre el hueso, además de las nuevas funciones de la vitamina D que hemos explicado en otro apartado de esta revisión.

Las fórmulas de nutrición enteral aportan en general 1 microgramo/100 ml de vitamina D3, excepto las concentradas que pueden llegar a aportar hasta 2,5 microgramos (tabla 6). Con la administración de un mínimo diario de nutrición enteral de 1.500 cc, el aporte de vitamina D puede ser de unos 15 microgramos con nutrición estándar o más del doble con fórmulas concentradas. Se puede considerar unas dosis adecuadas en el paciente adulto, incluso en mayores de 75 años según las recomendaciones de las RDI internacionales, no siendo así en los niños.

Podemos concluir que en el adulto con nutrición enteral o parenteral sus necesidades básicas están cubiertas, siempre que no exista déficit previo. Si esto ocurre, el aporte de calcio externo mantendrá la homeostasis del calcio, que es la función más conocida de la vitamina D, pero no las nuevas en estudio. En el caso de la nutrición parenteral no hay evidencias suficientes para recomendar su supresión, incluso en los pacientes con enfermedad ósea metabólica por nutrición parenteral de larga duración. En todos los casos se recomienda su monitorización para mantener unos niveles entre 30-100 ng/ml¹¹¹⁻¹¹².

BIBLIOGRAFÍA

1. Brumbaugh PF, Haussier MR: Nuclear and cytoplasmic binding components of vitamin D metabolites. *Life Sci* 1975; 16: 353-62.
2. Burmester JK, Wiese RJ, Maeda N, et al. Structure and regulation of the rat 1,25-dihydroxyvitamin D3 receptor. *Proc Natl Acad Sci USA* 1988; 85: 9499-502.

3. Townsend K, Evans KN, Campbell MJ, Colston KW, Adams JS, Hewison M. Biological actions of extra-renal 25-hydroxyvitamin D-1 α -hydroxylase and implications for chemoprevention and treatment. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2005; 97: 103-9.
4. Holick MF. Vitamin D deficiency: what a pain it is. *Mayo Clin Proc* 2003; 78 (12): 1457-9.
5. USA, Food and Nutrition Board. Recommended Dietary Allowances. 10th edition. Institute of Medicine. National Academy Press. Washington, D.C., 1989.
6. Dietary Reference Intakes for Calcium, Phosphorous, Magnesium, Vitamin D, and Fluoride (1997).
7. Moreiras O, Carvajal A, Cabrera L, Cuadrado C. Tablas de composición de alimentos. Ediciones Pirámide SA ed 13, Madrid, 2009.
8. Ortega RM. La composición de los alimentos: herramienta básica para la valoración nutricional. Editorial Complutense ed 1, Madrid, 2004.
9. Bikle D. Nonclassic actions of vitamin D. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94: 26-34.
10. Hewison M. Vitamin D and innate immunity. *Curr Opin Investig Drugs* 2008; 9: 485-90.
11. Melamed ML, Michos ED, Post W. 25-Hydroxyvitamin D levels and the risk of mortality in the general population. *Arch Intern Med* 2008; 168: 1629-37.
12. Inaguma D, Nagaya H, Hara K. Relationship between serum 1,25-dihydroxyvitamin D and mortality in patients with pre-dialysis chronic kidney disease. *Clin Exp Nephrol* 2008; 12: 126-31.
13. Autier P, Gandini S. Vitamin D supplementation and total mortality: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med* 2007; 167: 1730-7.
14. Bischoff-Ferrari HA, Dawson-Hughes B, Willett WC. Effect of vitamin D on falls: a meta-analysis. *JAMA* 2004; 291: 1999-2006.
15. Suzuki T, Kwon J, Kim H. Low serum 25-hydroxyvitamin D levels associated with falls among Japanese community-dwelling elderly. *J Bone Miner Res* 2008; 23: 1309-17.
16. Broe KE, Chen TC, Weinberg J, Bischoff-Ferrari HA, Holick MF, Kiel DP. A higher dose of vitamin D reduces the risk of falls in nursing home residents: a randomized, multiple-dose study. *J Am Geriatr Soc* 2007; 55: 234-9.
17. Flicker L, MacInnis RJ, Stein MS et al. Should older people in residential care receive vitamin D to prevent falls? Results of a randomized trial. *J Am Geriatr Soc* 2005; 53: 1881-8.
18. Burleigh E, McColl J, Potter J. Does vitamin D stop inpatients falling? A randomised controlled trial. *Age Ageing* 2007; 36: 507-13.
19. Grant AM, Avenell A, Campbell MK, 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.
20. Porthouse J, Cockayne S, King C et al. Randomised controlled trial of calcium and supplementation with cholecalciferol (vitamin D3) for prevention of fractures in primary care. *BML* 2005; 330:1003.
21. Saquib N, von Muhlen D, Garland CF. Serum 25-hydroxyvitamin D, parathyroid hormone, and bone mineral density in men: the Rancho Bernardo study. *Osteoporos Int* 2006; 17: 1734-41.
22. Michaelsson K, Melhus H, Bellocco R. Dietary calcium and vitamin D intake in relation to osteoporotic fracture risk. *Bone* 2003; 32: 694-703.
23. Roddam AW, Neale R, Appleby P. Association between plasma 25-hydroxyvitamin D levels and fracture risk – The EPIC-Oxford study. *Am J Epidemiol* 2007; 166: 1327-36.
24. Cranney A, Weiler HA, O'Donnell S, Puil L. Summary of evidencebased review on vitamin D efficacy and safety in relation to bone health. *Am J Clin Nutr* 2008; 88: 513S-9S.
25. Bischoff-Ferrari HA, Willett WC, Wong JB. Fracture prevention with vitamin D supplementation – a meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA* 2005; 293: 2257-64.
26. Trivedi DP, Doll R & Khaw KT. Effect of four monthly oral vitamin D3 (cholecalciferol) supplementation on fractures and mortality in men and women living in the community: randomised double blind controlled trial. *Br Med J* 2003; 326: 469-72.
27. Zhu K, Bruce D, Austin N. Randomized controlled trial of the effects of calcium with or without vitamin D on bone structure and bone-related chemistry in elderly women with vitamin D insufficiency. *J Bone Miner Res* 2008; 23: 1343-8.
28. Veldman CM, Cantorna MT, DeLuca HF. Expression of 1,25-dihydroxyvitamin D(3) receptor in the immune system. *Arch Biochem Biophys* 2000; 374: 334-338.

29. Adorini L & Penna G. Control of autoimmune diseases by the vitamin D endocrine system. *Nat Clin Pract Rheumatol* 2008; 4: 404-12.
30. Grant WB, Garland CF. The role of vitamin D3 in preventing infections. *Age Ageing* 2008; 37: 121-2.
31. Lemire JM, Archer DC, Beck L, Spiegelberg HL. Immunosuppressive actions of 1,25-dihydroxyvitamin D3: preferential inhibition of Th1 functions. *J Nutr* 1995; 125 (Supl. 6): 1704S-8S.
32. Munger KL, Levin LI, Hollis BW. Serum 25-hydroxyvitamin D levels and risk of multiple sclerosis. *JAMA* 2006; 296: 2832-38.
33. Hypponen E, Laara E, Reunanen A. Intake of vitamin D and risk of type 1 diabetes: a birth-cohort study. *Lancet* 2001; 358: 1500-3.
34. Dahlquist G, Patterson C, Soltesz G. Vitamin D supplement in early childhood and risk for type I insulindependent diabetes mellitus. *Diabetologia* 1999; 42: 51-4.
35. Mohr SB, Garland CF, Gorham ED. The association between ultraviolet B irradiance, vitamin D status and incidence rates of type 1 diabetes in 51 regions worldwide. *Diabetologia* 2008; 51: 1391-8.
36. Wang TJ, Pencina MJ, Booth SL. Vitamin D deficiency and risk of cardiovascular disease. *Circulation* 2008; 117: 503-11.
37. Dobnig H, Pilz S, Scharnagl H. 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.
38. Pilz S, Dobnig H, Fischer JE. Low vitamin D levels predict stroke in patients referred to coronary angiography. *Stroke* 2008; 39: 2611-3.
39. Wang L, Manson JE, Buring JE. Dietary intake of dairy products, calcium, and vitamin D and the risk of hypertension in middle-aged and older women. *Hipertensión* 2008; 51: 1073-9.
40. Forman JP, Giovannucci E, Holmes MD. Plasma 25-hydroxyvitamin D levels and risk of incident hypertension. *Hypertension* 2007; 49: 1063-9.
41. Giovannucci E, Liu Y, Hollis BW. 25-Hydroxyvitamin D and risk of myocardial infarction in men— a prospective study. *Arch Intern Med* 2008; 168: 1174-80.
42. Melamed ML, Muntner P, Michos ED. Serum 25-hydroxyvitamin D levels and the prevalence of peripheral arterial disease – results from NHANES 2001 to 2004. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2008; 28: 1179-85.
43. Moe SM. Vitamin D cardiovascular disease, and survival in dialysis patients. *J Bone Miner Res* 2007; 22: V95-V99.
44. Wang AYM, Lam CWK, Sanderson JE. Serum 25-hydroxyvitamin D status and cardiovascular outcomes in chronic peritoneal dialysis patients: a 3-y prospective cohort study. *Am J Clin Nutr* 2008; 87: 1631-8.
45. Knekt P, Laaksonen M, Mattila C. Serum vitamin D and subsequent occurrence of type 2 diabetes. *Epidemiology* 2008; 19: 666-71.
46. Mattila C, Knekt P, Maennistöe S. Serum 25-hydroxyvitamin D concentration and subsequent risk of type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2007; 30: 2569-70.
47. Pittas AG, Lau J, Hu FB, Dawson-Hughes B. The role of vitamin D and calcium in type 2 diabetes: a systematic review and metaanalysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 2017-29.
48. Pittas AG, Harris SS, Stark PC, Dawson-Hughes B. The effects of calcium and vitamin D supplementation on blood glucose and markers of inflammation in nondiabetic adults. *Diabetes Care* 2007; 30: 980-6.
49. De Boer IH, Tinker LF, Connelly S. Calcium plus vitamin D supplementation and the risk of incident diabetes in the Women's Health Initiative. *Diabetes Care* 2008; 31: 701-7.
50. Pittas AG, Dawson-Hughes B, Li T. Vitamin D and calcium intake in relation to type 2 diabetes in women. *Diabetes Care* 2006; 29: 650-6.
51. Hsia J, Heiss G, Ren H. Calcium/vitamin D supplementation and cardiovascular events. *Circulation* 2007; 115: 846-54.
52. Freedman DM, Chang SC, Falk RT. Serum levels of vitamin D metabolites and breast cancer risk in the prostate, lung, colorectal, and ovarian cancer screening trial. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2008; 17: 889-94.
53. Van der Rhee HJ, De Vries E & Coebergh JWW. Does sunlight prevent cancer? A systematic review. *Eur J Cancer* 2006; 42: 2222-32.
54. Giovannucci E, Liu Y, Rimm EB. Prospective study of predictors of vitamin D status and cancer incidence and mortality in men. *J Natl Cancer Inst* 2006; 98: 451-9.
55. Grau MV, Baron JA, Sandler RS. Vitamin D, calcium supplementation, and colorectal adenomas: results of a randomized trial. *J Natl Cancer Inst* 2003; 95: 1765-71.

56. Gorham ED, Garland CF, Garland FC. Optimal vitamin D status for colorectal cancer prevention – a quantitative meta analysis. *Am J Prev Med* 2007; 32: 210-6.
57. John EM, Schwartz GG, Dreon DM. Vitamin D and breast cancer risk: The NHANES I Epidemiologic Follow-up Study, 1971–1975 to 1992. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1999; 8: 399-406.
58. Abbas S, Linseisen J, Slinger T. Serum 25-hydroxyvitamin D and risk of post-menopausal breast cancer – results of a large case-control study. *Carcinogenesis* 2008; 29: 93-99.
59. Kricker A, Armstrong BK, Hughes AM. Personal sun exposure and risk of non Hodgkin lymphoma: a pooled analysis from the Interlymph Consortium. *Int J Cancer* 2008; 122: 144-54.
60. Chung M, Balk EM, Brendel M, Ip S, Lau J, Lee J, Lichtenstein A, Patel K, Raman G, Tatsioni A, Terasawa T, Trikalinos TA. Vitamin D and Calcium: A Systematic Review of Health Outcomes. Evidence Report No. 183. (Prepared by the Tufts Evidence-based Practice Center under Contract No. HHSA 290-2007-10055-I.) AHRQ Publication No. 09-E015. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality. August, 2009.
61. Zerwekh JE. Blood biomarkers of vitamin D status. *Am J Clin Nutr* 2008; 87: 1087S-1091S.
62. Bischoff-Ferrari HA, Giovannucci E, Willett WC, Dietrich T, Dawson-Hughes B. Estimation of optimal serum concentrations of 25-hydroxyvitamin D for multiple health outcomes. *Am J Clin Nutr* 2006; 84: 18-28.
63. Tangpricha V, Koutkia P, Rieke SM, Chen TC, Perez AA, Holick MF. Fortification of orange juice with vitamin D: a novel approach for enhancing vitamin D nutritional health. *Am J Clin Nutr* 2003; 77 (6): 1478-83.
64. Heaney RP. Functional indices of vitamin D status and ramifications of vitamin D deficiency. *Am J Clin Nutr* 2004; 80: 1706S-1709S.
65. Dawson-Hughes B, Heaney RP, Holick MF. Estimates of optimal vitamin D status. *Osteoporos Int* 2005; 16: 713-6.
66. Jones G. Pharmacokinetics of vitamin D toxicity. *Am J Clin Nutr* 2008; 88: 582S-586S.
67. Roth HJ, Schmidt-Gayk H, Weber H. Accuracy and clinical implications of seven 25-hydroxyvitamin D methods compared with liquid chromatography-tandem mass spectrometry as a reference. *Ann Clin Biochem* 2008; 45: 153-9.
68. Hollis BW. Measuring 25-hydroxyvitamin D in a clinical environment: challenges and needs. *Am J Clin Nutr* 2008; 88: 507S-510S.
69. Meier U, Gressner O, Lammert F, Gressner AM. Gc-globulin: roles in response to injury. *Clin Chem* 2006; 52: 1247-53.
70. Dahl B, Schiodt FV, Rudolph S, Ott P, Kiaer T, Heslet L. Trauma stimulates the synthesis of Gc-globulin. *Intensive Care Med* 2001; 27: 394-9.
71. Sato Y, Kuno H, Asoh T, Honda Y, Oizumi K. Effect of immobilization on vitamin D status and bone mass in chronically hospitalized disabled stroke patients. *Age Ageing* 1999; 28: 265-9.
72. Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med* 2007; 357: 266-81.
73. Malabanan A, Veronikis IE, Holick MF. Redefining vitamin D insufficiency. *Lancet* 1998; 351: 805-6.
74. Lips P, Hosking D, Lippuner K, Norquist JM, Wehren L, Maalouf G et al. The prevalence of vitamin D inadequacy amongst women with osteoporosis: an international epidemiological investigation. *J Intern Med* 2006; 260: 245-54.
75. Holick MF, Siris ES, Binkley N, Beard MK, Khan K, Katzer JT et al. Prevalence of vitamin D inadequacy among post-menopausal North American women receiving osteoporosis therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 3215-24.
76. 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* 2002; 30: 771-7.
77. Lips P. Vitamin D status and nutrition in Europe and Asia. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2007; 103: 620-5.
78. Lips P. Vitamin D deficiency and secondary hyperparathyroidism in the elderly: consequences for bone loss and fractures and therapeutic implications. *Endocr Rev* 2001; 22: 477-501.
79. Vanderwielen RPJ, Lowik MRH, Vandenberg H. Serum vitamin D concentrations among elderly people in Europe. *Lancet* 1995; 346: 207-10.
80. Mithal A, Wahl DA, Dawson-Hughes B, Bonjour JP, Burckhardt P, Eximan JA, El-Haij Fuleihan G, Josse RG, Lips P and Morales-Torres J, on behalf of the IOF Comité of Scientific Advisors (CSA) Nutrition Working Group. *Osteoporos Int* 2009; 20: 1807-20.
81. Quesada JM, Jans I, Benito P, Jiménez JA, Bouillon R. Vitamin D status of elderly people in Spain. *Age and Ageing* 1989; 18: 392-7.)
82. Castillo M, Sosa M. Modificación de las hormonas calciotropas y los marcadores bioquímicos de remodelación óseo, en función de la edad y el sexo, en una población anciana institucionalizada. *Rev Esp Geriatr Gerontol* 1998; 33 (6): 349-56.

83. Moreiras O, Carbajal A, Perea I, Varela-Moreiras G. The influence of dietary intake and sunlight exposure on the vitamin D status in an elderly Spanish group. *Internat J Vit Nutr Res* 1992; 62: 303-7.
84. Rodríguez M, Beltran B, Quintanilla L, Cuadrado C, Moreiras O. Contribución de la dieta y la exposición solar al estatus nutricional de vitamina D en españolas de edad avanzada; Estudio de los Cinco Países (Proyecto OPTIFORD). *Nutr Hosp* 2008; 23 (6): 567-76.
85. McKenna MJ. Differences in vitamin D status between countries in young adults and the elderly. *Am J Med* 1992; 93: 69-77.
86. Tangpricha V, Pearce EN, Chen TC, Holick MF. Vitamin D insufficiency among free-living healthy young adults. *Am J Med* 2002; 112: 659-62.
87. Gordon CM, DePeter KC, Feldman HA, Grace E, Emans J. Prevalence of vitamin D deficiency among healthy adolescents. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2004; 158: 531-7.
88. Haney EM, Stadler D, Bliziotis MM. Vitamin insufficiency in internal medicine residents. *Calcif Tissue Int* 2005; 76: 11-6.
89. Calatayud M, Jodar E, Sanchez R, Guadalix S, Hawkins F. Prevalencia de concentraciones deficientes e insuficientes de vitamina D en una población joven y sana. *Endocrinol Nutr* 2009; 56 (4): 164-9.
90. Heaney RP, Armas LAG, Shary JR. 25-Hydroxylation of vitamin D3: relation to circulating vitamin D3 under various input conditions. *Am J Clin Nutr* 2008; 87: 1738-42.
91. Standing Committee on the Scientific Evaluation of Dietary Intakes, Food and Nutrition Board, Institute of Medicine. Dietary Reference Intakes for Calcium, Phosphorus, Magnesium, Vitamin D and Fluoride. Washington, DC: National Academy Press; 2003.
92. Hollis BW. Circulating 25-hydroxyvitamin D levels indicative of vitamin D sufficiency: implications for establishing a new effective dietary intake recommendation for vitamin D. *J Nutr* 2005; 135: 317-22.
93. Bordelon P, Ghetu MV, Langan R. Recognition and Management of vitamin D deficiency. *Am Fam Physician* 2009; 80 (8): 841-6.
94. Holick MF, Biancuzzo RM, Chen TC. Vitamin D2 is as effective as vitamin D3 in maintaining circulating concentrations of 25-hydroxyvitamin D. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93: 677-81.
95. Ish-Shalom S, Segal E, Salganik T, Raz B, Bromberg IL, Vieth R. Comparison of daily, weekly, and monthly vitamin D3 in ethanol dosing protocols for two months in elderly hip fracture patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93: 3430-5.
96. Koutkia P, Lu Z, Chen TC, Holick MF. Treatment of vitamin D deficiency due to Crohn's disease with tanning bed ultraviolet B radiation. *Gastroenterology* 2001; 121: 1485-8.
97. Ryan PJ. Vitamin D therapy in clinical practice. One dose does not fit all. *Int J Clin Pract* 2007; 61: 1894-9.
98. Aloia JF, Patel M, DiMaano R. Vitamin D intake to attain a desired serum 25-hydroxyvitamin D concentration. *Am J Clin Nutr* 2008; 87: 1952-8.
99. Heaney RP, Davies KM, Chen TC et al. Human serum 25-hydroxycholecalciferol response to extended oral dosing with cholecalciferol. *Am J Clin Nutr* 2003; 77: 204-10.
100. Pearce SHS, Cheetham TD. Diagnosis and management of vitamin D deficiency. Clinical Review. *BMJ* 2010; 340: 142-7.
101. Holick MF. The vitamin D deficiency pandemic and consequences for nonskeletal health: mechanisms of action. *Molecular Aspects of Medicine* 2008; 29: 361-8.
102. Snijder MB, van Dam RM, Visser M. Adiposity in relation to vitamin D status and parathyroid hormone levels: a population-based study in older men and women. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 4119-23.
103. Youssef Y, Richards WO, Sekhar N. Risk of secondary hyperparathyroidism after laparoscopic gastric bypass surgery in obese women. *Surg Endosc* 2007; 21: 1393-1396.
104. Bikle DD. Vitamin D insufficiency/deficiency in gastrointestinal disorders. *J Bone Miner Res* 2007; 22 (Supl. 2): V50-V54.
105. Thomas MK, Lloyd-Jones DM, Thadhani RI, et al. Hypovitaminosis D in medical inpatients. *N Engl J Med* 1998; 338: 777-83.
106. Shike M, Harrison JE, Sturtridge WC. Metabolic bone disease in patients receiving long-term total PN. *Ann Intern Med* 1980; 92: 343-50.
107. Buchman AL, Moukarzel A. Metabolic bone disease associated with total parenteral nutrition. *Clin Nutr* 2000; 19: 217-31.

108. Shike M, Sturtridge WC, Tam CS, et al. A possible role of vitamin D in the genesis of parenteral-nutrition-induced metabolic bone disease. *Ann Intern Med* 1981; 95: 560-8.
109. Verhage AH, Cheong WK, Allard JP, Jeejeebhoy KN, Harry M. Vars Research Award. Increase in lumbar spine bone mineral content in patients on long-term parenteral nutrition without vitamin D supplementation. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 1995; 19: 431-6.
110. Haderslev KV, Tjellesen L, Haderslev PH, Staun M. Assessment of the longitudinal changes in bone mineral density in patients receiving home parenteral nutrition. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2004; 28: 289-94.
111. Pittas AG, Laskowski U, Kos L, Saltzman E. Role of vitamin D in adults requiring nutrition support. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2009; 20 (10): 1-9.
112. De Luca HF. Vitamin D and the parenteral nutrition patient. *Gastroenterology* 2009; 137 (Supl. 5): S79-91.