

Frecuencia de hipovitaminosis D en adultos mayores en una clínica de medicina preventiva en la Ciudad de México

Frequency of hypovitaminosis D in older adults in a preventive medicine Clinic in Mexico City

Alberto Ríos Zertuche Cáceres,* Diana Elizabeth Calderón-Du Pont,**
 María del Pilar Padilla Quiroz,* Alejandro Ramón Ángeles Labra***

RESUMEN

Introducción: La hipovitaminosis D tiene alta prevalencia en el ámbito mundial. Las bajas concentraciones de 25-hidroxivitamina D se han asociado con enfermedades cardiovasculares y mayor mortalidad. Los adultos mayores se encuentran en riesgo de deficiencia de vitamina D; sin embargo, desconocemos la frecuencia de la hipovitaminosis D en nuestra población, así como su asociación con osteopenia y riesgo cardiovascular. **Objetivo:** Evaluar la frecuencia de hipovitaminosis D en adultos mayores asintomáticos, la correlación entre las concentraciones séricas 25-hidroxivitamina D y los resultados de densitometría, e identificar las asociaciones entre las concentraciones de vitamina D, edad y riesgo cardiovascular. **Material y métodos:** Evaluamos a 303 pacientes asintomáticos mayores de 55 años que acudieron al departamento de medicina preventiva del Centro Médico ABC entre 2016 y 2018. Se realizó un análisis de regresión lineal para evaluar la correlación entre las concentraciones de 25-hidroxivitamina D y el riesgo cardiovascular (ACC/AHA 2013). **Resultados:** Nuestra población tuvo un promedio de edad de 69 ± 8.5 años, 74.25% ($n = 225$) de pacientes tenían hipovitaminosis D en algún grado, 35.64% en el rango de insuficiencia, 38.61% con deficiencia, de los cuales, 10.25% presentó niveles menores a 10 ng/mL. Observamos una correlación positiva entre el T-score y la densidad mineral ósea con la función logarítmica de la vitamina D3, y una correlación negativa entre las concentraciones de 25-hidroxivitamina D y el riesgo cardiovascular por ACC/AHA 2013. **Conclusión:** La hipovitaminosis D (< 30 ng/mL) es

ABSTRACT

Introduction: Hypovitaminosis D is a high-prevalent health problem worldwide. Low serum concentrations of 25-hydroxyvitamin D has been associated with cardiovascular diseases and high mortality. Older adults are at greater risk of deficiency. Nonetheless, hypovitaminosis D frequency is unknown in our population, as well as its association with osteopenia and cardiovascular risk. **Objective:** Examine the frequency of hypovitaminosis D in asymptomatic older adults, the correlation between serum 25-hydroxyvitamin D concentrations and densitometry results, and identify the associations between vitamin D concentration, age, and cardiovascular risk. **Material and methods:** We evaluated 303 asymptomatic patients older than 55 years recruited from the department of preventive medicine of Centro Médico ABC between 2016 to 2018. Multiple linear regression was used to assess the correlation between serum 25-hydroxyvitamin D and cardiovascular risk (ACC/AHA 2013). **Results:** Our population had a mean age of 69 ± 8.5 years, 74.25% had hypovitaminosis D in some degree, 35.64% in the range of insufficiency, 38.61% in the deficiency of which, 10.25% had concentrations lower than 10 ng/mL. We observed a positive correlation between T-score and bone mineral density with the logarithmic function of vitamin D3, and a negative correlation between the concentrations of 25-hydroxyvitamin D and cardiovascular risk evaluated by ACC/AHA 2013. **Conclusion:** Hypovitaminosis D (< 30 ng/mL) is common

* Medicina Interna-Geriatría, Medicina Preventiva, Centro Médico ABC.
 ** Médico, Maestría en Nutrición Clínica, Doctorado de Ciencias Biomédicas, UNAM.

*** Medicina interna, Medicina Preventiva, Centro Médico ABC.

Recibido para publicación: 13/02/2019. Aceptado: 22/05/2019.

Este artículo puede ser consultado en versión completa en:
www.medicgraphic.com/analesmedicos

Correspondencia: Alberto Ríos Zertuche Cáceres
 Paseo de las Palmas Núm. 745 Piso 1-103, Lomas de Chapultepec,
 Alcaldía Miguel Hidalgo, 11000, Ciudad de México.

Tel: 55 8006-3170
 E-mail: alberto.rios.zertuche@hotmail.com

Abreviaturas:
 ASCVD = Riesgo cardiovascular.
 25[OH]D o calcidiol = 25-hidroxivitamina D.

frecuente en los adultos mayores y, en presencia de osteopenia, se asocia a mayor riesgo cardiovascular.

Palabras clave: Vitamina D, adulto mayor, riesgo cardiovascular, osteopenia.

Nivel de evidencia: III

INTRODUCCIÓN

La vitamina D es una hormona esteroidea que se encarga de mantener la homeostasis del calcio y del fósforo regulando el metabolismo óseo.¹ Sin embargo, en los últimos años ha surgido evidencia de funciones extraóseas como la regulación de la proliferación celular, apoptosis, del sistema inmune y de la homeostasis de la glucosa.²

La ingesta recomendada de vitamina D es de 200 UI/día para niños y adultos hasta los 50 años, de 400 UI/día para adultos de 51 a 70 años y de 600 UI/día para mayores de 70 años;³ mientras que para personas que no tienen una exposición solar regular, el consumo debe ser, por lo menos, de 600 a 800 UI/día.⁴

Se estima que la deficiencia de vitamina D es una de las más prevalentes de micronutrientes a nivel mundial, con aproximadamente 50% de la población afectada.⁵ La hipovitaminosis D ocurre en todo tipo de población y en cualquier rango de edad; sin embargo, los adultos mayores se encuentran en mayor riesgo.⁶ La deficiencia de vitamina D se puede atribuir a diferentes factores ambientales y de estilo de vida como una baja exposición solar, ingesta inadecuada, malabsorción intestinal, envejecimiento y climas fríos.⁷ Las bajas concentraciones de vitamina D se han asociado con osteoporosis, así como con mayor probabilidad de fracturas, caídas, sarcopenia, enfermedades inmunes, diabetes, depresión, mayor mortalidad, algunos tipos de cáncer, enfermedades cardiovasculares e inflamación crónica.⁸⁻¹¹

Para evaluar el estado de la vitamina D se miden las concentraciones de 25-hidroxivitamina D (25[OH]D o calcidiol) en suero. Los niveles sanguíneos óptimos de 25[OH]D aún son controversiales, tienen un rango de 20 a 50 ng/mL; sin embargo, debido a que niveles menores de 30 ng/mL podrían causar daño al tejido esquelético, se considera que niveles de 25[OH]D de 21 a 29 ng/mL son indicativos de insuficiencia de vitamina D, mientras que concentraciones mayores de 30 ng/mL se consideran suficientes.^{1,10}

among older adults and, in the presence of osteopenia, it is associated with higher cardiovascular risk.

Keywords: *Vitamin D, elderly, cardiovascular risk, osteopenia.*

Level of evidence: III

Se estima que de 40 a 100% de los adultos mayores en los países occidentales tienen deficiencia de vitamina D^{12,13} y que 50% de las mujeres postmenopáusicas en tratamiento para osteoporosis tienen niveles subóptimos de 25[OH]D menores de 30 ng/mL.^{14,15}

En Estados Unidos, en el cuestionario NHANES 2005-2006, 70% de los participantes tuvo niveles de vitamina D menores de 32 ng/mL, 41.6% de los adultos mayores de 20 años tuvo concentraciones menores de 20 ng/mL y se presentó mayor incidencia de osteoporosis, aumento de caídas en adultos mayores, incremento de fragilidad y sarcopenia.¹⁶

En México, en la Encuesta Nacional de Salud 2006 (ENSANUT 2006) definieron insuficiencia de vitamina D cuando existían concentraciones menores de 30 ng/mL, deficiencia con niveles menores de 20 ng/mL y deficiencia severa cuando eran menores de 10 ng/mL. Analizaron a 964 adultos, de los cuales sólo 158 tenían más de 60 años, 68% tenía suficiencia de vitamina D, 18.8% insuficiencia, 12% deficiencia y 1.2% deficiencia severa. De igual forma, observaron que la insuficiencia era mayor en la población urbana que en la rural.¹⁷ En un estudio más reciente en población mexicana con un promedio de edad de 53.3 ± 9 años, encontraron que de 1,456 pacientes del estudio, 11% tenía concentraciones óptimas de vitamina D, 50.4% insuficiencia y 38.5% deficiencia.¹⁸ La suplementación con vitamina D ayuda a impedir la pérdida ósea en pacientes de los 62 a 85 años de edad.¹⁹ Sin embargo, pocos estudios se han enfocado en evaluar la hipovitaminosis D en los adultos mayores. Asimismo, se desconoce la asociación de la hipovitaminosis D con osteopenia evaluada a través de densitometría y con el riesgo cardiovascular (ASCVD) calculado.

Objetivo. Evaluar la frecuencia de hipovitaminosis D, ya sea deficiencia o insuficiencia, en adultos mayores asintomáticos; evaluar la correlación entre las concentraciones séricas de 25-hidroxivitamina D (25[OH]D) y los resultados de densitometría, así como identificar las asociaciones entre las concentraciones de vitamina D, edad y ASCVD.

MATERIAL Y MÉTODOS

Estudio observacional, comparativo de 303 pacientes asintomáticos. Adultos mayores de 55 años que acudieron al Departamento de Medicina Preventiva del Centro Médico ABC, para realizarse una revisión general entre los años 2016 y 2018.

Criterios de inclusión: pacientes mayores de 55 años, asintomáticos, que contaran con densitometría, con evaluación de concentraciones séricas de 25[OH]D y con evaluación del riesgo cardiovascular por la ecuación ACC/AHA 2013 (ASCVD).

Criterios de exclusión: pacientes menores de 55 años, que presentaran síntomas al momento de la recolección de datos y/o toma de los estudios, que no contaran con densitometría reciente ni evaluación de los niveles séricos de 25[OH]D.

Recolección de datos: los antecedentes médicos se obtuvieron de forma confidencial del expediente clínico, previo consentimiento informado.

Los pacientes con hipovitaminosis D se clasificaron en dos estados: A) insuficiencia de vitamina D3 cuando las concentraciones 25[OH]D eran menores de 30 ng/mL, pero mayores de 20 ng/mL; y B) deficiencia cuando las concentraciones de 25[OH]D se encontraban por debajo de 20 ng/mL.

Se definió osteopenia con un valor de T para columna o cadera en un rango de < -1 a > -2.5 y osteoporosis con un valor de $T \leq -2.5$.

Se tomó como un ASCVD elevado un porcentaje mayor o igual que 7.5%, obtenido mediante la ecuación de ACC/AHA 2013.

Análisis estadístico: se realizó estadística descriptiva con medidas de tendencia central y de dispersión, las variables categóricas expresadas como medidas de frecuencia absoluta y relativa, y las variables lineales como media y desviación estándar o mediana, y rangos intercuartilares según corresponda a la distribución de frecuencias. La estadística inferencial incluye el uso de pruebas de hipótesis para evaluar variables lineales como la prueba t de Student para muestras independientes. Las variables categóricas fueron analizadas con prueba de χ^2 . Se hizo el cálculo de correlaciones con la fórmula de Pearson para la función logarítmica de las concentraciones de vitamina D3 (ng/mL) y la función logarítmica de la escala de ACC/AHA 2013. Se construyeron modelos de regresión lineal tomando como variable dependiente el valor de vitamina D y variables independientes los componentes del ACC/AHA 2013. Las pruebas de hipótesis con un error alfa a dos colas de $p < 0.05$, para considerar significancia

estadística. La paquetería utilizada para el análisis fue STATA SE 13.0.

RESULTADOS

Se obtuvo un total de 303 pacientes que cumplieron los criterios de inclusión, tuvieron un promedio de edad de 69 ± 8.5 años, de los cuales 52.14% (n = 158) eran mujeres y 47.85% (n = 145) eran hombres. El 40.26% (n = 122) tuvo un peso normal, 43.89% (n = 133) sobrepeso y 15.85% (n = 48) obesidad. Las comorbilidades que encontramos en los pacientes fueron, en orden de frecuencia: dislipidemia en 44.22% (n = 134), hipertensión arterial sistémica en 40.26% (n = 122), diabetes mellitus tipo 2 en 13.20% (n = 40), cardiopatía isquémica en 5.28% (n = 16) y prediabetes en 2.31% (n = 7). Encontramos que 74.25% (n = 225) de pacientes tenían hipovitaminosis D en algún grado, 35.64% (n = 108) en el rango de insuficiencia (30-20.1 ng/mL), 38.61% (n = 117) con deficiencia, de los cuales 10.25% presentó niveles menores de 10 ng/mL (n = 12/117). El 8.91% (n = 27) de los pacientes estaban tomando algún medicamento que contenía vitamina D.

En la densitometría, encontramos osteopenia de al menos un hueso en 54.12% (n = 164) de los pacientes

Tabla 1: Características generales de pacientes con concentraciones alteradas de vitamina D3 vs pacientes con concentraciones normales en sujetos evaluados en una clínica de medicina preventiva.

Niveles de vitamina D	Hipovitaminosis D* (insuficiente/ deficiente) (n = 225)	Normal** (n = 78)	p
Mujeres	109 (48.4)	51 (65.3)	0.010
Edad, media (DE)	70 (7.6)	65 (9.6)	< 0.001
IMC (kg/m ²), media (DE)	27 (4.5)	25 (4.9)	0.008
Dislipidemia	92 (40.9)	42 (53.9)	0.047
HAS	97 (43.1)	25 (32.9)	0.117
DM tipo 2	30 (13.3)	10 (12.8)	0.908
Cardiopatía isquémica	11 (5.0)	5 (6.4)	0.605
PDM	4 (2.0)	3 (6.1)	0.112
Fracturas previas	6 (3)	2 (2.6)	0.961
Osteoporosis	39 (17.3)	11 (14.1)	0.508
Osteopenia	122 (54.2)	42 (53.9)	0.954
Alto riesgo ACC/AHA 2013	194 (86.2)	49 (62.8)	< 0.001
Suplementos de vitamina D	9 (4)	18 (23)	< 0.001

Datos como n (%), a menos que se especifique de otra forma.

* Niveles de vitamina D3 < 30 ng/mL, ** Niveles de vitamina D3 \geq 30 ng/mL.

DE = Desviación estándar, IMC = Índice de masa corporal, HAS = Hipertensión arterial sistémica, DM = Diabetes mellitus tipo 2, PDM = Prediabetes, ACC/AHA 2013 = Ecuación del American College of Cardiology/American Heart Association 2013.

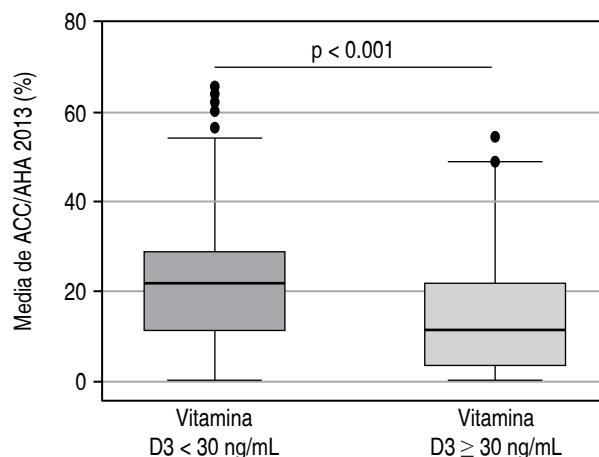


Figura 1: Riesgo cardiovascular de ACC/AHA 2013 en pacientes con niveles bajos vs normales de vitamina D3.

La probabilidad numérica del riesgo ASCVD por ACC/AHA 2013 en pacientes con niveles disminuidos de vitamina D3 comparado con pacientes con niveles normales fueron mayores en pacientes con deficiencia o insuficiencia ($p < 0.001$).

ACC/AHA 2013 = Ecuación del American College of Cardiology/American Heart Association 2013.

y osteoporosis de un hueso como mínimo en 16.50% ($n = 50$). En cuanto al riesgo cardiovascular (ASCVD) calculado por la fórmula ACC/AHA 2013, 80.19% ($n = 243$) de los pacientes tuvo un puntaje de alto riesgo.

Los factores que se asociaron a hipovitaminosis D en algún grado fueron sexo femenino, mayor edad, mayor índice de masa corporal, dislipidemia y mayor riesgo para ASCVD, tanto por puntaje lineal como estratificado por proporción de sujetos con alto riesgo ($ACC/AHA 2013 \geq 7.5\%$). Los pacientes con osteopenia y con osteoporosis tuvieron concentraciones similares de 25[OH]D. El resto de las variables demográficas y factores de riesgo cardiovasculares clásicos, así como factores de riesgo para fracturas, tuvieron una distribución similar entre los grupos con hipovitaminosis D y con concentraciones normales (Tabla 1 y Figura 1).

Observamos una correlación positiva entre el T-score y la densidad mineral ósea con la función logarítmica de la vitamina D3, y una correlación negativa entre las concentraciones de 25[OH]D y el riesgo cardiovascular por ACC/AHA 2013. En los pacientes con osteopenia u osteoporosis, observamos una correlación inversa, estadísticamente significativa, entre el puntaje ASCVD y las concentraciones de 25[OH]D en suero, ($r = -0.296, p < 0.001$) mientras que en los pacientes sanos la correlación no fue significativa ($r = -0.134, p = 0.211$) (Figura 2).

Realizamos un análisis de regresión lineal simple para predecir los niveles de vitamina D3 (ng/mL) a partir del puntaje obtenido de la fórmula de riesgo cardiovascular ACC/AHA 2013, y encontramos que, como variable independiente, tiene capacidad predictiva ($\beta = -0.210, p < 0.01$). Al realizar el análisis multivariado, encontramos que la edad tuvo una capacidad predictiva independiente en un modelo donde incluimos las variables del puntaje ACC/AHA 2013 de forma individual (sexo masculino, colesterol total, colesterol HDL, presión sistólica, antihipertensivos, DM2, tabaquismo) ($\beta = -0.316, p < 0.001$). Incluso, en un tercer modelo de regresión lineal simple, la edad como única variable tuvo capacidad predictiva ($\beta = -0.376, p < 0.01$), explicando alrededor de 6% de la varianza de las concentraciones séricas de vitamina D3 (25[OH]D) (Tabla 2).

DISCUSIÓN

La población de nuestro estudio calificó como adulto mayor por el promedio de edad de los pacientes, la mayoría eran mujeres y tenían sobrepeso. Encontramos que la hipovitaminosis D es muy frecuente en el adulto mayor (74.25%). La mayoría de los pacientes se encontraba en rango de deficiencia (38.61%) con valores séricos de 25[OH]D menores de 30 ng/mL. De 26.40% de los pacientes que se encontraron con valores de 25[OH]D normales, 22.5% ($n = 18$) se encontraba tomando algún tipo de suplemento con vitamina D, mientras que en los pacientes con deficiencias, únicamente 4% ($n = 9$) tomaba algún tipo de suplemento.

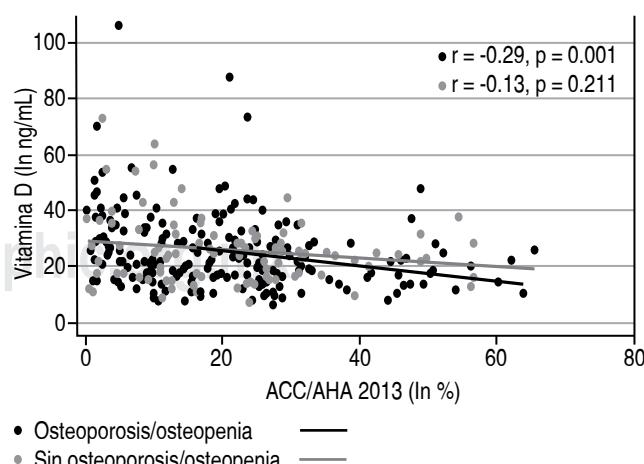


Figura 2: Correlación entre el nivel de vitamina D y el riesgo cardiovascular en pacientes con osteoporosis y osteopenia vs pacientes sin osteoporosis ni osteopenia.

Tabla 2: Modelos de regresión lineal múltiple para predecir niveles de vitamina D3 (ng/mL).

Modelo	R2*	Variables	Coeficiente β	p
1	0.053 (p < 0.01)	ACC/AHA 2013	-0.210	< 0.010
2	0.08 (p < 0.01)	Edad	-0.316	0.001
		Sexo masculino	0.084	0.959
		Colesterol total	-0.011	0.545
		Colesterol HDL	0.057	0.232
		TA sistólica	-0.068	0.141
		Antihipertensivos	-2.146	0.183
		DM tipo 2	-0.514	0.818
		Tabaquismo	-0.825	0.586
3	0.060 (p < 0.01)	Edad	-0.376	< 0.010

*Estadístico F. ACC/AHA 2013: *Ecuación del American College of Cardiology/American Heart Association 2013*.

HDL = Lipoproteína de alta densidad, TA = Tensión arterial, DM = Diabetes mellitus.

Estos datos nos indicaron dos cosas, por un lado, el uso de suplementos en nuestra población de estudio fue infrecuente (8.91 %, n = 27) y que, por otro lado, a pesar del uso de suplementos de vitamina D, 33.3% (n = 9/27) de los usuarios presentó deficiencia. Lo que nos hace pensar que los adultos mayores requieren una mayor concentración a través de suplementos de vitamina D para lograr valores de suficiencia.

La frecuencia que nosotros encontramos de hipovitaminosis D es mayor que la reportada en la EN-SANUT 2006,¹⁷ en donde encontraron que 32% de los adultos mayores de 19 años tenían deficiencia en algún grado, la diferencia en las frecuencias reportadas puede deberse en parte a la edad de los pacientes, pues nosotros evaluamos únicamente a adultos mayores de 55 años. Por otro lado, la frecuencia de hipovitaminosis D reportada en un estudio realizado en el Instituto Nacional de Cardiología en la Ciudad de México¹⁸ fue mayor a la nuestra, en donde se reportó que 89% de sus pacientes tuvo deficiencia de vitamina D. A pesar de que nuestro estudio se realizó en la misma ciudad, nuestra población tenía características diferentes, pues los pacientes incluidos en nuestro estudio se encontraban estables y asintomáticos al momento de las muestras, además, 8.91% de los individuos de nuestro estudio tomó algún tipo de medicamento con vitamina D.

Encontramos una correlación inversa entre la hipovitaminosis D y el riesgo cardiovascular que fue significativa en los pacientes que además tenían osteopenia. Esta asociación podría explicarse porque tanto la hipovitaminosis D como el riesgo cardiovascular se asocian de forma independiente a la edad. En un estudio de 124 pacientes con diabetes y síndrome metabólico se en-

contró que 27.42% tenía insuficiencia (20-30 ng/mL) y 59.68% tenía deficiencia (< 20 ng/mL), y que aquellos pacientes con deficiencia tenían una presión sistólica significativamente mayor en comparación con los pacientes que tenían suficiencia. Asimismo, encontraron una correlación inversa entre los valores séricos de 25-[OH]D y colesterol total, colesterol LDL, triglicéridos y la presión sistólica, siendo esta última la única que se podía predecir a partir de las concentraciones de vitamina D.² Otros estudios han relacionado la deficiencia de vitamina D con mayor riesgo cardiovascular, algunos de forma directa a través de la modulación de factores de riesgo conocidos, y otros de forma indirecta por las acciones de la vitamina D sobre las células endoteliales.^{20,21} Sin embargo, aún se requieren estudios para determinar la vitamina D en las enfermedades cardiovasculares y determinar el papel de la suplementación como prevención o tratamiento en estas patologías.

La edad avanzada aumenta el riesgo cardiovascular de forma independiente, por lo que debemos tomar con cautela la relación que encontramos, pues la hipovitaminosis D se asocia con el envejecimiento.^{16,17} Para poder valorar realmente la relación entre la vitamina D y el riesgo cardiovascular sería interesante realizar estudios en pacientes con un rango de edad más amplio.

Una de las limitantes de nuestro estudio es que no realizamos un cuestionario del estilo de vida que nos guiaría a la posible causa de la hipovitaminosis D, como por ejemplo, las horas de exposición a la luz solar durante el día o el tipo de dieta de los pacientes. Esto nos hubiera permitido detectar el impacto del estilo de vida en las concentraciones de 25-[OH]D.

CONCLUSIÓN

La hipovitaminosis D (25-[OH]D < 30 ng/mL) es frecuente en los adultos mayores. En nuestro estudio encontramos que a mayor edad hubo mayor riesgo de hipovitaminosis D, y que en presencia de osteopenia se asoció a mayor riesgo cardiovascular. Dada la frecuencia de hipovitaminosis D en esta población debemos implementar estrategias como una adecuada suplementación para asegurar la suficiencia.

BIBLIOGRAFÍA

1. Alkhataeb M, Abdul-Razzak KK, Khasawneh LQ, Saadeh NA. High prevalence of vitamin d deficiency and correlation of serum vitamin d with cardiovascular risk in patients with metabolic syndrome. *Metab Syndr Rel Disord.* 2017;15 (5): 213-219.
2. Holick Mf. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med.* 2007; 357 (3): 266-281.

3. Holick MF. Vitamin D requirements for humans of all ages: new increased requirements for women and men 50 years and older. *Osteoporos Int.* 1998; 8 (Suppl): S24-29.
4. Hamid Z, Riggs A, Spencer T, Redman C, Bodenner D. Vitamin D deficiency in residents of academic long care facilities despite having been prescribed vitamin D. *J Am Med Dir Assoc.* 2007; 8 (2): 71-75.
5. Nair R, Maseeh A. Vitamin D: the “sunshine” vitamin. *J Pharmacol Pharmacother.* 2012; 3 (2): 118-126.
6. Mithal A, Wahl D, Bonjour J, Burckhardt P, Dawson-Hughes B, Eisman J et al. Global vitamin D status and determinants of hypovitaminosis D. *Osteoporosis Int.* 2009; 20 (11): 1807-1820.
7. Webb AR, Kline L, Holick MF. Influence of season and latitude on the cutaneous synthesis of vitamin D3: exposure to winter sunlight in Boston and Edmonton will not promote vitamin D3 synthesis in human skin”. *J Clin Endocrinol Metab.* 1988; 67 (2): 373-378.
8. Safarpour M, Reza HS, Mohamadzade M, Bijani A, Fotouhi A. Predictors of incidence of fall in elderly women; a six-month cohort study. *Bull Emerg Trauma.* 2018; 6 (3): 226-232.
9. He Y, Timofeeva M, Farrington SM, Vaughan-Shaw P, Svinti V, Walker M et al. Exploring causality in the association between circulating 25-hydroxyvitamin D and colorectal cancer risk: a large Mendelian randomisation study. *BMC Med.* 2018; 16 (1): 142.
10. Tessier AJ, Chevalier S. An update on protein, leucine, omega-3 fatty acids, and vitamin D in the prevention and treatment of sarcopenia and functional decline. *Nutrients.* 2018; 10 (8): pii: E1099.
11. Lips P, van Schoor NM. The effect of vitamin D on bone and osteoporosis. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2011; 25 (4): 585-591.
12. Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, Gordon CM, Hanley DA, Heaney RP et al. Evaluation, treatment and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011; 96 (7): 1911-1930.
13. Kuchuk NO, Pluijm SM, van Schoor NM, Loosman CW, Smit JH, Lips P. Relationships of Serum 25-hydroxyvitamin D to bone mineral density and serum parathyroid hormone and markers of bone turnover in older persons. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009; 94 (4): 1244-1250.
14. Holick MF. High prevalence of vitamin D inadequacy and implications for health. *Mayo Clin Proc.* 2006; 81 (3): 353-373.
15. Holick MF, Siris ES, Binkley N, Beard MK, Khan A, Katzer JT et al. Prevalence of vitamin D inadequacy among postmenopausal North American women receiving osteoporosis therapy. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005; 90 (6): 3215-3224.
16. Forrest KY, Stuhldreher WL. Prevalence and correlates of vitamin D deficiency in US adults. *Nutr Res.* 2011; 31 (1): 48-54.
17. Secretaría de Salud. Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2006. 2006.
18. López-Bautista F, Posadas-Romero C, Ruiz-Vargas LY, Cardoso-Saldaña G, Juárez-Rojas JG, Medina-Urrutia A et al. Vitamin D deficiency is not associated with fatty liver in a Mexican population. *Ann Hepatol.* 2018; 17 (3): 419-425.
19. ¿Qué es la vitamina D? ¿Qué efecto tiene? [Consultado 22 Mayo 2019] Disponible en: <https://ods.od.nih.gov/factsheets/VitaminD-DatosEnEspanol/>.
20. Mandarino N, Júnior F, Salgado J, Lages J, Filho N. Is vitamin D deficiency a new risk factor for cardiovascular disease? *Open Cardiovasc Med J.* 2015; 9 (1): 40-49.
21. Al Mheid I, Patel RS, Tangpricha V, Quyyumi AA. Vitamin D and cardiovascular disease: is the evidence solid? *Eur Heart J.* 2013; 34 (48): 3691-3698.