**Comparación aleatoria de los efectos de la ingesta adecuada de vitamina $D_3$ versus 100 mcg (4000 UI) al día en las respuestas bioquímicas y el bienestar de los pacientes**

**Autores:** Reinhold Vieth, Samantha Kimball, Amanda Hu y Paul G Walfish

**Fuente de artículo traducido:**

Reinhold Vieth, S. K. (2024). Randomized comparison of the effects of the vitamin D3 adequate intake versus 100 mcg (4000 IU) per day on biochemical responses and the wellbeing of patients. *Nutrition Journal*.

**ABSTRACTO**

**Antecedentes**

Para adultos, la ingesta de vitamina D de 100 mcg (4000 UI) al día es funcional y segura. La ingesta adecuada (AI por sus siglas en inglés) para adultos mayores es de 15 mcg (600 UI) al día, sin embargo no existe ningún estudio específico que se haya enfocado en el uso de esta dosis.

**Métodos**

Comparamos los efectos de estas dosis en las respuestas bioquímicas y el sentido de bienestar de los pacientes en un ensayo clínico aleatorizado y a ciegas. En el Estudio 1, realizado en 64 pacientes ambulatorios (reclutados en el verano de 2001 si presentaban niveles de 25(OH)D <61 nmol/L) recibieron 15 o 100 mcg/día de vitamina D en diciembre de 2001. Las respuestas bioquímicas se monitorearon en visitas posteriores como parte de la atención clínica; 37 pacientes completaron un cuestionario de bienestar en diciembre de 2001 y febrero de 2002. Los participantes del Estudio 2 fueron reclutados si sus niveles de 25(OH)D eran <51 nmol/L en el verano de 2001. Mientras que 66 pacientes ambulatorios recibieron vitamina D; 51 completaron un cuestionario de bienestar tanto en diciembre de 2002 como en febrero de 2003.

**Resultados**

En el Estudio 1, el nivel inicial de 25-hidroxivitamina D [25(OH)D] en verano fue en promedio de 48 ± 9 (DE) nmol/L. Después de más de 6 meses de suplementación, los niveles promedios de 25(OH)D fueron de 79 ± 30 nmol/L para el grupo que recibió 15 mcg/día y de 112 ± 41 nmol/L para el grupo que recibió 100 mcg/día. Ambas dosis redujeron la hormona paratiroidea plasmática sin afectar el calcio plasmático. Entre diciembre y febrero, la puntuación de bienestar presentó una gran mejoría en el grupo que recibió 100 mcg/día en comparación con el grupo que recibió la dosis más baja (p de Mann-Whitney de una cola = 0.036). En el Estudio 2, los niveles de 25(OH)D fueron de 39 ± 9 nmol/L en promedio, y las puntuaciones de bienestar en invierno mejoraron con ambas dosis de vitamina D ($p < 0.001$ prueba bilateral).

**Conclusión**

La cantidad máxima recomendada de vitamina D aumentó el nivel de 25(OH)D en verano por encima de los 40 nmol/L, disminuyó los niveles de la hormona paratiroidea (PTH) y su uso se asoció con una mejora en el bienestar. La dosis de 100 mcg al día

produjo respuestas más significativas. Dado que era éticamente necesario proporcionar una dosis significativa de vitamina D a estos pacientes con deficiencia, no podemos descartar la influencia de un efecto placebo en la mejoría del bienestar, especialmente para aquellos que se les proporcionó la dosis más baja. Este estudio confirma la seguridad y eficacia de la vitamina $D_3$ en dosis de 15 y 100 mcg al día en pacientes que requerían vitamina D adicional.

**ANTECEDENTES**

La nutrición de la vitamina D puede influir en diversos aspectos de la salud debido a que sus metabolitos tienen funciones en varios tejidos. En la prevención de la osteoporosis, el consenso actual indica que los niveles de 25(OH)D deben ser superiores a 72 nmol/L, y que la ingesta diaria de vitamina D en adultos debería ser de alrededor de 25 mcg (1000 UI) [1]. La Recomendación Dietética Adecuada (RDA) es una cantidad "suficiente para satisfacer las necesidades nutricionales conocidas de prácticamente todas las personas sanas"[2]. Según este criterio, todavía no existe una base científica para establecer una RDA para la vitamina D [3-4]. Las controversias y preocupaciones continuas sobre exceder el límite superior seguro (UL por sus siglas en inglés) de vitamina D probablemente son la razón por la cual cada marca líder de multivitamínicos comercializados para adultos mayores aún contiene menos cantidad que la ingesta adecuada (AI) para adultos mayores de 70 años. La resistencia de la industria farmacéutica también puede deberse al hecho de que aún no se ha utilizado específicamente en ningún estudio clínico una dosis de 15 mcg (600 UI) al día de vitamina $D_3$.

El consumo de vitamina D en la cantidad de 100 mcg (4000 UI)/día es seguro y funcional para adultos [5-7]. Hemos analizado las relaciones transversales entre la ingesta de vitamina D, los niveles de 25(OH)D, $1,25(OH)_2D$ y PTH en pacientes endocrinos ambulatorios [8]. Dado que el 25(OH)D circulante era insuficiente en el 25% de esos pacientes, es decir, era inferior a 40 nmol/L (<16 ng/mL), decidimos ofrecerles suplementos de vitamina D y determinar si hay diferencias que se puedan demostrar entre el uso de la ingesta adecuada actual en su nivel más alto de vitamina D y 100 mcg (4000 UI)/día.

Además de monitorear sus respuestas bioquímicas, investigamos sobre los aspectos subjetivos del bienestar de los participantes. Entre los múltiples efectos biológicos potenciales, la ingesta de vitamina D puede influir en el cerebro, dado que el tejido cerebral posee la enzima que puede producir $1,25(OH)_2D$, la forma biológicamente activa de la vitamina D [9-10]. El cerebro también cuenta con los receptores apropiados para responder a esto [11-13]. Las lecturas electroencefalográficas varían con las estaciones, especialmente en las mujeres [14]. Un estudio ha reportado que la suplementación con vitamina D reduce la depresión en personas con trastorno afectivo estacional de manera más efectiva que el tratamiento con luz intensa [15]. Un estudio realizado en estudiantes sanos concluyó que 10 o 20 mcg (400 o 800 UI)/día durante solo 5 días en invierno mejoró el estado de ánimo [16]. En hombres con cáncer de próstata, 50 mcg (2000 UI)/día de vitamina D mejoró la funcionalidad y la calidad de vida [17]. En un extenso estudio aleatorizado controlado con placebo que demostró la prevención de fracturas con 20 mcg (800 UI)/día de vitamina D, los autores también informaron que la percepción propia de su salud que tenían los participantes mejoró significativamente en

mujeres, pero no en hombres [18]. En hombres mayores estadounidenses que viven en la comunidad con niveles relativamente altos de 25(OH)D y que fueron asignados al azar a recibir 25 mcg (1000 UI)/día de vitamina D o placebo, no hubo efecto en la percepción de la salud [19]. De manera similar, en mujeres estadounidenses sanas que recibieron suplementos de 10 mcg (400 UI)/día de vitamina D o placebo, no hubo diferencia en cuanto a cambios de ánimo percibidos con la época del año [20]. En ancianos vulnerables, un estudio aleatorizado de 4 meses de suplementación con multivitaminas (5 mcg (200 UI)/día de vitamina D) no logró producir un efecto en el bienestar [21]. Por lo tanto, la época del año, la dosis, la duración del estudio, así como la edad, el género, la salud general de la población estudiada y los niveles de 25(OH)D antes de comenzar el tratamiento con la vitamina D, pueden influir en si se observa una mejora en el sentido de bienestar con la suplementación de vitamina D.

La mayoría de los pacientes en el norte de Estados Unidos que presentan síntomas musculoesqueléticos difusos muestran niveles de 25(OH)D inferiores a 50 nmol/L (20 ng/mL) [22]. Las mujeres en Arabia Saudita que presentan dolor lumbar por lo general tienen niveles de 25(OH)D por debajo de 50 nmol/L, y en un diseño de estudio de Fase 2 sin grupo de control, respondieron de manera positiva y significativa al tratamiento con 25(OH)D oral (5000 - 10,000 UI/día) [23].

Los índices de depresión en latitudes del norte suelen ser más altos entre diciembre y febrero [24], coincidiendo con el punto más bajo en los niveles de 25(OH)D [25-26]. Por lo tanto, elegimos estos meses para comparar los efectos entre dos dosis de vitamina $D_3$ suplementaria en las respuestas bioquímicas y medidas de bienestar de pacientes previamente identificados como de alto riesgo de insuficiencia de vitamina D durante el invierno.

## MÉTODOS, MATERIALES Y PACIENTES

### Materiales

Las dosis de vitamina $D_3$ se prepararon en dos concentraciones: 700 mcg/mL y 95 mcg/mL. Para ello, se utilizó colecalciferol cristalino (vitamina $D_3$, Grado USP, Sigma, St. Louis) como se describe previamente [27]. El colecalciferol cristalino se disolvió en etanol de grado US-Farmacopea y se calibró según la absorbancia a 265 nm utilizando un espectrofotómetro de matriz de diodos (Hewlett-Packard, Palo Alto, CA), y con base en el coeficiente de extinción molar de la vitamina D de 18,300 AU/mol/L. Por lo tanto, la absortividad UV a 264 nm fue de 33.4 y 5.0 AU/cm de longitud de trayectoria respectivamente para la dosis alta y baja.

### Participantes (ESTUDIO 1)

Anteriormente informamos sobre las características bioquímicas de los pacientes ambulatorios de la clínica de tiroides [8]. Los siguientes procedimientos se llevaron a cabo de acuerdo con los estándares éticos del Hospital Mount Sinai en experimentación humana, con la aprobación de su comité de ética en investigación, y cada participante firmó un consentimiento informado. Dado que se considera que las concentraciones deseables de 25(OH)D deben ser superiores a 70 nmol/L [1], ofrecimos suministrar vitamina D a los pacientes que, en la primavera y el verano de 2001, presentaban niveles séricos de 25(OH)D inferiores a 61 nmol/L. Esperábamos que estos pacientes

desarrollaran concentraciones de 25(OH)D inferiores a 40 nmol/L para el próximo invierno, basándonos en nuestro conocimiento sobre los cambios estacionales de 25(OH)D en Toronto [25, 28]. A finales del verano del año 2001, enviamos cartas a 333 de estos pacientes. De los que firmaron el consentimiento, aprobado por el comité de revisión ética del Hospital Mount Sinai, 46 completaron al menos 3 meses de suplementación con vitamina D (**Tabla 1**). Los participantes eran voluntarios no remunerados. No se les preguntó sobre el consumo de suplementos dietéticos o vitaminas, ya que el criterio de elegibilidad era un bajo nivel de 25(OH)D que demostraba la necesidad de suplementación. Los participantes y su médico desconocían la dosis, que era de 95 mcg/semana (4200 UI/semana; 600 UI/día) o 700 mcg/semana (28,000 UI/semana; 4000 UI/día). Las dosis se administraban en una solución de etanol de 1 ml, añadida con una jeringa a una bebida y consumida una vez por semana, como se ha hecho en estudios anteriores [5,27]. Dado que las dosis de vitamina suelen describirse en sus cantidades diarias, expresamos las dosis semanales indicadas en este caso en sus cantidades diarias promedio de 15 mcg/día o 100 mcg/día.

**Tabla 1: Análisis estadístico de los puntajes de bienestar del Estudio 1 (Invierno 2001-2002).**

| | *Análisis por intención de tratar* | | | | *Análisis por protocolo* | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| *Dosis de vitamina D* | *N* | *Edad* | | | *N* | | |
| mcg/día (UI/día) | Total en grupo, (% mujeres) | | Diciembre de 2001 Puntuación sobre 6; media (DE) | Febrero de 2002 Puntuación sobre 6; media (DE) | Total en grupo, (% mujeres) | Diciembre de 2001 Puntuación sobre 6; media (DE) | Febrero de 2002 Puntuación sobre 6; media (DE) |
| 15 (600) | 32 (80%) | 53 (14) | 2,2 (2,0) | 2,3 (2,3) | 16 (80%) | 2,4 (2,2) | 2,3 (2,4) |
| 100 (4000) | 32 (83%) | 55 (9) | 2,0 (2,3) | 1,1 (1,8) **a** | 21 (83%) | 1,5 (2,2) | 1,0 (1,5) **b.C.** |

**a** Los puntajes de febrero para 100 mcg (4000 UI)/día fueron más bajos (mejores) que en el grupo de 15 mcg (600 UI)/día por prueba-t puntuación de dos colas p = 0.072; p de Mann-Whitney = 0.072; estos valores de p de dos colas son equivalentes a significancia de una cola.
**b** Prueba-t pareada, puntaje de diciembre vs puntaje de febrero p = 0.097; o prueba de Signo no paramétrica, p = 0.109.
**c** Diferencia entre grupos de dosis por prueba-t p = 0.047; por prueba de Mann-Whitney p = 0.072 (este valor de p de dos colas es equivalente a significancia de una cola)

## Métodos Bioquímicos

Medimos la PTH intacta en el analizador DPC Immulite 2000 (DPC, Los Ángeles, CA). El nivel de 25(OH)D en suero se determinó mediante el radioinmunoensayo de DiaSorin (Stillwater, MN), con el cual nuestro laboratorio informó consistentemente valores cercanos a la media de la encuesta de competencia internacional DEQAS para este compuesto [29]. El nivel de 1,25(OH)2D en suero se midió utilizando el ensayo clásico de receptor de timo de ternera, que implica la purificación del compuesto en cartuchos Bond Elut C18OH (Varian, Harbor City, CA) y el uso de un estándar interno para corregir las pérdidas durante la purificación [30].

**Cuestionario**

Para investigar si la suplementación con vitamina D influyó en el sentido de bienestar, y en particular, si el consumo de 100 mcg/día proporciona beneficios adicionales a los de consumir 15 mcg/día, se incluyó un breve cuestionario con el envío de vitamina D. Este cuestionario se basó en herramientas convencionales de detección de depresión e incorporó preguntas relacionadas con la vitalidad y el estado de ánimo:

1. ¿Ha estado tu NIVEL DE ENERGÍA general por debajo de lo normal últimamente?
2. ¿Ha estado tu ESTADO DE ÁNIMO por debajo de lo normal últimamente?
3. ¿Has tenido problemas para dormir, ya sea demasiado o muy poco?
4. ¿Has perdido interés o placer en las actividades que normalmente disfrutas?
5. ¿Has experimentado una disminución en tu capacidad para concentrarte?
6. ¿Has perdido o ganado peso?

Para aquellos pacientes que estaban dispuestos a continuar con la suplementación de vitamina D, se mantuvo la dosis originalmente prescrita durante el invierno de 2002-2003, por lo que su suplementación de vitamina D coincidió con la de los pacientes en el Estudio 2, y completaron los mismos cuestionarios que los pacientes en el Estudio 2. De los 93 participantes que inicialmente dieron su consentimiento, 46 pacientes continuaron tomando vitamina $D_3$ hasta noviembre de 2002.

**ESTUDIO 2**

A finales del verano de 2002, se seleccionaron más pacientes de la clínica de endocrinología ambulatoria, en esta ocasión en base a niveles de 25(OH)D medidos como <51 nmol/L y que no habían participado anteriormente. A principios de noviembre de 2002, se enviaron cartas de invitación a 324 pacientes junto con un formulario de consentimiento y un nuevo cuestionario. De estos, 14 fueron devueltos por cambios en las direcciones de envío y 243 no respondieron. Recibimos 67 consentimientos firmados con cuestionarios completos dentro del plazo establecido (aproximadamente 2 semanas desde el envío) (**Figura 1**).

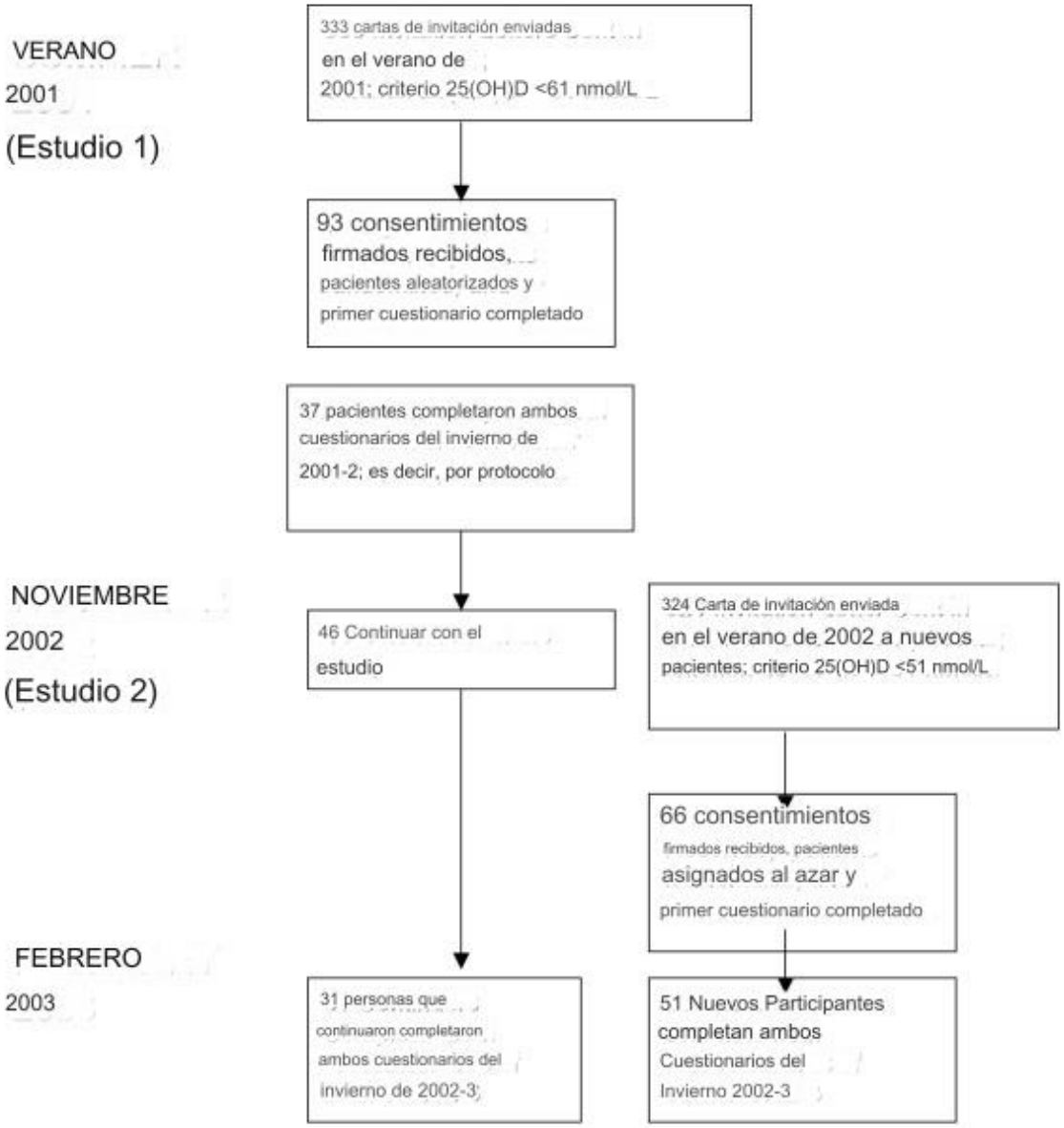


**Figura 1**

Diagrama de flujo que muestra la cantidad de pacientes a lo largo de la duración de estos estudios.

Al recibir el consentimiento completado, cada paciente fue nuevamente asignado de forma aleatoria. Se añadieron diez preguntas al cuestionario, basadas en el cuestionario de salud estacional de Thompson y Cowan [31]:

**7.** ¿Ha estado tu SALUD GENERAL por debajo de lo normal últimamente?
**8.** ¿Te has sentido menos descansado al despertar últimamente?
**9.** ¿Has experimentado un sentimiento de decaimiento o culpa inapropiada?
**10.** ¿Te has sentido menos activo socialmente últimamente?
**11.** ¿Has tenido dificultades para tomar decisiones últimamente?
**12.** ¿Te has sentido menos productivo o creativo últimamente?
**13.** ¿Tu apetito ha aumentado o disminuido?

14. ¿Has experimentado antojos de carbohidratos (pan, pasta, arroz, alimentos azucarados) más de lo normal?
15. ¿Te ha resultado más difícil lidiar con el estrés diario?
16. ¿Te has sentido irritable o ansioso últimamente?

La puntuación de bienestar para el Estudio 2 fue el total de respuestas "SÍ" a estas preguntas, siendo una puntuación más baja (de un máximo de 16) indicativa de un mejor bienestar. Este cuestionario se envió por correo durante el reclutamiento y en febrero de 2003.

**Análisis estadístico**

El análisis estadístico y la presentación gráfica se realizaron utilizando la versión 11 de SPSS (SPSS, Inc., Chicago, IL). Siguiendo la recomendación de Jones et al., los análisis relacionados con el bienestar se realizaron y presentaron utilizando tanto el enfoque de intención de tratar (todos los datos disponibles) como el por protocolo, utilizando únicamente los datos de los pacientes que completaron los cuestionarios de diciembre y febrero [32]. Para cada uno de estos enfoques, se realizaron análisis estadísticos utilizando comparaciones de t de tipo paramétrico y enfoques no paramétricos equivalentes, como se detalla en la siguiente sección de resultados. En relación a la puntuación de bienestar de la (**Tabla 2**), la hipótesis nula fue unidireccional, es decir, que la dosis más alta mejoraría las puntuaciones en comparación con la dosis más baja. Por lo tanto, aunque todos los valores de p se presentan como de dos colas, se refutó una hipótesis nula unidireccional si el valor de p de dos colas era $< 0.1$ para las diferencias en la dirección esperada a priori. Los análisis estadísticos de los datos bioquímicos longitudinales se presentan aquí como evaluaciones paramétricas, utilizando ANOVA. En caso de que el ANOVA indicara la presencia de diferencias significativas en los parámetros bioquímicos, se llevaron a cabo pruebas t pareadas de dos colas, debido a que estas comparaciones estaban definidas de antemano y no eran comparaciones post hoc. Es decir, dado que se esperaba que los niveles de 25(OH)D fueran más altos después de meses de suplementación con vitamina D, la observación inesperada habría sido no encontrar diferencia (es decir, error beta), cuyo riesgo se habría incrementado con comparaciones de Bonferroni o Dunnett. Se presentan los valores medios con sus respectivos valores de desviación estándar. La correlación entre el bienestar y los meses de dosis se evaluó mediante el coeficiente de correlación de rango de Spearman, el cual evalúa la asociación a nivel ordinal.

**Tabla 2: Análisis estadístico de las puntuaciones sobre el bienestar del Estudio 2 (Invierno 2002-2003)**

| | *Análisis por intención de tratar* | | | | | *Análisis por protocolo* | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| *Dosis de vitamina D* | *N* | *Edad* | | | | *N* | | |
| mcg/día (UI/día) | Total en grupo, (% mujeres) | (SD) | *25(OH)D nmol/L (SD)* | Puntuación de diciembre de 2002 (sobre 16) | Puntuación de febrero de 2003 (sobre 16) | Total en grupo, (% mujeres) | Puntuación de diciembre de 2002 (sobre 16) | Puntuación de febrero de 2003 (sobre 16) |
| CONTINUACION DEL ESTUDIO 1 (con Vit D desde el año anterior) | | | | | | | | |
| 15 (600) | 22 (77%) | 54 (14) | 69 (26) | 7,2 (4,5) | 4,4 (3,4) | 15 (73%) | 6,9 (4,8) | 4,4 (3,4) **b** |
| 100 (4000) | 24 (84%) | 56 (9) | 126 (45) **a** | 4,4 (4,4) **a** | 4,0 (3,7) | 16 (88%) | 4,6 (4,6) | 4,0 (3,7) |
| NUEVOS PACIENTES PARA EL ESTUDIO 2 | | | | | | | | |
| 15 (600) | 33 (68%) | 48 (13) | 39 (9) | 8,0 (5,2) | 5,4 (4,3) | 25 (64%) | 8,7 (5,5) | 5,4 (4,3) **b** |
| 100 (4000) | 33 (85%) | 50 (14) | 39 (9) | 8,4 (5,5) | 3,9 (3,6) **c** | 26 (89%) | 8,1 (5,6) | 3,9 (3,6) **b.C.** |

**a** Diferente del grupo de 15 mcg (600 UI)/día (el valor por encima de la media, indicado en la nota al pie) por prueba-t $p < 0.04$; menor (mejor) que en el grupo de 600 UI/día por Mann-Whitney $p = 0.039$.
**b** Prueba t pareada, Puntuación de diciembre vs Puntuación de febrero (el valor a la izquierda de la media indicado en la nota al pie) $p < 0.012$; también significativo por el equivalente no paramétrico a la prueba-t pareada, la prueba de Wilcoxon, $p < 0.012$.
**c** Para los nuevos pacientes, grupo de dosis baja vs grupo de dosis alta, prueba-t no pareada de 2 colas $p = 0.188$; Mann-Whitney $p = 0.183$; es decir, no significativamente diferente.

## RESULTADOS

### Estudio 1. Respuestas bioquímicas

Los resultados de las pruebas bioquímicas se presentan en la (**Figura 2**). En los pacientes en quienes se realizaron pruebas bioquímicas entre 2 y 6 meses después de iniciar la suplementación con vitamina D, ambas dosis incrementaron significativamente los niveles de 25(OH)D, siendo estos niveles más altos en el grupo que recibió la dosis mayor en comparación con el grupo de dosis menor. En ambos grupos, solo después de 6 meses de suplementación se observó una disminución estadísticamente significativa de la PTH. Aunque la media de PTH fue ligeramente inferior en el grupo que recibió 100 mcg/día, no hubo diferencias significativas en PTH entre los grupos de dosis. No se encontraron diferencias significativas en las concentraciones séricas de calcio total o de calcio ionizado en plasma, ni con el tiempo ni entre los grupos. Tampoco hubo diferencias significativas ni cambios en las concentraciones de $1,25(OH)_2D$ entre los grupos ni a lo largo del tiempo. La información importante para determinar los requerimientos de ingesta de nutrientes en adultos se refleja en los valores mínimos de las concentraciones de 25(OH)D medidos pasados los 6 meses: 15 mcg (600 UI)/día resultó en concentraciones promedio de 25(OH)D de 79 (±30 DE) nmol/L con un valor mínimo representativo de 44 nmol/L; 100 mcg (4000 UI)/día resultó en concentraciones promedio de 25(OH)D de 112 (±41 DE) nmol/L con un valor mínimo representativo de 69 nmol/L (cabe destacar que durante el invierno, los niveles de 25(OH)D deberían ser más bajos que los valores de verano/otoño presentados para datos >6 meses después del inicio del tratamiento).

En comparación con el grupo que recibió una dosis alta, el incremento medio en 25(OH)D por mcg de vitamina D ingerida fue significativamente mayor en el grupo que recibió una dosis baja ($p = 0.011$, utilizando la prueba de Mann-Whitney; $p = 0.003$, utilizando la prueba t). En el grupo que recibió una dosis baja, el incremento medio de 25(OH)D por mcg de vitamina D administrada fue de 2.2 nmol/L/mcg/día (con valores del percentil 25 y 75 de 0.6 y 4.1 nmol/L/mcg/día, respectivamente). Por otro lado, en el grupo de dosis alta, el incremento medio de 25(OH)D fue de 0.6 nmol/L/mcg/día (con valores del percentil 25 y 75 de 0.4 y 0.9 nmol/L/mcg/día, respectivamente).

**Estudio 1: Efectos en el bienestar (invierno 2001-2002)**

La (**Tabla 1**) resume las puntuaciones del bienestar, basadas en seis preguntas. En el Estudio 1, los pacientes presentaron concentraciones medias de 25(OH)D antes de diciembre de 2001 de 49 (±9 DE) nmol/L en el grupo de dosis alta y 46 (±9 DE) nmol/L en el grupo de dosis baja (**Figura 2**). Aunque no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en las comparaciones entre dosis o entre los meses de diciembre y febrero según el análisis de dos colas convencional, la hipótesis inicial de esta investigación planteaba si la dosis más alta de vitamina D tendría un efecto positivo en el bienestar superior al de la dosis más baja. Por lo tanto, se concluye del Estudio 1, con un nivel de confianza del 95% (basado en $p < 0.1$ de dos colas), que la dosis de 100 mcg (4000 UI)/día de vitamina D resultó en una mejora significativamente mayor en el bienestar en comparación con la dosis de 15 mcg (600 UI)/día. Esta conclusión estadística se mantuvo tanto en el análisis de intención de tratar (lado izquierdo de la Tabla 1) como en el análisis por protocolo (lado derecho de la Tabla 1), y fue permanente tanto en el análisis estadístico paramétrico como no paramétrico.

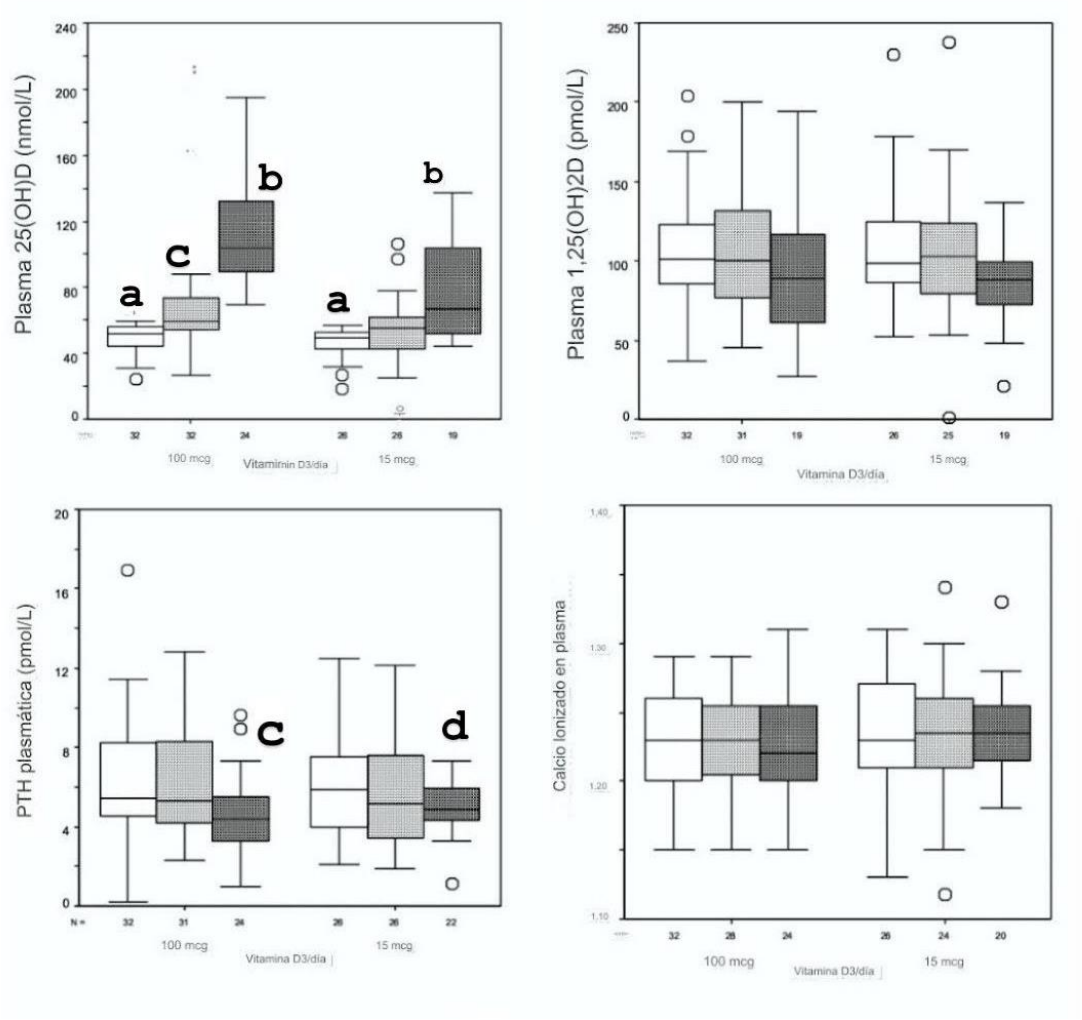


**Figura 2.**

Respuestas bioquímicas a la suplementación con vitamina $D_3$ en pacientes ambulatorios endocrinos durante un año. Las barras abiertas representan los datos previos a la suplementación; las cajas con sombreado intermedio indican los datos a los 2-6 meses; las cajas más oscuras indican los datos después de más de 6 meses de administración de vitamina D. En la segunda visita después de iniciar la vitamina D, los niveles de 25(OH)D en plasma fueron más altos en aquellos que tomaban 100 mcg al día que en aquellos que tomaban 15 mcg al día (los valores marcados como **b** difieren significativamente de los valores iniciales del grupo marcados como **a**, $p < 0.001$, mediante prueba t pareada). Los valores de 25(OH)D marcados como **b** difieren significativamente entre sí, según la prueba t de Student convencional, $p = 0.006$. Los valores de PTH marcados como **c** difieren significativamente del valor inicial del grupo, $p = 0.003$; los valores de PTH marcados como **d** difieren significativamente del valor inicial del grupo, $p = 0.013$.

**Estudio 2 Efecto en el bienestar (invierno 2002-2003)**

La (**Tabla 2**) resume los resultados sobre el bienestar, basados en 16 preguntas. En cada grupo de dosis del Estudio 2, la concentración media de 25(OH)D antes de diciembre de 2002 fue de 39 (±9 DE) nmol/L. El bienestar mejoró de diciembre a febrero para todos los nuevos pacientes en el estudio ($p < 0.001$); también mejoró durante este período para

los pacientes de suplementación con dosis baja que continuaron en el protocolo del año anterior (p = 0.012). No hubo un cambio estadísticamente significativo para el grupo que había estado consumiendo 100 mcg (4000 UI)/día desde el año anterior. Sin embargo, aquellos que consumieron la dosis más alta durante un año ya tenían una puntuación significativamente más baja (mejor) para el bienestar a principios de diciembre de 2002 en comparación con el grupo de dosis baja del Estudio 1 correspondiente (prueba t de dos colas, p = 0.039). También comparamos los grupos basándonos en el subconjunto de seis preguntas utilizadas en el Estudio 1; esto demostró las mismas diferencias estadísticas mostradas en la (**Tabla 2**) para las 16 preguntas. Esto indica que, en el Estudio 2, y al utilizar las 6 preguntas que fueron la base del bienestar en el Estudio 1, ambas dosis redujeron la puntuación total, sin embargo en esta ocasión, no hubo diferencia en el efecto entre 15 mcg (600 UI)/día y 100 mcg (4000 UI)/día.

Como parte del metaanálisis para combinar los datos de bienestar de ambas cohortes del estudio en estos experimentos, hemos resumido la información de la (**Tabla 2**) en diagramas de caja en la (**Figura 3**). Esta representación muestra la relación entre la duración de la suplementación con vitamina D y el bienestar. Después del Mes 0, los valores del cuartil muestran que la respuesta fue mayor (con una puntuación más baja) con la dosis más alta en comparación con la dosis AI de vitamina D. En los datos combinados en la figura, la correlación no paramétrica entre el bienestar y los meses de suplementación con vitamina D indicó una disminución significativa (mejora en el bienestar) para los participantes que consumían 100 mcg (4000 UI)/día (p = 0.002). Sin embargo, para aquellos que consumían 15 mcg (600 UI)/día, la correlación con el tiempo de suplementación no fue estadísticamente significativa.

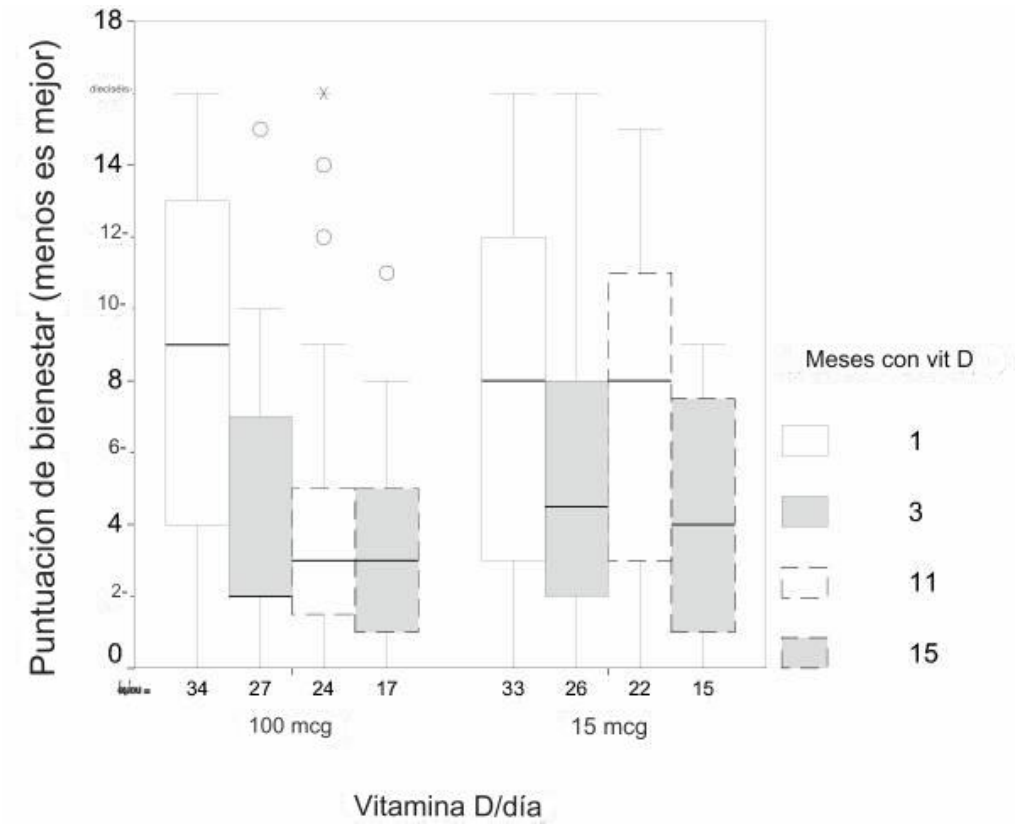


**Figura 3.** Presentación transversal del efecto de la duración de la suplementación con vitamina D en los cuartiles de las puntuaciones de bienestar obtenidas durante el

invierno de 2002-2003. Las cajas con perímetros sólidos representan a los nuevos pacientes del Estudio 2; las cajas con perímetro de línea discontinua representan a los pacientes que habían recibido suplementación de vitamina D desde diciembre del año anterior (del Estudio 1). Las cajas sombreadas indican los datos de febrero de 2002. Se encontró una correlación significativa y negativa entre el bienestar y los meses con la dosis más alta ($p = 0.002$), sin embargo no se observó una correlación significativa para la dosis más baja ($p = 0.108$). Las comparaciones estadísticas entre estos datos se detallan en la (**Tabla 2**).

## DISCUSIÓN

Dado que estos eran pacientes ambulatorios endocrinos, esperábamos que su percepción general del bienestar fuera menor que la de la población general. Las personas mayores con niveles de 25(OH)D <50 nmol/L corren el riesgo de perder fuerza muscular [33] y desarrollar dolor músculo esquelético [22,23]. Por lo tanto, es importante evaluar los efectos de la vitamina D no relacionados con la osteoporosis en pacientes con niveles tan bajos de 25(OH)D. Desde una perspectiva ética, los pacientes seleccionados debido a bajos niveles de 25(OH)D deberían recibir al menos una cantidad significativa de vitamina D. Proporcionamos al menos la ingesta adecuada de vitamina D para el grupo de edad más avanzado que es 15 mcg (600 UI)/día, ya que algunos de nuestros pacientes tenían más de 70 años, y debido a que la edad no afecta la respuesta de 25(OH)D a una dosis de vitamina D.

Las respuestas bioquímicas más significativas a la vitamina D se observaron después de seis meses de suplementación. Durante el seguimiento, no se observó un punto de estabilidad en los niveles de 25(OH)D (**Figura 2**). La ausencia de esto puede deberse a la estacionalidad, ya que las muestras finales de 25(OH)D en la figura fueron tomadas durante el verano y otoño, períodos en los que los niveles de 25(OH)D suelen ser más altos que en invierno. Las diferencias entre el primer y tercer cuadro de cada grupo en la (**Figura 2**) reflejan los efectos de la intervención, no de la estación, dado que estas muestras se recolectaron aproximadamente un año después. Los estudios futuros sobre la suplementación de vitamina D deben tener en cuenta que puede tomar un año alcanzar niveles adecuados de 25(OH)D. Aunque estudios previos (incluido el nuestro) han sugerido que un nivel estable de 25(OH)D pueden alcanzarse en cinco meses, la apariencia de estabilidad refleja el patrón temporal de muestreo; es decir, las muestras tomadas en intervalos cortos de tiempo pueden dar una falsa impresión de estabilidad.

Niveles más elevados de 25(OH)D suelen correlacionarse con concentraciones más bajas de PTH [1,8]. Los datos actuales confirman que ambas dosis produjeron una disminución significativa de PTH. Los diagramas de caja en la (**Figura 2**) indican una disminución un poco mayor de PTH con la dosis más alta de vitamina D, y atribuimos la falta de diferencia estadística en los niveles de PTH entre los grupos de dosis al tamaño relativamente reducido de la muestra en este estudio. En nuestro estudio transversal con 1741 pacientes, observamos disminuciones constantes en los niveles de PTH a medida que aumentaban los niveles de 25(OH)D [8]. No se encontró evidencia de cambios en el calcio ionizado plasmático como consecuencia del uso prolongado de vitamina D a una dosis relativamente alta de 100 mcg (4000 UI)/día. Es importante señalar que esta dosis no es elevada desde un punto de vista fisiológico, ya que se asemeja a la cantidad diaria que los hombres sanos adquieren si trabajan al aire libre [7]. Los datos actuales amplían

el periodo de seguimiento más allá de lo que se ha reportado previamente, y nuestro enfoque se centró en pacientes que necesitaban un suplemento adicional de vitamina D; esto difiere de estudios anteriores con dosis de 100 mcg (4000 UI)/día que involucraban a voluntarios sanos, la mayoría de los cuales ya tenían niveles adecuados de vitamina D [5,7].

Lansdowne y Provost demostraron que 10 o 20 mcg (400 o 800 UI)/día de vitamina D, administrados durante 5 días, mejoraron el estado de ánimo de estudiantes australianos saludables durante el invierno [16]. Su protocolo proporcionó un total de 100 mcg (4000 UI) de vitamina D o menos, lo que no podría haber producido un cambio detectable en las concentraciones de 25(OH)D. Los resultados obtenidos en el Estudio 1 indicaron que la dosis de 100 mcg (4000 UI)/día de vitamina D resultó en menos respuestas afirmativas a preguntas principalmente relacionadas con la depresión. Sin embargo, dado que la significancia estadística fue unidireccional, lo cual consideramos válido porque el efecto estaba en la dirección previamente hipotetizada, queríamos confirmar la mayor eficacia de la dosis más alta. En el siguiente invierno, el protocolo se modificó (Estudio 2) para incluir un reclutamiento más riguroso, que requería concentraciones más bajas de 25(OH)D en verano (<51 nmol/L) y preguntas adicionales relacionadas con el bienestar [31].

En el Estudio 2, ambos grupos de dosis mostraron una mejora altamente significativa en el bienestar entre diciembre de 2002 y febrero de 2003. Los únicos pacientes que no experimentaron mejoría durante el segundo invierno fueron aquellos que habían estado recibiendo la dosis más alta de vitamina D durante los 12 meses anteriores a diciembre de 2002, y cuya puntuación de bienestar ya había mejorado en el Estudio 1. En general, ambos estudios respaldaron la idea de que una mayor ingesta de vitamina D mejora el bienestar. La mejora relativamente mayor observada en el Estudio 2 en comparación con el Estudio 1 podría atribuirse a las concentraciones iniciales más bajas de 25(OH)D en el Estudio 2. La respuesta de bienestar progresiva de los pacientes que recibieron dosis bajas en el Estudio 1 podría ser el resultado de un efecto acumulativo de su ingesta de vitamina D. Dado que no se incluyó un grupo de placebo en este estudio, no podemos descartar otras razones para la mejoría. Las secciones del cuestionario de esta investigación se llevaron a cabo exclusivamente por correo, con dosis aleatorias a ciegas y un contacto mínimo entre el personal y los participantes, lo que reduce la posibilidad de sesgo del investigador. El invierno fue más severo durante el Estudio 2, por lo que dudamos que el clima haya sido el factor determinante de mayor bienestar reportado durante este Estudio.

En retrospectiva, el cuestionario SF-36, que es aceptado por la FDA como una medida de resultados en salud, habría sido el más adecuado para evaluar el bienestar [38]. Sin embargo, herramientas de detección simples como la nuestra muestran una correlación y desempeño similar a cuestionarios más complejos y validados. Por lo tanto, es poco probable que un cuestionario diferente hubiera afectado los tipos de cambios que observamos, o las conclusiones sobre el bienestar en relación con la vitamina D.

## CONCLUSIONES

Estos estudios son los primeros en demostrar, específicamente, la eficacia de la ingesta adecuada máxima recomendada actualmente de vitamina D. De igual manera

demuestran en adultos mayores investigados anteriormente, la seguridad de la suplementación a largo plazo con 100 mcg/día de vitamina D. Este trabajo se vio afectado por la limitación ética de que los participantes no debían recibir un suplemento de placebo. Aunque esto debilita la calidad de la evidencia sobre el bienestar, consideramos importante informar los hallazgos, ya que proporcionan indicios para el mejor diseño de investigaciones posteriores sobre los efectos de la vitamina D en el bienestar. A los pacientes con niveles bajos de 25(OH)D no se les debe restringir la vitamina D, ya que al proporcionarles la dosis adecuada de vitamina D parece haber habido una mejoría moderada en el bienestar, aunque con una respuesta menor que con 100 mcg/día. Para demostrar los efectos más significativos de la vitamina D en el bienestar, se aconseja a los investigadores centrarse en una población con una concentración inicial baja de 25(OH)D <50 nmol/L. Sin embargo, la cuestión relativa de si una dosis más alta de vitamina D tiene un mayor efecto en el bienestar en comparación con la ingesta adecuada requiere, en primer lugar, un tamaño de muestra mayor al disponible para cualquiera de los estudios actuales, y en segundo lugar, un enfoque en adultos preseleccionados que no tengan las concentraciones iniciales bajas de 25(OH)D que especificamos en el Estudio 2.

Este estudio proporciona una nueva perspectiva sobre la seguridad de la vitamina D. Desde el punto de vista convencional, ninguna de las dosis de vitamina D afectó los niveles de calcio en suero. Sin embargo, la seguridad también se respalda por el hecho de que el bienestar reportado de los pacientes no se vio perjudicado por el consumo de la dosis más alta (de hecho, mejoró). Si el bienestar hubiera empeorado de alguna manera, esto habría sido aceptado fácilmente como una razón para mantener las recomendaciones bajas de ingesta de vitamina D [15-17]. Aunque nuestro trabajo confirma los efectos antidepresivos y de bienestar reportados con la intervención a corto plazo y dosis más pequeñas de vitamina D, encontramos que con la dosis más alta, estos efectos se mantuvieron a largo plazo durante un año, lo cual parece poco probable que suceda si fuera simplemente un efecto placebo. Los efectos en el bienestar o los síntomas depresivos deberían ser criterios importantes para establecer un aporte dietético recomendado (RDA) para la vitamina D, y aún se requieren más estudios.

**Referencias**


1. Dawson-Hughes B, Heaney R, Lips P, Meunier P, Vieth R. Vitamin D Round Table. In: Dawson-HughesB, HeaneyR and BurckhardtP, editor. *Nutritional Aspects of Osteoporosis.* In press. New York, Academic Press; 2004. [Google Scholar]
2. Yates AA. Process and development of dietary reference intakes: basis, need, and application of recommended dietary allowances. *Nutr Rev.* 1998; **56:S5**–S9. [PubMed] [Google Scholar]
3. Intakes. Standing Committee on the Scientific Evaluation of Dietary Reference. *Dietary reference intakes: calcium, phosphorus, magnesium, vitamin D, and fluoride.* National Academy Press; 1997. [Google Scholar]
4. Vieth R, Fraser D. Vitamin D insufficiency: no recommended dietary allowance exists for this nutrient. *CMAJ.* 2002; **166:1541**–1542. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
5. Vieth R, Chan PC, MacFarlane GD. Efficacy and safety of vitamin D(3) intake exceeding the lowest observed adverse effect level. *Am J Clin Nutr.* 2001; **73:288**–294. [PubMed] [Google Scholar]
6. Barger-Lux MJ, Heaney RP. Effects of above average summer sun exposure on serum 25-hydroxyvitamin d and calcium absorption. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002; **87:4952**–4956. doi: 10.1210/jc.2002-020636. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

7. Heaney RP, Davies KM, Chen TC, Holick MF, Barger-Lux MJ. Human serum 25-hydroxycholecalciferol response to extended oral dosing with cholecalciferol. *Am J Clin Nutr.* 2003; **77:204**–210. [PubMed] [Google Scholar]
8. Vieth R, Ladak Y, Walfish PG. Age-Related Changes in the 25-Hydroxyvitamin D Versus Parathyroid Hormone Relationship Suggest a Different Reason Why Older Adults Require More Vitamin D. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003; **88:185**–191. doi: 10.1210/jc.2002-021064. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
9. Wang JY, Wu JN, Cherng TL, Hoffer BJ, Chen HH, Borlongan CV, Wang Y. Vitamin D(3) attenuates 6-hydroxydopamine-induced neurotoxicity in rats. *Brain Res.* 2001; **904:67**–75. doi: 10.1016/S0006-8993(01)02450-7. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
10. Zehnder D, Bland R, Williams MC, McNinch RW, Howie AJ, Stewart PM, Hewison M. Extrarenal Expression of 25-Hydroxyvitamin D(3)-1alpha-Hydroxylase. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001; **86:888**–894. doi: 10.1210/jc.86.2.888. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
11. Langub MC, Herman JP, Malluche HH, Koszewski NJ. Evidence of functional vitamin D receptors in rat hippocampus. *Neuroscience.* 2001; **104:49**–56. doi: 10.1016/S0306-4522(01)00049-5. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
12. Eyles D, Brown J, Mackay-Sim A, McGrath J, Feron F. Vitamin D3 and brain development. *Neuroscience.* 2003; **118:641**–653. doi: 10.1016/S0306-4522(03)00040-X. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
13. Garcion E, Wion-Barbot N, Montero-Menei CN, Berger F, Wion D. New clues about vitamin D functions in the nervous system. *Trends Endocrinol Metab.* 2002; **13:100**–105. doi: 10.1016/S1043-2760(01)00547-1. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
14. Deldin PJ, Duncan CC, Miller GA. Season, gender, and P300. *Biol Psychol.* 1994; **39:15**–28. doi: 10.1016/0301-0511(94)90054-X. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
15. Gloth FM,III, Alam W, Hollis B. Vitamin D vs broad spectrum phototherapy in the treatment of seasonal affective disorder. *J Nutr Health Aging.* 1999; **3:5**–7. [PubMed] [Google Scholar]
16. Lansdowne AT, Provost SC. Vitamin D3 enhances mood in healthy subjects during winter. *Psychopharmacology (Berl)* 1998; **135:319**–323. doi: 10.1007/s002130050517. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
17. Van Veldhuizen PJ, Taylor SA, Williamson S, Drees BM. Treatment of vitamin D deficiency in patients with metastatic prostate cancer may improve bone pain and muscle strength. *J Urol.* 2000; **163:187**–190. [PubMed] [Google Scholar]
18. 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. *BMJ.* 2003; **326:469**–475. doi: 10.1136/bmj.326.7387.469. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
19. Kenny AM, Biskup B, Robbins B, Marcella G, Burleson JA. Effects of vitamin D supplementation on strength, physical function, and health perception in older, community-dwelling men. *J Am Geriatr Soc.* 2003; **51:1762**–1767. doi: 10.1046/j.1532-5415.2003.51561.x. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
20. Harris S, Dawson-Hughes B. Seasonal mood changes in 250 normal women. *Psychiatry Res.* 1993; **49:77**–87. doi: 10.1016/0165-1781(93)90031-B. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
21. Chin A.Paw MJ, de Jong N, Schouten EG, van Staveren WA, Kok FJ. Physical exercise or micronutrient supplementation for the wellbeing of the frail elderly? A randomised controlled trial. *Br J Sports Med.* 2002; **36:126**–131. doi: 10.1136/bjsm.36.2.126. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
22. Plotnikoff GA, Quigley JM. Prevalence of severe hypovitaminosis D in patients with persistent, nonspecific musculoskeletal pain. *Mayo Clin Proc.* 2003; **78:1463**–1470. [PubMed] [Google Scholar]
23. Al Faraj S, Al Mutairi K. Vitamin d deficiency and chronic low back pain in Saudi Arabia. *Spine.* 2003; **28:177**–179. doi: 10.1097/00007632-200301150-00015. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
24. Mersch PP, Middendorp HM, Bouhuys AL, Beersma DG, van den Hoofdakker RH. Seasonal affective disorder and latitude: a review of the literature. *J Affect Disord.* 1999; **53:35**–48. doi: 10.1016/S0165-0327(98)00097-4. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

25. Vieth R, Cole DE, Hawker GA, Trang HM, Rubin LA. Wintertime vitamin D insufficiency is common in young Canadian women, and their vitamin D intake does not prevent it. *Eur J Clin Nutr.* 2001; **55:1091**–1097. doi: 10.1038/sj.ejcn.1601275. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
26. Scharla SH. Prevalence of subclinical vitamin D deficiency in different European countries. *Osteoporos Int.* 1998; **8 Suppl 2**:S7–12. [PubMed] [Google Scholar]
27. Trang H, Cole DE, Rubin LA, Pierratos A, Siu S, Vieth R. Evidence that vitamin D3 increases serum 25-hydroxyvitamin D more efficiently than does vitamin D2. *Am J Clin Nutr.* 1998; **68:854**–848. [PubMed] [Google Scholar]
28. Liu BA, Gordon M, Labranche JM, Murray TM, Vieth R, Shear NH. Seasonal prevalence of vitamin D deficiency in institutionalized older adults. *J Am Geriatr Soc.* 1997; **45:598**–603. [PubMed] [Google Scholar]
29. Vieth R, Carter G. Difficulties with vitamin D nutrition research: objective targets of adequacy, and assays for 25-hydroxyvitamin D. *Eur J Clin Nutr.* 2001; **55:221**–222. doi: 10.1038/sj.ejcn.1601145. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
30. Hollis BW, Kilbo T. The assay of circulating 1, 25(OH)2D using non-end-capped C18 silica: performance and validation. In: NormanAW, SchaeferK, GrigoleitH-G and vHerrathD, editor. *Vitamin D: Molecular, Cellular and Clinical Endocrinology.* Berlin, W deGruyter; 1988. pp. 710–719. [Google Scholar]
31. Thompson C, Cowan A. The Seasonal Health Questionnaire: a preliminary validation of a new instrument to screen for seasonal affective disorder. *J Affect Disord.* 2001; **64:89**–98. doi: 10.1016/S0165-0327(00)00208-1. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
32. Jones B, Jarvis P, Lewis JA, Ebbutt AF. Trials to assess equivalence: the importance of rigorous methods. *BMJ.* 1996; **313:36**–39. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
33. Visser M, Deeg DJ, Lips P. Low vitamin D and high parathyroid hormone levels as determinants of loss of muscle strength and muscle mass (sarcopenia): the Longitudinal Aging Study Amsterdam. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003; **88:5766**–5772. doi: 10.1210/jc.2003-030604. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
34. Brody BA, Dickey N, Ellenberg SS, Heaney RP, Levine RJ, O'Brien RL, Purtilo RB, Weijer C. Is the use of placebo controls ethically permissible in clinical trials of agents intended to reduce fractures in osteoporosis? *J Bone Miner Res.* 2003; **18:1105**–1109. [PubMed] [Google Scholar]
35. Heaney RP. Ethical issues in the design of osteoporosis clinical trials: the state of the question. *J Bone Miner Res.* 2003; **18:1117**–1120. [PubMed] [Google Scholar]
36. Harris SS, Dawson-Hughes B. Plasma vitamin D and 25OHD responses of young and old men to supplementation with vitamin D3. *J Am Coll Nutr.* 2002; **21:357**–362. [PubMed] [Google Scholar]
37. Vieth R. Vitamin D supplementation, 25-hydroxyvitamin D concentrations, and safety. *Am J Clin Nutr.* 1999; **69:842**–856. [PubMed] [Google Scholar]
38. Garratt A, Schmidt L, Mackintosh A, Fitzpatrick R. Quality of life measurement: bibliographic study of patient assessed health outcome measures. *BMJ.* 2002; **324:1417**. doi: 10.1136/bmj.324.7351.1417. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
39. Schade CP, Jones E.R., Jr., Wittlin BJ. A ten-year review of the validity and clinical utility of depression screening. *Psychiatr Serv.* 1998; **49:55**–61. [PubMed] [Google Scholar]