

## TEMA DE ACTUALIZACIÓN

### Aspectos de interés para el cirujano ortopédico y traumatólogo sobre la vitamina D

M. Mesa-Ramos<sup>a,e,\*</sup>, J.R. Caeiro-Rey<sup>b,e</sup>, I. Etxebarria-Foronda<sup>c,e</sup>  
y P. Carpintero-Benítez<sup>d,e</sup>

<sup>a</sup> Unidad de Gestión Clínica del Aparato Locomotor, Área Sanitaria Norte de Córdoba, Pozoblanco, Córdoba, España

<sup>b</sup> Servicio de Cirugía Ortopédica y Traumatología, Complexo Hospitalario Universitario, Santiago de Compostela, A Coruña, España

<sup>c</sup> Servicio de Cirugía Ortopédica y Traumatología, Hospital Alto Deba, Mondragón, Gipuzkoa, España

<sup>d</sup> Cátedra de Cirugía Ortopédica y Traumatología, Facultad de Medicina, Córdoba, España

<sup>e</sup> Miembro del Grupo de Estudio e Investigación de la Sociedad Española de Cirugía Ortopédica y Traumatología (GEIOS)

Recibido el 27 de noviembre de 2011; aceptado el 29 de noviembre de 2011

Disponible en Internet el 7 de febrero de 2012

#### PALABRAS CLAVE

Vitamina D;  
Fractura;  
Artroplastia

**Resumen** La deficiencia (insuficiencia o deficiencia) de vitamina D es un problema clínico especialmente prevalente en ancianos con fracturas de baja energía, sobre todo de cadera, aunque también se ha relacionado con fracturas de estrés y de alta energía.

Son muchas las evidencias que apoyan la necesidad de mantener unos niveles adecuados de vitamina D en sangre para reducir el número de fracturas por fragilidad, favorecer la consolidación de las mismas, mejorar la función neuromuscular de los pacientes, evitar las caídas, prevenir las infecciones quirúrgicas o mejorar la duración de las artroplastias.

Sin embargo, no es habitual que el cirujano ortopédico y traumatólogo considere determinar los valores de vitamina D en este tipo de pacientes e instaurar el tratamiento adecuado.

Se recomienda mantener niveles superiores a 30-40 ng/ml (75-100 nmol/l) de vitamina D y la ingesta, en casi todos los casos, de 800 a 1.000 UI/día de vitamina D para alcanzar estos niveles.

© 2011 SECOT. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

#### KEYWORDS

Vitamin D;  
Fracture;  
Arthroplasty

**Aspects of interest on vitamin D for the traumatologist and orthopaedic surgeon**

**Abstract** Vitamin D deficiency or insufficiency is a clinical problem particularly prevalent in elderly patients with low-energy fractures, particularly hip fractures, but has also been associated with stress fractures and high energy fractures.

There is much evidence that supports the need to maintain adequate levels of vitamin D in the blood in order to; reduce the number of fragility fractures, furthering the consolidation of these, improve neuromuscular function of patients, prevent falls, prevent surgical infections, or improve the length of arthroplasties.

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [mmesar@hotmail.com](mailto:mmesar@hotmail.com) (M. Mesa-Ramos).

However, it is rare for the orthopaedic surgeon to request the values of vitamin D in these patients and give the appropriate treatment

It is recommended to maintain levels higher than 30-40 ng/ml (75-100 nmol/l) and increase vitamin D intake, in almost all cases, from 800 to 1,000 IU/day to achieve these levels.

© 2011 SECOT. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

## Introducción

En los últimos años se ha constatado un notable incremento del interés por la vitamina D, no solo por la importancia que tiene en el metabolismo óseo-mineral, sino también por los efectos extraóseos cada vez mejor conocidos de este sistema hormonal ([tabla 1](#)).

El hecho de haberse constatado valores séricos bajos de vitamina D en diferentes grupos poblacionales, tanto sanos como enfermos, ha disparado la voz de alarma sobre la importancia de la deficiencia de esta vitamina.

Desde el punto de vista de la Cirugía Ortopédica y Traumatología (COT), la deficiencia de vitamina D ha sido relacionada con una peor coordinación neuromuscular, una mayor incidencia de caídas, una mayor incidencia de fracturas de alta y baja energía y un mayor índice de complicaciones esqueléticas y extra-esqueléticas relacionadas con el tratamiento de las mismas.

Por todo ello nos ha parecido oportuno evaluar la importancia que para los profesionales de esta especialidad tiene esta deficiencia, estableciendo los criterios básicos de diagnóstico y tratamiento de este tipo de afección.

## Metabolismo de la vitamina D

La vitamina D está considerada actualmente como un complejo hormonal capaz de regular la formación de calcio y la absorción de calcio y fósforo en el intestino<sup>1-4</sup>. Tanto si su procedencia deriva de la síntesis cutánea por acción de un determinado tipo de rayos ultravioleta B (aporte: 60-85%), o directamente de la alimentación (aporte: 15-40%), la

vitamina D circula por la sangre unida a una proteína transportadora específica (*vitamin D binding protein* o [BDP]). De esta manera la hormona D es trasladada a los diferentes tejidos y órganos periféricos diana, almacenándose en los depósitos lipídicos de los mismos, y desde ellos a las células que la necesitan.

Por sí misma, la vitamina D no es un producto activo, debiendo pasar por distintas hidroxilaciones hasta llegar a su forma biológicamente activa. La primera de ellas ocurre en el hígado, donde gracias a la 25-hidroxilasa hepática se transforma en 25-hidroxcolecalciferol (25[OH]D). La segunda, en el riñón, mediante la acción de la 1 $\alpha$ -hidroxilasarenal, que la convierte en 1,25 dihidroxivitamina D<sub>3</sub> (1,25[OH]<sub>2</sub>D), también denominada 1,25 dihidroxcolecalciferol o calcitriol, el metabolito activo de la misma.

En los tejidos y órganos diana, la 1,25[OH]<sub>2</sub>D se une de forma muy específica a unos receptores nucleares, miembros de la super familia de los receptores nucleares de hormonas, llamados receptores para la vitamina D (NR1L, *calcitriol receptor*, *vitamin D receptor* o VDr)<sup>5</sup>, que actúan, activando o inhibiéndola transcripción de los diversos genes responsables de la síntesis de proteínas vitamina D dependientes. Se ha demostrado que el VDR actúa modulando los efectos que la forma activa de vitamina D tiene sobre el receptor del retinóide X (RXR)<sup>6,7</sup>.

Este mecanismo de acción justifica la gran variedad de acciones endocrinas (relacionadas con la 1,25[OH]<sub>2</sub>D circulante de origen renal), autocrinas (relacionadas con la 1,25[OH]<sub>2</sub>D sintetizada localmente en tejidos y órganos diana) y paracrinas del calcitriol en el organismo ([fig. 1](#)).

El mejor conocimiento de los diversos mecanismos de acción de la vitamina D, y de sus bases moleculares, ha sido trascendental para estimar la importancia que tiene la adquisición y mantenimiento de unos niveles adecuados de 1,25[OH]<sub>2</sub>D para el idóneo funcionamiento de múltiples procesos biológicos<sup>8-14</sup>, lo que de alguna manera ha revolucionado el enfoque terapéutico de las alteraciones fisiopatológicas de los mismos<sup>15-20</sup>.

## Vitamina D y fracturas de baja energía

Se conoce como fractura de baja energía o fractura por fragilidad, a aquella resultante de una caída desde una altura igual o menor a la propia altura, o bien, a aquella que se presenta en ausencia de un traumatismo previo obvio.

Los niveles bajos de vitamina D están relacionados con una mayor prevalencia de este tipo de fracturas (especialmente fracturas por fragilidad de la cadera) debido fundamentalmente al hiperparatiroidismo secundario que inducen, si bien, como después analizaremos, pudieran estar

**Tabla 1** Procesos extraóseos con los que se relaciona la vitamina D

<b>Cáncer</b>	
De mama	Diabetes mellitus tipo 1
De próstata	Leucemia
Colorrectal	Fibromialgia
De pulmón	Infecciones
<i>Esclerosis múltiple</i>	Enfermedad pulmonar
<i>Enfermedad de Parkinson</i>	Asma
<i>Depresión</i>	Enfermedades hepáticas crónicas
<i>Esquizofrenia</i>	Enfermedad inflamatoria intestinal
<i>Encefalitis autoinmune</i>	Artritis reumatoide
<i>Enfermedad cardiovascular</i>	Psoriasis
<i>Hipertensión arterial</i>	Otras enfermedades inmunológicas
<i>Arterioesclerosis</i>	

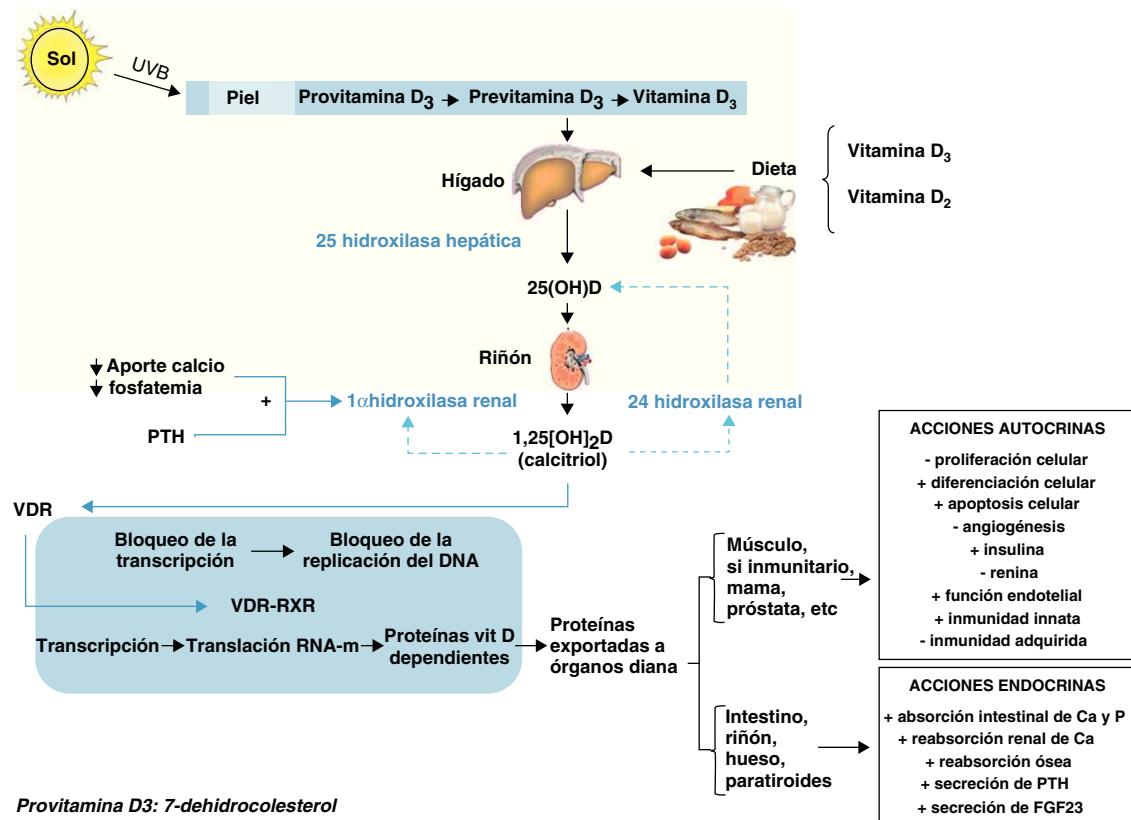


Figura 1 Acciones endocrinas y autocrinas de la vitamina D.

igualmente relacionadas con la disminución del tono y del control neuromuscular, y por tanto con el aumento del riesgo de caídas que induce la deficiencia de esta vitamina.

Desde el punto de vista fisiopatológico, el aumento persistente del nivel de la hormona paratiroides (PTH) actúa como un potente estimulador de la resorción ósea, lo que determina por un lado, una disminución progresiva de la cantidad de hueso formado y, por otro, de un adelgazamiento de todos sus elementos estructurales, con la consiguiente mengua de la resistencia ósea que todo ello supone.

Las tasas de hipovitaminosis D en los pacientes con fractura de cadera varían según las series: un 36% en Finlandia<sup>21,22</sup>, un 40-68% en el Reino Unido<sup>23-25</sup>, un 50-78% en EE. UU.<sup>26,27</sup>, un 62-90% en Japón<sup>28,29</sup>, un 67-91% en España<sup>30,31</sup> y un 96,7% en la India<sup>32</sup>. No obstante, a pesar de esta alta prevalencia, la hipovitaminosis D está notoriamente infradiagnosticada en todos estos pacientes, posiblemente debido a diferentes factores<sup>33</sup>, entre los que destaca, sin duda, la falta de consideración de esta afección como agente etiopatogénico.

Además de en las fracturas de cadera de baja energía se han constatado también niveles inadecuados de vitamina D en pacientes con fracturas vertebrales y no vertebrales excluidas las de cadera<sup>22,30-32</sup>.

A pesar de la clara relación entre fracturas de baja energía y deficiencia de vitamina D, existe todavía controversia en la literatura sobre el efecto preventivo de la misma. Diferentes metaanálisis<sup>34,35</sup> parecen demostrar que la administración de vitamina D sola tiene poca probabilidad de

prevenir fracturas por fragilidad, aunque cuando es administrada con suplementos de calcio sí parece reducir el riesgo de fracturas de cadera, sobre todo en pacientes institucionalizados.

Bischoff-Ferrari et al.<sup>35</sup>, tras analizar 12 ensayos clínicos aleatorizados controlados con placebo para fracturas no vertebrales ( $n = 42.279$  individuos) y 8 ensayos clínicos aleatorizados para fractura de cadera ( $n = 40.886$  individuos) en los que compara vitamina D con o sin calcio y con calcio o placebo, demuestra que la prevención de fracturas no vertebrales y de cadera con suplementos de vitamina D es dosis dependiente. En su estudio, las dosis más altas de vitamina D ( $> 400$  UI) redujeron las fracturas no vertebrales tanto en individuos que vivían en la comunidad (-29%) como en pacientes institucionalizados (-15%) y su efecto resultaba independiente de los suplementos adicionales de calcio. El efecto antifractura de la vitamina D resultaba más importante en pacientes mayores de 70 años, así como en aquellos que presentaban bajos niveles de vitamina D al inicio del estudio, y siempre y cuando la adherencia al tratamiento fuese adecuada.

Por ello, y por el coste-beneficio que implica la reducción de este tipo de fracturas, autores como van den Berg et al.<sup>36</sup> proponen que a todos los pacientes con fracturas por fragilidad de tipo osteoporótico se les inicie tratamiento con 800 UI diarias de vitamina D. En este mismo sentido cabe señalar que la respuesta antifractura de los fármacos antosteoporóticos es menor cuando la repleción de la vitamina D resulta insuficiente.

## Vitamina D y fracturas de estrés

Desde hace poco tiempo ha surgido el interés por saber si fisiopatológicamente las fracturas por estrés aparecen en un hueso estructuralmente alterado por efecto de los niveles bajos de vitamina D.

Así, Burgi et al.<sup>37</sup>, en un estudio de cohortes efectuado en 600 mujeres con fracturas de estrés de tibia y peroné, encontró una relación inversa entre el gradiente de 25[OH]D y el riesgo de fractura por estrés. El riesgo resultó ser el doble en mujeres con niveles séricos de 25[OH]D < 20 ng/ml frente a las que tenían valores ≥ 40 ng/ml. Sin embargo, Välimäki et al.<sup>38</sup> en un estudio prospectivo sobre la aparición de fracturas por estrés y sus factores etiopatogénicos efectuado en 179 jóvenes que realizaban el servicio militar, encontró que las fracturas por estrés se asociaban a niveles altos de PTH sin insuficiencia de vitamina D concomitante ( $p=0,022$ ), a pesar de lo cual recomendaban igualmente la ingesta de suplementos de vitamina D para prevenir el déficit de vitamina D y reducir los niveles séricos de PTH.

Estos hallazgos parecen indicar la existencia de una posible predisposición genética a la aparición de este tipo de fracturas, vinculada o no a la deficiencia de vitamina D. Así se ha demostrado que ciertos polimorfismos del receptor de la vitamina D (VDR) pueden estar asociados con el incremento del riesgo de fracturas por estrés en el personal militar<sup>39,40</sup>.

Desde el punto de vista de la eficacia de la administración preventiva de vitamina D en este tipo de fracturas, Lappe et al.<sup>41</sup> demostraron que la administración de altas dosis diarias de calcio (2 g) y de vitamina D (800 UI) a mujeres reclutas durante 8 semanas, determina una reducción en un 20% de la incidencia de fracturas de estrés ( $p < 0,003$ ). En este mismo sentido, Burgi et al.<sup>37</sup> estiman como objetivo para la prevención de las fracturas por estrés administrar altas dosis de vitamina D hasta alcanzar concentraciones de 25[OH]D en suero > 40 ng/ml. Estas evidencias iniciales hacen sugerir a Tenforde et al.<sup>42</sup> la necesidad de realizar nuevos estudios controlados que demuestren una menor incidencia de fracturas de estrés tras un tratamiento preventivo con vitamina D.

## Vitamina D y fracturas de alta energía

Si bien existe una clara evidencia científica de que la insuficiencia/deficiencia de vitamina D se constata más frecuentemente en pacientes con fractura de baja energía, existen dudas a la hora de consensuar que la incidencia de esta afección resulta igualmente elevada en pacientes con fracturas por alta energía.

Con independencia de las dudas que plantea el hecho de que se haya identificado esta afección en porcentajes relativamente importantes (25%) de varones jóvenes con fractura de alta energía, continúan siendo contados los trabajos que se hacen eco de una relación entre fracturas de alta energía e insuficiencia/deficiencia de vitamina D<sup>43,44</sup>.

Dumitrescu et al.<sup>43</sup> analizando la presencia de factores de riesgo de osteoporosis (entre ellos la presencia de insuficiencia/deficiencia de vitamina D) en pacientes mayores de 50 años con fractura vertebral o no vertebral y

osteoporosis densitométrica en columna, no encuentran diferencias significativas entre fracturas asociadas a traumatismos de alta o baja energía, lo que sugiere una prevalencia mayor o menor de la misma en ambos tipos de fracturas.

Sin embargo, Steele et al.<sup>44</sup>, mediante un análisis retrospectivo de 44 historias clínicas de pacientes de entre 19 y 95 años con fracturas no vertebrales, demuestran que en general la insuficiencia de vitamina D resulta más frecuente en mujeres que en varones (75 vs 40%), proporción que se hace más evidente en el caso de fracturas por alta energía (80 vs 25%). El porcentaje de insuficiencia de vitamina D en varones con fracturas de alta energía resultaba por tanto menor que en mujeres, si bien en ellos estas fracturas se produjeron en pacientes significativamente más jóvenes. Los autores concluyen su trabajo recomendando la evaluación de los niveles de 25[OH]D en todos los pacientes con fractura de baja o alta energía y su corrección de acuerdo con las recomendaciones de la Sociedad Americana de Investigación Ósea y Mineral (ASBMR) y Fundación Nacional de Osteoporosis (NOF).

## Vitamina D, tono, fuerza y control neuromuscular

El tono, la fuerza y el control neuromuscular están condicionados, entre otros factores, por la edad, la alimentación y el ejercicio físico, pero también posiblemente por la existencia de una relación entre ellos y los receptores específicos de la vitamina D del músculo estriado<sup>45</sup>.

En este sentido, en estudios efectuados tanto en mujeres jóvenes como en mujeres mayores de 70 años, se han identificado varios alelos (Apal, BSMlyTaql)<sup>46-49</sup> relacionados de un modo u otro con la fuerza muscular. Asimismo se ha visto que la disminución del tono muscular que acontece con la edad es debida a una menor expresión del VDR<sup>50</sup>. Ambas circunstancias podrían explicar que, con independencia de su grado de repercusión clínica, las diferencias de potencia muscular ligadas al déficit de vitamina D lleguen a alcanzar el 34%<sup>51</sup>.

No obstante, muy recientemente, la teoría de la modulación del tono y la fuerza muscular por los receptores específicos de la vitamina D del músculo estriado se ha visto cuestionada, al resultar estos indetectables en el músculo esquelético<sup>52</sup>.

Desde el punto de vista clínico, se ha observado que valores de 20 ng/ml de 25[OH]D se asocian con un aumento del balanceo corporal al caminar<sup>53</sup>, y un mayor desplazamiento del centro de gravedad (marcha anserina o de pato), así como con una baja propiocepción del miembro, lo que determina un control alterado de la marcha. Esta alteración podría explicarse por los posibles efectos de la vitamina D sobre los distintos componentes involucrados en la propia regulación de la marcha, incluyendo el componente muscular, el componente de *neurofeedback* y el componente neurológico central<sup>54</sup>.

Concentraciones séricas de 25[OH]D < 10-12 ng/ml provocan una disminución manifiesta de la fuerza muscular<sup>53,55-57</sup>, 2,57 veces superior a la de los pacientes que tienen valores de vitamina D significativamente más altos<sup>57</sup>.

Valores séricos de 25[OH]D < 8 ng/ml se relacionan frecuentemente con la presencia de una miopatía franca,

caracterizada por una pérdida importante de masa muscular (sarcopenia)<sup>57,58</sup> relacionada con el alelo Folkl del VDR. La miopatía de la deficiencia de vitamina D es de localización proximal y afecta generalmente a las extremidades inferiores, caracterizándose por debilidad muscular, alteración de la marcha con aumento del balanceo corporal, dificultad para la incorporación y para subir escaleras y dolor muscular difuso, síntomas que se acompañan, en ocasiones, de parestesias, artralgias y/u otros síntomas igualmente inespecíficos que determinan en ocasiones diagnósticos clínicos erróneos (enfermedad reumática, polimialgia, desórdenes psiconeuróticos, fibromialgia y enfermedades malignas, etc.)<sup>51</sup>.

El estudio electrofisiológico de esta miopatía suele mostrar potenciales de acción de unidad motora polifásicos y de baja amplitud y duración, sin evidenciar anomalías en la transmisión del nervio motor ni en la unión neuromuscular. El estudio histológico confirma la miopatía e identifica una atrofia selectiva de las fibras musculares de contracción rápida (tipo II), lo que explicaría la contracción muscular más lenta y débil y el retardo de la fase de relajación tras la contracción muscular<sup>59</sup>. Como consecuencia de ello, se altera la respuesta de reacción muscular rápida necesaria para compensar los desequilibrios, lo que, al afectar a la musculatura proximal de las extremidades inferiores, conlleva generalmente un aumento del riesgo de caídas.

Todas estas alteraciones neuromiopáticas resultan justificadas por el mecanismo fisiopatológico directo ligado a los VDR, pero también parcialmente por otros mecanismos indirectos como la disminución del calcio y fosfato séricos secundaria a la hipovitaminosis D, lo que justificaría también que la fase de relajación en la contracción muscular sea más prolongada. De igual manera, en los casos de insuficiencia/deficiencia de vitamina D asociadas a hiperparatiroidismo secundario, el aumento de PTH puede conducir por sí mismo a atrofia y debilidad muscular debido al aumento de la tasa de calcio intracelular y a la disminución de la cantidad de proteínas contráctiles que produce<sup>60</sup>.

Por el contrario, niveles séricos de vitamina D  $\geq 20$  ng/ml se asocian con un mejor funcionamiento de la extremidad inferior, una mayor fuerza muscular<sup>61</sup> y un menor número de caídas existiendo una correlación positiva entre los valores de 25[OH]D y la ausencia de caídas<sup>55,56,62-64</sup>. Seguramente por esta razón, la suplementación de vitamina D en dosis de 700-1.000 UI ha demostrado reducir en un 19% el riesgo de caídas en personas mayores, mientras que dosis menores de 700 UI no lo han hecho<sup>62</sup>. En este mismo sentido, un reciente metaanálisis de Bischoff-Ferrari et al.<sup>65</sup> ha demostrado que el tratamiento con vitamina D, con o sin suplementos de calcio, reduce la tasa de caídas en un 22%. Un análisis secundario del subgrupo de personas que tomaron vitamina D (700 UI/día) con calcio (500 mg/día) demostró en mujeres aunque no en varones un efecto reduedor de las caídas del 46%, reducción que alcanzó el 65% en las mujeres menos activas<sup>66</sup>. Frente a estos resultados Cameron señala que efectivamente los suplementos de vitamina D reducen la tasa de caídas, pero no el riesgo de sufrirlas<sup>67</sup>.

El efecto beneficioso de la vitamina D sobre el tono, fuerza y función neuromuscular pudiera estar relacionado, por un lado, con un efecto directo sobre el número y tamaño de las fibras musculares tipo II, y por otro, con una

activación de la proteína-cinasa C que favorece el aumento de la reserva intracelular de calcio necesaria para la adecuada contracción muscular.

## Vitamina D y el callo óseo

A pesar del importante papel que desempeña la vitamina D en la aparición y el tratamiento de la osteoporosis, son escasos los trabajos que se han centrado en la influencia que ejerce en su reparación, consolidación, tanto desde el aspecto clínico como el de investigación básica.

Melhus et al.<sup>68</sup> en un estudio experimental efectuado en ratas ovariectomizadas con depleción de vitamina D, demuestran que las propiedades mecánicas del callo de fractura están conservadas, lo que le sugiere que una formación inalterada del callo puede por sí misma compensar los efectos potencialmente significativos de la carencia de vitamina D y de estrógenos. En esta línea, Delgado-Martínez et al.<sup>69</sup> señalan que la deficiencia de vitamina D no empeora la consolidación, dependiendo la resistencia mecánica total del callo solo en cierta parte de los niveles de calcitriol previos.

Sin embargo, Lindgren et al.<sup>70</sup> en su estudio demuestran que una deficiencia de vitamina D bloquea la formación de hueso maduro durante la fase de reparación de la fractura, en tanto que el depósito de osteoide permanece inalterado.

Sean cuales sean los efectos de la deficiencia de vitamina D sobre el callo de fractura, los beneficios de la administración de vitamina D y sus metabolitos sobre la curación de las mismas han sido firmemente demostrados en modelos experimentales con animales sanos<sup>70,71</sup>, animales con déficit de vitamina D<sup>72-75</sup> y animales con fracturas osteoporóticas<sup>76</sup>. La mayor parte de ellos han evaluado los efectos de la 1,25[OH]<sub>2</sub>D<sub>3</sub> y 24,25[OH]<sub>2</sub>D<sub>3</sub> y menos la acción de la 1-hidroxicolecalciferol, 25-OH-D<sup>69,77</sup> o de la 1 $\alpha$ ,25-dihidroxi-2 $\beta$ (3-hidroxipropoxi) vitamina D<sub>3</sub> (ED-71)<sup>78,79</sup>.

Si bien en un primer momento se advirtió de la posibilidad de que tras la administración de 1,25[OH]<sub>2</sub>D se produjese una inhibición de la síntesis de colágeno tipo I y una reducción de los niveles de procolágeno RNAm<sup>80</sup>, Omeroglu et al.<sup>71</sup> demostraron que una sola dosis alta de vitamina D<sub>3</sub> aumenta la cantidad de colágeno presente en el callo de fractura y acelera la organización de las fibras de colágeno, aumentando también la proliferación y diferenciación de células osteoprogenitoras del mismo. Cabe resaltar, que en este estudio se constató una mayor vascularización de los callos de fractura del grupo tratado con vitamina D<sub>3</sub> en las primeras etapas de la curación de la fractura, efecto angiogénico descrito también por Hulth et al.<sup>81</sup>.

De manera más específica, y en estudios experimentales posteriores, se ha constatado que las células derivadas del periostio de ratas viejas responden de manera muy pobre a la 1,25[OH]<sub>2</sub>D<sub>3</sub><sup>82</sup> siendo en el hueso esponjoso donde fundamentalmente se produce la respuesta proliferativa a la vitamina D. Con respecto a la administración combinada de 1,25[OH]<sub>2</sub>D y 24,25[OH]<sub>2</sub>D, Dekel et al.<sup>73</sup> demuestran en pollos con déficit de vitamina D, que esta asociación proporciona unas mejores propiedades mecánicas del callo fracturario. Complementando el estudio anterior, Lidor et al.<sup>74,75</sup> demostraron que las concentraciones de metabolitos de la vitamina D<sub>3</sub> aumentan en el callo y en la epífisis proximal del hueso fracturado, encontrando una

correlación significativa entre los niveles de 24,25[OH]<sub>2</sub>D, la actividad de la fosfatasa alcalina en los primeros 7 días tras la fractura y la formación de callo óseo cartilaginoso. Por el contrario, la 1,25[OH]<sub>2</sub>D se correlacionó con el grado de mineralización y de remodelado del callo. Yamane et al.<sup>79</sup> al evaluar el efecto del metabolito ED71 (1<sub>a</sub>,25[OH]<sub>2</sub>D<sub>3</sub>) –producto análogo de la vitamina D que realiza una potente inhibición de la reabsorción ósea en situaciones de depleción estrogénica<sup>83</sup> – demuestran que, en un modelo experimental de distracción ósea, este sustitutivo de la vitamina D es capaz de incrementar el volumen del callo óseo en las fases tempranas, facilitando la formación y aposición de hueso cortical denso.

Desde el punto de vista de investigación clínica, varios autores<sup>84,85</sup> parecen demostrar el papel activo que desempeña la 24,25[OH]<sub>2</sub>D en la mineralización del callo durante el proceso de reparación de la fractura, al encontrar con respecto a los niveles basales un aumento significativo ( $p < 0,05$ ) de los niveles plasmáticos de este metabolito a las 6 semanas de la fractura, incrementos que se acompañan de aumentos progresivos de hasta el 40% de la 24-hidroxilasa renal<sup>85</sup>. De igual manera, Jingushi et al.<sup>86</sup> demostraron que la concentración en plasma de 1,25[OH]<sub>2</sub>D desciende rápidamente al tercer día de la fractura y sigue disminuyendo hasta el décimo día, debido posiblemente a un aumento de la absorción por el callo de fractura. Este aumento de la absorción de los metabolitos de la vitamina D por el callo de fractura permite a Fu et al.<sup>76</sup> sugerir que este sea el mecanismo por el cual la 1,25[OH]<sub>2</sub>D promociona la curación de las fracturas osteoporóticas, al actuar sobre las células óseas locales y sus receptores. En su trabajo los autores evaluaron igualmente el efecto de la 1,25[OH]<sub>2</sub>D sobre las propiedades microestructurales y biomecánicas del callo óseo, demostrando que la resistencia máxima del callo al test de flexión era superior en el grupo de 1,25[OH]<sub>2</sub>D<sub>3</sub> con respecto al grupo control. A raíz de los resultados obtenidos en estos estudios preclínicos y clínicos, se han propuesto diferentes tipos de intervenciones terapéuticas con vitamina D y sus metabolitos para mejorar la formación del callo de fractura, proponiéndose la prescripción general de 1,25[OH]<sub>2</sub>D<sup>76</sup>, de una combinación de 1,25[OH]<sub>2</sub>D y 24,25[OH]<sub>2</sub>D o de una vitamina D3 y vitamina K1<sup>87</sup> a pacientes con fractura por fragilidad con el fin no solamente de optimizar el proceso de consolidación y el del resultado biomecánico del callo sino de mejorar en general la calidad ósea del hueso osteoporótico. En este mismo sentido, Lidor et al.<sup>75</sup> llegan a promover la aplicación local de 24,25[OH]<sub>2</sub>D en las fracturas por fragilidad para acelerar su curación y prevenir las pseudoartrosis.

## Vitamina D, artrosis, artroplastia y aflojamiento protésico

Varios son los trabajos que han evaluado tanto experimental como clínicamente el papel que la insuficiencia/deficiencia de vitamina juega en la artrosis de cadera o rodilla, en la cirugía de sustitución articular y en el proceso de integración y de aflojamiento protésicos.

Los bajos niveles de 25[OH]D se han asociado al dolor articular<sup>88</sup> y al desarrollo de una artrosis de rodilla o cadera<sup>89-92</sup>, sobre todo en pacientes menores de 60 años<sup>92</sup>,

no encontrándose, sin embargo, asociación entre los VDR Taql VDR, BSMI y Apal y la susceptibilidad a la artrosis en un metaanálisis que incluyó 3.372 sujetos<sup>93</sup>. Esta posible asociación con la enfermedad osteodegenerativa lleva a sugerir a Heidari et al. la conveniencia de determinar los niveles de esta vitamina en los primeros estadios de la enfermedad<sup>92</sup>.

En la cirugía de reconstrucción articular, y posiblemente debido a la importante agresión tisular, substancial pérdida de masa ósea y reacción inflamatoria subsiguiente, se ha demostrado a partir del segundo día de la intervención, un incremento significativo de las concentraciones de proteína C-reactiva ( $p < 0,001$ ) y una disminución también significativa de la 25[OH]D ( $\approx 40\%$ ) ( $p < 0,001$ ), descenso que se hace todavía más llamativo a los tres meses de la cirugía (20-30%;  $p < 0,01$ )<sup>94</sup>.

Si a esta situación le añadimos el hecho de que a muchos de los pacientes a los que se ha realizado una sustitución artroplástica por artrosis presentan una osteoporosis, un déficit de vitamina D<sup>27,90,94-96</sup> y un hiperparatiroidismo secundario<sup>94</sup> sería lógico pensar que la supervivencia del implante pudiese verse alterada al estar anómalamente elevado el catabolismo óseo. En este sentido, Nawabi et al.<sup>97</sup> han encontrado resultados de supervivencia significativamente mayores en pacientes con niveles suficientes de vitamina D, encontrando una correlación positiva entre sus niveles séricos y la evolución postoperatoria del implante.

La hipótesis más aceptada para explicar el aflojamiento aseptico de las arthroplastias<sup>98</sup> propone que las partículas de desgaste inducen una reacción inflamatoria crónica por estimulación directa de monocitos y macrófagos<sup>99-102</sup> lo que genera una elevada liberación de enzimas y sustancias mediadoras de la inflamación a nivel local. Esta cascada enzimática, produciría vía RANK-RANKL (*receptor activator of nuclear factor kappa-B, receptor activator of nuclear factor kappa-Bligand*) una mayor activación de los osteoclastos, produciendo un aumento de la reabsorción ósea en la interfaz hueso-implante<sup>103</sup> que conduciría al fracaso por aflojamiento de la prótesis.

Pero ¿qué papel juega la vitamina D en este proceso? Se sabe que los monocitos y los macrófagos se pueden diferenciar en células de características citoquímicas y funcionales propias de los osteoclastos. Este hecho se ha conseguido *in vitro* a partir de células esplénicas de ratón en presencia de la 1,25[OH]<sub>2</sub>D y del factor de diferenciación de los osteoclastos (ODF), el RANKLy el factor estimulante de colonias de macrófagos (M-CSF)<sup>104</sup> o a partir de macrófagos tomados de aflojamientos protésicos en presencia de 1,25[OH]<sub>2</sub>D, sin la necesidad del M-CSF<sup>105</sup>. A la vista de estos y otros estudios, Peersman et al.<sup>106</sup> sugieren la necesidad de confirmar los posibles efectos negativos de los suplementos orales de vitamina D<sub>3</sub> en pacientes con riesgo de aflojamiento protésico, sobre todo en pacientes con procesos inflamatorios de base. En este sentido, y desde el punto de vista clínico, Nixon et al.<sup>107</sup> determinaron los niveles de vitamina D en 80 pacientes con artroplastia total de cadera con y sin aflojamiento protésico, no encontrando diferencias significativas entre ambos grupos (t-test;  $p = 0,31$ ), si bien el 19% tenían una deficiencia ( $< 25 \text{ mmol/l}$ ) y el 41% una insuficiencia de vitamina D ( $< 50 \text{ mmol/l}$ ).

## Vitamina D e infecciones

La vitamina D ejerce efectos antimicrobianos por distintos mecanismos, aún no esclarecidos del todo. En este sentido, recordemos que los receptores de la vitamina D se encuentran presentes en casi todos los tejidos, teniendo sus niveles circulantes una acción directa sobre los macrófagos, facilitando la motilidad y la acción fagocítica de los neutrófilos por estimulación de péptidos antimicrobianos, tales como la betadefensina 2 y la catelicidina<sup>108</sup>.

Una de las complicaciones quirúrgicas más graves y de compleja erradicación es la infección por el *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*) y el *S. aureus meticillin resistente* (MRSA), gérmenes en los que se ha revelado la presencia de un potente estimulador de la activación de los osteoclastos<sup>109</sup> siendo los principales causantes de osteomielitis, artritis y aflojamiento séptico de las artroplastias.

Olsen et al.<sup>110</sup> evaluaron la posibilidad de que la vitamina D fuese un factor determinante en la colonización nasal por *S. aureus*. En su estudio un aumento de los niveles de vitamina D supuso una reducción de entre el 30 y el 50% de las colonizaciones. Un estudio previo realizado para investigar la asociación entre los niveles séricos de vitamina D y el status de portador nasal de MRSA en una población no institucionalizada de los EE.UU. (datos del *National Health and Nutrition Examination Survey* de los años 2001-2004) apreció que las personas con deficiencia de vitamina D tenían un riesgo estadísticamente significativo de 2,04 de portar MRSA (IC del 95%: 1,09-3,84)<sup>111</sup>.

Varios grupos de investigación están tratando de evaluar la posibilidad de que exista un condicionamiento genético para esta relación y que diferentes polimorfismos del VDR están implicados en la misma<sup>112-114</sup>.

## Conclusiones

La insuficiencia (niveles de 25[OH]D entre 20 y 30 ng/ml [50 y 75 nmol/l]) y la deficiencia de vitamina D (niveles de 25[OH]D inferiores a 20 ng/ml [< 50 nmol/l]) son un problema clínico relevante en los pacientes adultos candidatos a cirugía ortopédica y/o traumatológica, resultando especialmente prevalente en ancianos con fractura de cadera.

La edad (al decrecer con ella la síntesis cutánea y renal de la vitamina D), un bajo grado de exposición solar, un aporte dietético inadecuado (no compensado por la síntesis cutánea) y una discapacidad funcional antes de la fractura pueden actuar como factores desencadenantes de esta afección.

Son muchas las evidencias que apoyan la necesidad de mantener unos niveles adecuados de vitamina D en sangre para reducir el número de fracturas por fragilidad, favorecer la consolidación de las mismas, mejorar la función neuromuscular de los pacientes, prevenir las infecciones quirúrgicas, etc., y sin embargo, no es habitual que se haga determinaciones de la misma en este tipo de pacientes y que se instaure el tratamiento adecuado.

Por ello, la evidencia científica actual señala que, con independencia de que en la mayoría de los casos no se disponga de la técnica de laboratorio adecuada o de que esta resulta excesivamente cara, se debe indicar una determinación de los niveles de vitamina D en todos los pacientes

con fractura osteoporótica de cadera y en los pacientes con fractura, de alta o baja energía, que presentan factores de riesgo de osteoporosis.

Existe un claro criterio mayoritariamente favorable a aconsejar niveles superiores a 30-40 ng/ml (75-100 nmol/l) de vitamina D, y a recomendar, en casi todos los casos, de 800 a 1.000 UI/día de vitamina D para alcanzar estos niveles<sup>115</sup>, teniendo en cuenta que el tratamiento ha de mantenerse en el tiempo dado que el beneficio obtenido con el aporte de vitamina D se pierde en gran medida a los dos años de la interrupción terapéutica<sup>116</sup>.

## Responsabilidades éticas

**Protección de personas y animales.** Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

**Confidencialidad de los datos.** Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

**Derecho a la privacidad y consentimiento informado.** Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

## Conflictos de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

## Bibliografía

- McCollum EV, Pitz W, Simmonds N, Becker JE, Shipley PG, Bunting RW. The effect of additions of fluorine to the diet of the rat on the quality of the teeth. 1925. Studies on experimental rickets. XXI. An experimental demonstration of the existence of a vitamin which promotes calcium deposition. 1922. The effect of additions of fluorine to the diet of the rat on the quality of the teeth. 1925. J Biol Chem. 2002;10:E8.
- McCollum EV. The paths to the discovery of vitamins A and D. J Nutr. 1967;91 Suppl 1:S11-6.
- Bergman C, Gray-Scott D, Chen J-J, Meacham S. What is next for the Dietary Reference Intakes for bone metabolism related nutrients beyond calcium: phosphorus, magnesium, vitamin D, and fluoride? Crit Rev Food Sci Nutr. 2009;49:136-44.
- Bikle DD. Vitamin D: an ancient hormone. Exp Dermatol. 2011;20:7-13.
- Bouillon R, Carmeliet G, Verlinden L, van Etten E, Verstuyf A, et al. Vitamin D and human health: lessons from vitamin D receptor null mice. Endocr Rev. 2008;29:726-76.
- Haussler MR, Whitfield GK, Haussler CA, Hsieh JC, Thompson PD, Selznick SH, et al. The nuclear vitamin D receptor: biological and molecular regulatory properties revealed. J Bone Miner Res. 1998;13:325-49.
- St-Arnaud R, Naja RP. Vitamin D metabolism, cartilage and bone fracture repair. Mol Cell Endocrinol. 2011;347:48-54.
- Kochupillai N. The physiology of vitamin D: current concepts. Indian J Med Res. 2008;127:256-62.
- Dusso AS, Brown AJ, Slatopolsky E. Vitamin D. Am J Physiol Renal Physiol. 2005;289:F8-28.
- Norman AW. From vitamin D to hormone D: fundamentals of the vitamin D endocrine system essential for good health. Am J Clin Nutr. 2008;88:491S-9S.
- Norman AW. Minireview: vitamin D receptor: new assignments for an already busy receptor. Endocrinology. 2006;147:5542-8.

12. Banerjee P, Chatterjee M. Antiproliferative role of vitamin D and its analogs-a brief overview. *Mol Cell Biochem.* 2003;253:247-54.
13. Masuda S, Jones G. Promise of vitamin D analogues in the treatment of hyperproliferative conditions. *Mol Cancer Ther.* 2006;5:797-808.
14. Muszkat P, Camargo MBR, Griz LHM, Lazaretti-Castro M. Evidence-based non-skeletal actions of vitamin D. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 2010;54:110-7.
15. Bouillon R, Bischoff-Ferrari H, Willett W. Vitamin D and health: perspectives from mice and man. *J Bone Miner Res.* 2008;23:974-9.
16. Zhang R, Naughton DP. Vitamin D in health and disease: current perspectives. *Nutr J.* 2010;9:65.
17. Miller SM. New perspectives on vitamin D. *Am J Med Technol.* 1983;49:27-37.
18. Cavalier E, Delanaye P, Chapelle J-P, Souberbielle J-C. Vitamin D: current status and perspectives. *Clin Chem Lab Med.* 2009;47:120-7.
19. Holick MF. Vitamin D: evolutionary, physiological and health perspectives. *Curr Drug Targets.* 2011;12:4-18.
20. Vitamin D: new perspectives. *Lancet* 1987;1:1122-3.
21. Lips P, Hackeng WH, Jongen MJ, van Ginkel FC, Netelenbos JC. Seasonal variation in serum concentrations of parathyroid hormone in elderly people. *J Clin Endocrinol Metab.* 1983;57:204-6.
22. von Knorring J, Slätsi P, Weber TH, Helenius T. Serum levels of 25-hydroxyvitamin D, 24,25-dihydroxyvitamin D and parathyroid hormone in patients with femoral neck fracture in southern Finland. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1982;17: 189-94.
23. Baker MR, McDonnell H, Peacock M, Nordin BE. Plasma 25-hydroxy vitamin D concentrations in patients with fractures of the femoral neck. *Br Med J.* 1979;1:589.
24. Dixon T, Mitchell P, Beringer T, Gallacher S, Moniz C, Patel S, et al. An overview of the prevalence of 25-hydroxy-vitamin D inadequacy amongst elderly patients with or without fragility fracture in the United Kingdom. *Curr Med Res Opin.* 2006;22:405-15.
25. Sahota O, Gaynor K, Harwood RH, Hosking DJ. Hypovitaminosis D and «functional hypoparathyroidism»-the NoNoF (Nottingham Neck of Femur Study). *Age Ageing.* 2003;32:465-6.
26. LeBoff MS, Kohlmeier L, Hurwitz S, Franklin J, Wright J, Glowacki J. Occult vitamin D deficiency in postmenopausal US women with acute hip fracture. *JAMA.* 1999;281:1505-11.
27. Glowacki J, Hurwitz S, Thornhill TS, Kelly M, LeBoff MS. Osteoporosis and vitamin-D deficiency among postmenopausal women with osteoarthritis undergoing total hip arthroplasty. *J Bone Joint Surg Am.* 2003;85-A:2371-7.
28. Sakuma M, Endo N, Oinuma T, Hayami T, Endo E, Yazawa T, et al. Vitamin D and intact PTH status in patients with hip fracture. *Osteoporos Int.* 2006;17:1608-14.
29. Nakano T, Tsugawa N, Kuwabara A, Kamao M, Tanaka K, Okano T. High prevalence of hypovitaminosis D and K in patients with hip fracture. *Asia Pac J Clin Nutr.* 2011;20:56-61.
30. Larrosa M, Gómez A, Casado E, Moreno M, Vázquez I, Orellana C, et al. Hypovitaminosis D as a risk factor of hip fracture severity. *Osteoporos Int.* 2012;23:607-14.
31. Martínez ME, del Campo MT, García JA, Sánchez-Cabezudo MJ, Medina S, García Cimbrelo E, et al. Niveles de vitamina D en pacientes con fractura de cadera en Madrid. *Med Clin (Barc).* 1996;106:41-4.
32. Khadgawat R, Brar KS, Brar KS, Gahlo M, Yadav CS, Malhotra R, et al. High prevalence of vitamin D deficiency in Asian-Indian patients with fragility hip fracture: a pilot study. *J Assoc Physicians India.* 2010;58:539-42.
33. Paterson C. Vitamin D deficiency: a diagnosis often missed. *Br J Hosp Med (Lond).* 2011;72:456-62.
34. 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, 469-469.
35. Bischoff-Ferrari HA, Willett WC, Wong JB, Stuck AE, Staehelin HB, Orav EJ, et al. Prevention of nonvertebral fractures with oral vitamin D and dose dependency: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med.* 2009;169: 551-61.
36. van den Bergh J, van Geel T, Geusens P. Bij alle fractuurpatiënten vitamine D bepalen? Ned Tijdschr Geneeskdl. 2010;154:A1758.
37. Burgi AA, Gorham ED, Garland CF, Mohr SB, Garland FC, Zeng K, et al. High serum 25-hydroxyvitamin D is associated with low incidence of stress fractures. *J Bone Miner Res.* 2011;26:2371-7.
38. Välimäki V-V, Alftan H, Lehmuskallio E, Löyttyniemi E, Sahi T, Suominen H, et al. Risk factors for clinical stress fractures in male military recruits: a prospective cohort study. *Bone.* 2005;37:267-73.
39. Chatzipapas C, Boikos S, Drosos GI, Kazakos K, Tripsianis G, Serbis A, et al. Polymorphisms of the Vitamin D receptor gene and stress fractures. *Horm Metab Res.* 2009;41:635-40.
40. McClung JP, Karl JP. Vitamin D and stress fracture: the contribution of vitamin D receptor gene polymorphisms. *Nutr Rev.* 2010;68:365-9.
41. Lappe JM, Stegman MR, Recker RR. The impact of lifestyle factors on stress fractures in female Army recruits. *Osteoporos Int.* 2001;12:35-42.
42. Tenforde AS, Sayres LC, Sainani KL, Fredericson M. Evaluating the relationship of calcium and vitamin D in the prevention of stress fracture injuries in the young athlete: a review of the literature. *PM R.* 2010;2:945-9.
43. Dumitrescu B, van Helden S, ten Broeke R, Nieuwenhuijzen-Kruseman A, Wyers C, Udrea G, et al. Evaluation of patients with a recent clinical fracture and osteoporosis, a multidisciplinary approach. *BMC Musculoskelet Disord.* 2008;9:109.
44. Steele B, Serota A, Helfet DL, Peterson M, Lyman S, Lane JM. Vitamin D deficiency: a common occurrence in both high-and low-energy fractures. *HSS J.* 2008;4:143-8.
45. DIPART (Vitamin D Individual Patient Analysis of Randomized Trials) Group. Patient level pooled analysis of 68 500 patients from seven major vitamin D fracture trials in US and Europe. *BMJ.* 2010;340:b5463.
46. Bahat G, Saka B, Erten N, Ozbek U, Coskunpinar E, Yildiz S, et al. Bsml polymorphism in the vitamin D receptor gene is associated with leg extensor muscle strength in elderly men. *Aging Clin Exp Res.* 2010;22:198-205.
47. Geusens P, Vandevyver C, Vanhoof J, Cassiman JJ, Boonen S, Raus J. Quadriceps and grip strength are related to vitamin D receptor genotype in elderly nonobese women. *J Bone Miner Res.* 1997;12:2082-8.
48. Windelinckx A, De Mars G, Beunen G, Aerssens J, Delecluse C, Lefevre J, et al. Polymorphisms in the vitamin D receptor gene are associated with muscle strength in men and women. *Osteoporos Int.* 2007;18:1235-42.
49. Wang P, Ma LH, Wang HY, Zhang W, Tian Q, Cao DN, et al. Association between polymorphisms of vitamin D receptor gene Apal, Bsml and Taql and muscular strength in young Chinese women. *Int J Sports Med.* 2006;27:182-6.
50. Bischoff-Ferrari HA, Borchers M, Gudat F, Dürmüller U, Stähelin HB, Dick W. Vitamin D receptor expression in human muscle tissue decreases with age. *J Bone Miner Res.* 2004;19:265-9.
51. Glerup H, Mikkelsen K, Poulsen L, Hass E, Overbeck S, Andersen H, et al. Hypovitaminosis D myopathy without biochemical signs of osteomalacic bone involvement. *Calcif Tissue Int.* 2000;66:419-24.

52. Wang Y, DeLuca HF. Is the vitamin D receptor found in muscle? *Endocrinology*. 2011;152:354–63.
53. Pfeifer M, Begerow B, Minne HW. Vitamin D and muscle function. *Osteoporos Int*. 2002;13:187–94.
54. Beauchet O, Annweiler C, Verghese J, Fantino B, Herrmann FR, Allali G. Biology of gait control: vitamin D involvement. *Neurology*. 2011;76:1617–22.
55. Flicker L, MacInnis RJ, Stein MS, Scherer SC, Mead KE, Nowson CA, 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.
56. Mowé M, Haug E, Bøhmer T. Low serum calcidiol concentration in older adults with reduced muscular function. *J Am Geriatr Soc*. 1999;47:220–6.
57. Visser M, Deeg DJH, 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;88:5766–72.
58. Kim MK, Baek KH, Song K-H, Kang MI, Park CY, Lee WY, et al. Vitamin D Deficiency Is Associated with Sarcopenia in Older Koreans, Regardless of Obesity: The Fourth Korea National Health and Nutrition Examination Surveys (KNHANES IV) 2009. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96:3250–6.
59. Rodman JS, Baker T. Changes in the kinetics of muscle contraction in vitamin D-depleted rats. *Kidney Int*. 1978;13: 189–93.
60. Hernández M, Peris P, Monegal A, Guañabens N. Miopatía asociada al déficit de vitamina D. *Rev Esp Reumatol*. 2004;31:551–6.
61. Mastaglia SR, Seijo M, Muzio D, Somoza J, Núñez M, Oliveri B. Effect of vitamin D nutritional status on muscle function and strength in healthy women aged over sixty-five years. *J Nutr Health Aging*. 2011;15:349–54.
62. Bischoff-Ferrari HA, Dawson-Hughes B, Staehelin HB, Orav JE, Stuck AE, Theiler R, et al. Fall prevention with supplemental and active forms of vitamin D: a meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ*. 2009;339:b3692.
63. Kalyani RR, Stein B, Valiyil R, Manno R, Maynard JW, Crews DC. Vitamin D treatment for the prevention of falls in older adults: systematic review and meta-analysis. *J Am Geriatr Soc*. 2010;58:1299–310.
64. Sambrook PN, Chen JS, March LM, Cameron ID, Cumming RG, Lord SR, et al. Serum parathyroid hormone predicts time to fall independent of vitamin D status in a frail elderly population. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89:1572–6.
65. Bischoff-Ferrari HA, Dawson-Hughes B, Willett WC, Staehelin HB, Bazemore MG, Zee RY, et al. Effect of vitamin D on falls. *JAMA*. 2004;291:1999–2006.
66. Bischoff-Ferrari HA, Orav EJ, Dawson-Hughes B. Effect of cholecalciferol plus calcium on falling in ambulatory older men and women: a 3-year randomized controlled trial. *Arch Intern Med*. 2006;166:424–30.
67. Cameron ID, Murray GR, Gillespie LD, Robertson MC, Hill KD, Cumming RG, et al. Interventions for preventing falls in older people in nursing care facilities and hospitals. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010:D005465.
68. Melhus G, Solberg LB, Dimmen S, Madsen JE, Nordsletten L, Reinholdt FP. Experimental osteoporosis induced by ovariectomy and vitamin D deficiency does not markedly affect fracture healing in rats. *Acta Orthop*. 2007;78:393–403.
69. Delgado-Martínez AD, Martínez ME, Carrascal MT, Rodríguez-Aval M, Munuera L. Effect of 25-OH-vitamin D on fracture healing in elderly rats. *J Orthop Res*. 1998;16: 650–3.
70. Lindgren JU, Narechania RG, McBeath AA, Lange TA, DeLuca HF. Effects of 1,24 dihydroxyvitamin D3 and calcitonin on fracture healing in adult rats. *Clin Orthop Relat Res*. 1981;160:304–8.
71. Omeroğlu S, Erdogan D, Omeroğlu H. Effects of single high-dose vitamin D3 on fracture healing. An ultrastructural study in healthy guinea pigs. *Arch Orthop Trauma Surg*. 1997;116:37–40.
72. Brumbaugh PF, Speer DP, Pitt MJ. 1 alpha, 25-dihydroxyvitamin D3 a metabolite of vitamin D that promotes bone repair. *Am J Pathol*. 1982;106:171–9.
73. Dekel S, Salama R, Edelstein S. The effect of vitamin D and its metabolites on fracture repair in chicks. *Clin Sci*. 1983;65:429–36.
74. Lidor C, Dekel S, Hallel T, Edelstein S. Levels of active metabolites of vitamin D3 in the callus of fracture repair in chicks. *J Bone Joint Surg Br*. 1987;69:132–6.
75. Lidor C, Dekel S, Meyer MS, Blaugrund E, Hallel T, Edelstein S. Biochemical and biomechanical properties of avian callus after local administration of dihydroxylated vitamin D metabolites. *J Bone Joint Surg Br*. 1990;72:137–40.
76. Fu L, Tang T, Miao Y, Hao Y, Dai K. Effect of 1,25-dihydroxy vitamin D3 on fracture healing and bone remodeling in ovariectomized rat femora. *Bone*. 2009;44:893–8.
77. Einhorn TA, Bonnarens F, Burstein AH. The contributions of dietary protein and mineral to the healing of experimental fractures. A biomechanical study. *J Bone Joint Surg Am*. 1986;68:1389–95.
78. Cao Y, Mori S, Mashiba T, Kaji Y, Manabe T, Iwata K, et al. 1Alpha, 25-dihydroxy-2beta(3-hydroxypropoxy)vitamin D3 (ED-71) suppressed callus remodeling but did not interfere with fracture healing in rat femora. *Bone*. 2007;40:132–9.
79. Yamane K, Okano T, Kishimoto H, Hagino H. Effect of ED-71 on modeling of bone in distraction osteogenesis. *Bone*. 1999;24:187–93.
80. Rowe DW, Kream BE. Regulation of collagen synthesis in fetal rat calvaria by 1,25-dihydroxyvitamin D3. *J Biol Chem*. 1982;257:8009–15.
81. Hulth A. Current concepts of fracture healing. *Clin Orthop Relat Res*. 1989;249:265–84.
82. Nieto-Andueza E. Consolidación de las fracturas en el hueso osteoporótico. Resumen de trabajos experimentales. *Rev Venez Cir Ortop Traumatol*. 2009;41:31–8.
83. Uchiyama Y, Higuchi Y, Takeda S, Masaki T, Shiraishi A, Sato K, et al. ED-71, a vitamin D analog, is a more potent inhibitor of bone resorption than alfalcacitol in an estrogen-deficient rat model of osteoporosis. *Bone*. 2002;30:582–8.
84. Meller Y, Shaikin-Kestenbaum R, Shany S, Zuilli I, Yankowitz N, Giat J, et al. Parathyroid hormone, calcitonin, and vitamin D metabolites during normal fracture healing in humans. A preliminary report. *Clin Orthop Relat Res*. 1984;183: 238–45.
85. Seo EG, Norman AW. Three-fold induction of renal 25-hydroxyvitamin D3-24-hydroxylase activity and increased serum 24,25-dihydroxyvitamin D3 levels are correlated with the healing process after chick tibial fracture. *J Bone Miner Res*. 1997;12:598–606.
86. Jingushi S, Iwaki A, Higuchi O, Azuma Y, Ohta T, Shida JI, et al. Serum 1alpha,25-dihydroxyvitamin D3 accumulates into the fracture callus during rat femoral fracture healing. *Endocrinology*. 1998;139:1467–73.
87. Gigante A, Torcianti M, Boldrini E, Manzotti S, Falcone G, Greco F, et al. Vitamin K and D association stimulates in vitro osteoblast differentiation of fracture site derived human mesenchymal stem cells. *J Biol Regul Homeost Agents*. 2008;22:35–44.
88. Chlebowski RT, Johnson KC, Lane D, Pettinger M, Kooperberg CL, Wactawski-Wende J, et al. 25-hydroxyvitamin D concentration, vitamin D intake and joint symptoms in postmenopausal women. *Maturitas*. 2011;68:73–8.
89. Bergink AP, Uitterlinden AG, Van Leeuwen JPTM, Buurman CJ, Hofman A, Verhaar JAN, et al. Vitamin D status, bone mineral

- density, and the development of radiographic osteoarthritis of the knee: The Rotterdam Study. *J Clin Rheumatol.* 2009;15:230-7.
90. Breijawi N, Eckardt A, Pitton MB, Hoelzl AJ, Giesa M, von Stechow D, et al. Bone mineral density and vitamin D status in female and male patients with osteoarthritis of the knee or hip. *Eur Surg Res.* 2009;42:1-10.
91. Chaganti RK, Parimi N, Cawthon P, Dam TL, Nevitt MC, Lane NE. Association of 25-hydroxyvitamin D with prevalent osteoarthritis of the hip in elderly men: the osteoporotic fractures in men study. *Arthritis Rheum.* 2010;62:511-4.
92. Heidari B, Heidari P, Hajian-Tilaki K. Association between serum vitamin D deficiency and knee osteoarthritis. *Int Orthop.* 2011;35:1627-31.
93. Lee YH, Woo JH, Choi SJ, Ji JD, Song GG. Vitamin D receptor Taql, Bsml and Apal polymorphisms and osteoarthritis susceptibility: a meta-analysis. *Joint Bone Spine.* 2009;76:156-61.
94. Reid D, Toole BJ, Knox S, Talwar D, Harten J, O'Reilly StJD, et al. The relation between acute changes in the systemic inflammatory response and plasma 25-hydroxyvitamin D concentrations after elective knee arthroplasty. *Am J Clin Nutr.* 2011;93:1006-11.
95. Mäkinen TJ, Alm JJ, Laine H, Svedström E, Aro HT. The incidence of osteopenia and osteoporosis in women with hip osteoarthritis scheduled for cementless total joint replacement. *Bone.* 2007;40:1041-7.
96. Unnanuntana A, Rebolledo BJ, Gladnick BP, Nguyen JT, Sculco TP, Cornell CN, et al. Does Vitamin D Status Affect the Attainment of In-Hospital Functional Milestones After Total Hip Arthroplasty? *J Arthroplasty.* 2011 [Epub ahead of print].
97. Nawabi DH, Chin KF, Keen RW, Haddad FS. Vitamin D deficiency in patients with osteoarthritis undergoing total hip replacement: a cause for concern? *J Bone Joint Surg Br.* 2010;92:496-9.
98. Archibeck MJ, Jacobs JJ, Roebuck KA, Glant TT. The basic science of periprosthetic osteolysis. *Instr Course Lect.* 2001;50:185-95.
99. Otto M, Kriegsmann J, Gehrke T, Bertz S. Abriebpartikel Schlüssel der aseptischen Prothesenlockerung? Wear particles: key to aseptic prosthetic loosening? *Pathologe.* 2006;27:447-60.
100. Miller MD, Peters CL, Allen B. Early aseptic loosening of a total knee arthroplasty due to Gore-Tex particle-induced osteolysis. *J Arthroplasty.* 2006;21:765-70.
101. Goodman SB, Lind M, Song Y, Smith RL. In vitro, in vivo, and tissue retrieval studies on particulate debris. *Clin Orthop Relat Res.* 1998;352:25-34.
102. Horowitz SM, Rapuano BP, Lane JM, Burstein AH. The interaction of the macrophage and the osteoblast in the pathophysiology of aseptic loosening of joint replacements. *Calcif Tissue Int.* 1994;54:320-4.
103. Li TF, Xu JW, Santavirta S, Nordsletten L, Michelsson O, Takagi M, et al. Distribution of fibronectins and their integrin receptors in interface tissue from aseptic loosening of hip prostheses. *Clin Exp Rheumatol.* 2000;18:221-5.
104. Quinn JM, Elliott J, Gillespie MT, Martin TJ. A combination of osteoclast differentiation factor and macrophage-colony stimulating factor is sufficient for both human and mouse osteoclast formation in vitro. *Endocrinology.* 1998;139:4424-7.
105. Sabokbar A, Itonaga I, Sun SG, Kudo O, Athanasou NA. Arthroplasty membrane-derived fibroblasts directly induce osteoclast formation and osteolysis in aseptic loosening. *J Orthop Res.* 2005;23:511-9.
106. Peersman G, Bellemans J, Richart T. Is oral vitamin D a risk factor for prosthetic loosening? *Acta Orthop Belg.* 2009;75:2-7.
107. Nixon M, Taylor G, Sheldon P, Iqbal SJ, Harper W. Does bone quality predict loosening of cemented total hip replacements? *J Bone Joint Surg Br.* 2007;89:1303-8.
108. Youssef D, Bailey B, El-Abbassi A, Vannoy M, Manning T, Moorman JP, et al. Healthcare costs of methicillin resistant *Staphylococcus aureus* and *Pseudomonas aeruginosa* infections in veterans: role of vitamin D deficiency. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2011 [Epub ahead of print].
109. Meghji S, Crean SJ, Hill PA, Sheikh M, Nair SP, Heron K, et al. Surface-associated protein from *Staphylococcus aureus* stimulates osteoclastogenesis: possible role in *S. aureus*-induced bone pathology. *Br J Rheumatol.* 1998;37:1095-101.
110. Olsen K, Falch BM, Danielsen K, Johannessen M, Ericson Söllid JU, Thune I, et al. *Staphylococcus aureus* nasal carriage is associated with serum 25-hydroxyvitamin D levels, gender and smoking status. The Tromsø Staph and Skin Study. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2011 [Epub ahead of print].
111. Matheson EM, Mainous 3rd AG, Hueston WJ, Diaz VA, Everett CJ. Vitamin D and methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* nasal carriage. *Scand J Infect Dis.* 2010;42:455-60.
112. Malik MHA, Jury F, Bayat A, Ollier WER, Kay PR. Genetic susceptibility to total hip arthroplasty failure: a preliminary study on the influence of matrix metalloproteinase 1, interleukin 6 polymorphisms and vitamin D receptor. *Ann Rheum Dis.* 2007;66:1116-20.
113. Panierakis C, Goulielmou G, Mamoulakis D, Maraki S, Papavasiliou E, Galanakis E. *Staphylococcus aureus* nasal carriage might be associated with vitamin D receptor polymorphisms in type 1 diabetes. *Int J Infect Dis.* 2009;13:e437-43.
114. Claassen M, Nouwen J, Fang Y, Ott A, Verbrugh H, Hofman A, et al. *Staphylococcus aureus* nasal carriage is not associated with known polymorphism in the vitamin D receptor gene. *FEMS Immunol Med Microbiol.* 2005;43:173-6.
115. Sociedad Española de Investigación Ósea y del Metabolismo Mineral (SEIOMM) y Sociedades afines, Gómez de Tejada Romero MJ, Sosa Henríquez M, del Pino Montes J, Jódar Gimeno E, Quesada Gómez JM, Cancelo Hidalgo MJ, et al. Documento de posición sobre las necesidades y niveles óptimos de vitamina D. *Rev Osteoporos Metab Miner.* 2011;3:53-64.
116. Dawson-Hughes B, Harris SS, Krall EA, Dallal GE. Effect of withdrawal of calcium and vitamin D supplements on bone mass in elderly men and women. *Am J Clin Nutr.* 2000;72:745-50.