

Artículo de Revisión / Review Article

El rol de la vitamina D en la prevención de caídas en sujetos con sarcopenia parte II: Requerimiento de Vitamina D del adulto mayor

The role of vitamin D in preventing falls in subjects with sarcopenia part II: Older adult's vitamin D requirements

RESUMEN

El objetivo de esta revisión fue actualizar la evidencia sobre los requerimientos séricos de vitamina D para la prevención del riesgo de caídas en adultos mayores que presentan sarcopenia. La sarcopenia aún no está claramente definida, pero se puede comprender como una disminución de masa, fuerza y función muscular. En adultos mayores, los niveles séricos deficientes de 25-hitroxivitamina D <20 ng/ml o <50 nmol/l se han vinculado a la pérdida de masa muscular, mientras que un nivel óptimo entre 30 a 150 ng/ml o 75 a 375 nmol/l se ha asociado a mejoras de la función muscular en la extremidades inferiores. Por otro lado, el estado de toxicidad aguda (>150 ng/ml o 375 nmol/l) es producido por la suplementación de mega dosis de 10.000 UI/día o 300.000 UI/ mensual, mientras que la toxicidad crónica se presenta en niveles séricos entre 50-150 ng/ml o 125-375 nmol/l producto de una dosis >4.000 UI/día. Esta revisión concluye que la vitamina D probablemente no disminuye el riesgo de caídas en adultos mayores. Sin embargo, en aquellos grupos que padecen sarcopenia o hipovitaminosis podrían existir asociaciones no confirmadas y controvertidas.

Palabras clave: Accidentes por caídas; Ancianos; Sarcopenia; Suplementos dietéticos; Vitamina D.

ABSTRACT

The objective of this review was to update the evidence on serum vitamin D requirements for risk prevention of falls in older adults with sarcopenia. Sarcopenia is not yet clearly defined but can be understood as a decrease in muscle mass, strength, and function. In older adults, serum deficiency levels of 25-hydroxyvitamin D <20 ng/ml or <50 nmol/l have been associated with loss of muscle mass, while an optimal level of between 30 to 150 ng / ml or 75 to 375 nmol/l has been associated with improvements in muscle function in the lower extremities. On the other hand, the state of acute toxicity (>150 ng / ml or 375 nmol/l) is produced by the supplementation of mega-doses of 10,000 IU/day or 300,000 IU/monthly, while chronic toxicity occurs at serum levels between 50-150 ng/ml or 125-375 nmol/l product of a dose >4,000 IU/day. This review concludes

Héctor Fuentes-Barría^{1*}, Raúl Aguilera-Eguía²,
Sebastián Urbano-Cerda¹, Valentina Vera-Aguirre³,
Catalina González-Wong⁴.

1. Magíster en Ciencias de la Actividad Física y del Deporte Aplicadas al Entrenamiento, Rehabilitación y Reintegro Deportivo; Facultad de Salud, Universidad Santo Tomás Santiago, Chile.
2. Departamento de Salud Pública, Facultad de Medicina, Carrera de Kinesiología, Universidad Católica de la Santísima Concepción, Concepción, Chile.
3. Escuela de Nutrición y Dietética. Facultad de Ciencias para el cuidado de la Salud, Universidad San Sebastián, Santiago, Chile
4. Magíster de Gestión en Salud, Facultad de Salud, Universidad del Desarrollo, Santiago, Chile.

*Dirigir correspondencia: Héctor Fuentes-Barría.
Facultad de Salud, Universidad Santo Tomás.
Ejército Libertador 146. Santiago, Chile.
E-mail: h3ct0r.fuentes.b@gmail.com

Este trabajo fue recibido el 10 de diciembre de 2019.
Aceptado con modificaciones: 12 de mayo de 2020.
Aceptado para ser publicado: 11 de junio de 2020.

that vitamin D probably does not affect the risk of falls in older adults. However, in those groups suffering from sarcopenia or hypovitaminosis, there may be unconfirmed and controversial associations.

Keywords: Accidental Falls; Dietary Supplements; Elderly; Sarcopenia; Vitamin D.

INTRODUCCIÓN

La vitamina D es una vitamina liposoluble, que puede encontrarse en el cuerpo humano bajo la forma de ergocalciferol o vitamina D₂ y colecalciferol o vitamina D₃, la vitamina D₂ es sintetizada a partir de ingesta dietética, mientras que la vitamina D₃ es sintetizada por la piel al ser expuesta a la radiación ultravioleta¹. Esta vitamina se caracteriza por regular

la concentración sérica de fósforo y calcio, además de poseer posibles efectos sobre Enfermedades Crónicas No Transmisibles (ECNT)^{2,3,4}.

Actualmente, no existe un consenso internacional en torno a los puntos de corte para el diagnóstico de niveles óptimos de vitamina D medidos a través de la prueba 25-hidroxivitamina D (25(OH)D), no obstante, la literatura ha plasmado que más de la mitad de la población mundial reporta niveles <30 mmol/l de 25(OH)D, siendo los adultos mayores (AM) los que presentan mayor prevalencia atribuida a factores como; aumento de la masa grasa, disminución en la ingesta dietética y la pérdida de síntesis cutánea producto de la baja exposición a la radiación solar^{5,6,7}.

En este contexto, a nivel mundial los adultos jóvenes han reportado una prevalencia entre 36 a 69,9%, mientras que en Chile la última Encuesta Nacional de Salud (ENS) reportó que aproximadamente el 90% de los AM tienen algún grado de deficiencia de vitamina D producto de un consumo deficiente <120 UI/día que no logra alcanzar los 800 UI de ingesta dietética recomendada (RDA por su sigla en inglés)^{1,7,8,9}. Por otro lado, los AM también se caracterizan por presentar una alta prevalencia de sarcopenia producto de la pérdida constante de masa muscular, presentando una tasa de entre 3 a 8% a partir de los 30 a 35 años, evidenciando un aumento progresivo a partir de los 60 años^{10,11,12,13}.

Algunos estudios han asociado a estados deficitarios de 25(OH)D con pérdida de fuerza y masa muscular producto de disminuciones en la calidad biológica de las fibras musculares tipo II, las cuales son las primeras en reclutarse en situaciones de riesgo como las caídas en AM, sin embargo, aún no existe un consenso sobre esta relación debido a la heterogeneidad entre resultados^{14,15,16,17}.

Por esta razón, el propósito de la revisión es actualizar la evidencia sobre los requerimientos séricos de vitamina D para la prevención del riesgo de caídas en AM con sarcopenia.

Sarcopenia

La sarcopenia se considera un síndrome geriátrico, reconocido como un importante problema de salud pública

por sus consecuencias clínicas, económicas y sociales^{18,19}. Esta no está claramente definida, sin embargo, en forma general se entiende como una pérdida progresiva de rendimiento físico, masa y fuerza muscular que puede ser diagnosticada mediante la utilización de diversas pruebas clínicas (Tabla 1)^{10,11,20,21}.

En la literatura se ha observado una prevalencia muy diversa en poblaciones de AM, fluctuando entre 5 a 13% en personas de 60 a 70 años y entre 11 a 50% en >80 años²². En este sentido, la evidencia a relacionado como posible etiología el deterioro del sistema nervioso central y hormonal, estilo de vida sedentario, períodos de invalidez, estados inflamatorios producto de las citoquinas IL-1, IL-6, TNF- α y una predisposición al desbalance entre las fibras musculares tipo I y II^{11,23,24,25}. Respecto a estas últimas, se sabe que la composición estructural de las fibras musculares tipo II tienden a disminuir progresivamente con la edad, mientras que las fibras musculares tipo I no presentan ningún cambio y en compensación tienden a aumentar su número, produciendo una disminución de la función muscular y aumento del riesgo de caída presente en gestos como subir escaleras, levantarse de una silla o cruzar una calle¹³.

Vitamina D: síntesis y metabolismo

La vitamina D puede ser sintetizada en forma endógena a través de la transformación cutánea del 7-dehidrocolesterol; proveniente de la dieta, en colecalfiferol en presencia de la luz solar. Durante la exposición a la luz ultravioleta de longitud de onda entre 290-315 nm, los fotones son absorbidos lo que abre el anillo B del 7-dehidrocolesterol, formando el precolecalciferol. Esta sustancia es inestable y rápidamente se convierte en colecalfiferol. A medida que la vitamina D₃ se sintetiza, se libera al espacio extracelular y penetra en el lecho vascular de la dermis. Unida a la proteína transportadora de vitamina D, el colecalfiferol llega al hígado en donde se convierte en 25(OH)D, se une al receptor de vitamina D (RVD) y se libera hacia el riñón formando el metabolito activo 1,25(OH)D^{6,20,26,27,28}.

La importancia del RVD radica en su efecto biológico sobre la cascada de señalización intracelular facilitadora de beneficios pleiotrópicos sobre la salud. Este se encuentra presente en la

Tabla 1. Criterios y pruebas diagnóstico de sarcopenia.

Consenso Europeo para la definición y diagnóstico de sarcopenia		
Criterio 1 Fuerza muscular	Criterio 2 Masa muscular	Criterio 3 Rendimiento físico
<ul style="list-style-type: none"> Dinamometría manual 	<ul style="list-style-type: none"> Bioimpedancia Densitometría ósea Antropometría 	<ul style="list-style-type: none"> Short Physical Performance Battery Velocidad de marcha Chair stand test

Fuente: Adaptación del trabajo Cruz-Jentoft et al.²¹

mayoría de las células y tejidos corporales cumpliendo múltiples funciones biológicas inhibiendo los procesos de proliferación celular, angiogénesis y producción de renina, además de estimular otros procesos como la síntesis de macrófagos, insulina, diferenciación terminal y autorregulación del 1,25 (OH) D y 25 (OH) D a través de la expresión de la enzima CYP24A presente en hasta 200 genes (5%) del genoma completo humano^{1,6,8,29,30}. En este contexto, se puede entender que los metabolitos de la vitamina D influyen en el metabolismo muscular mediante la vía de transcripción genética, las vías rápidas alternativas a la síntesis de ADN y las variantes alélicas del RVD³¹.

Hipovitaminosis

La Guía de Práctica Clínica de la Sociedad Endocrina a definido la deficiencia de vitamina D como un valor sérico de 25(OH)D <20 ng/ml y a la insuficiencia con un valor sérico <29 ng/ml⁸. Estas a nivel mundial han reportado una prevalencia entre 36 a 69,9% en adultos jóvenes, mientras que en Chile la última ENS observó que aproximadamente el 90% de los AM tienen algún grado de deficiencia de vitamina D^{1,9}.

En AM los estados deficitarios de 25(OH)D se han relacionado principalmente a una menor exposición a la radiación solar y síntesis cutánea (50% a partir de los 50

años y 25% luego de los 70 años) debido a las dificultades en el desplazamiento propias de la edad^{27,32}, además de posibles trastornos en el sistema músculo esquelético a nivel de las fibras musculares tipo II, las cuales son las primeras en reclutarse en situaciones de riesgo como caídas, mientras que niveles suficientes se han asociado a menor riesgo de caídas producto de posibles mejoras en la calidad y cantidad de estas fibras en la extremidad inferior, no obstante, estas funciones aún son solo una asociación no confirmada y controvertida^{14,15,17,33,34,35,36,37,38,39,40,41,42,43,44,45}.

La Guía de Práctica Clínica de la Sociedad Endocrina ha recomendado una suplementación específica según la edad y circunstancias clínicas sugiriendo la necesidad de alcanzar niveles séricos de 25(OH)D de entre 30 a 50 ng/ml para obtener estas posibles asociaciones en torno al riesgo de caídas en poblaciones de riesgo como los AM con sarcopenia. Sin embargo, otras organizaciones como el Instituto de Medicina de Estados Unidos (IQM, por su sigla en inglés) proponen valores séricos de 25(OH)D >15 ng/ml para AM de entre 51 a 70 años y >20 ng/ml para AM de 70 años⁸. En este contexto, la principal controversia relacionada a los niveles séricos de 25 (OH) D se ha asociado con la RDA, puesto que organizaciones como la Sociedad de Endocrinología y el IQM solo coinciden en la

Tabla 2. Recomendaciones para la interpretación de niveles séricos de 25(OH)D en adultos.

Estado	Unidades convencionales (ng/ml)	Sistema Internacional de unidades (SI) (nmol/l)
Deficiencia	<20	<50
Insuficiencia	21 a 29	52,5 a 72,5
Suficiencia	>30	>75
Toxicidad	>150	>375

Fuente: Adaptación del trabajo Holick et al.⁸

Tabla 3. Ingestas de vitamina D recomendadas por el Instituto de Medicina y Sociedad de Endocrinología de Estados Unidos.

Sexo	Rango etario	Instituto de Medicina de Estados Unidos			Sociedad de Endocrinología para pacientes con riesgo de deficiencia	
		Requerimiento promedio estimado (µg / UI)	Ingesta dietética recomendada (µg / UI)	Consumo tolerable (µg / UI)	Requerimiento diario (UI)	Consumo tolerable (UI)
Hombres	51 - 70	10 / 400	15 / 600	100 / 4.000	1.500 a 2.000	10.000
	>70		20 / 800			
Mujeres	51 - 70	10 / 400	15 / 600	100 / 4.000	1.500 a 2.000	10.000
	>70		20 / 800			

Fuente: Adaptación del trabajo del trabajo Holick et al.⁸

prevalencia de estados séricos deficitarios (Tablas 2 y 3).

Hipervitaminosis

La definición de hipervitaminosis o toxicidad de vitamina D difiere según distintos autores, sin embargo, algunas recopilaciones realizadas por organizaciones científicas como la Sociedad de Endocrinología definen al estado de toxicidad como una concentración sérica de 25 (OH)D >150 ng/ml (375 nmol/l) asociada a signos de hipercalcemia, hipercalciuria severas y una actividad baja o indetectable de hormona paratiroidea^{8,46}.

La toxicidad a nivel mundial y en Chile solo se presenta ante una ingesta elevada y crónica de mega dosis de suplementos de vitamina D, debido a que la ingesta dietética (a través de la dieta) es muy baja producto de la disponibilidad limitada de fuentes de vitamina D en alimentos^{8,30}. En este sentido, la toxicidad aguda suele desarrollarse en concentraciones séricas >150 ng/ml o 375 nmol/l producto de una suplementación en torno a las 10.000 UI/día o 300.000 UI/ mensual, mientras que la toxicidad crónica se presenta en niveles entre 50-150 ng/ml o 125-375 nmol/l producto de dosis >4.000 UI/día⁸.

Por otro lado, la hipervitaminosis también se ha relacionado a la enzima CYP24A, puesto que esta constituye un mecanismo eficiente en regulación del 1,25(OH)D y las concentraciones séricas de calcio provenientes del intestino^{47,48}. En este contexto, un estudio realizado en adultos sometidos a una dosis de 50.000 UI de vitamina D cada dos semanas (3.000 UI/día) durante seis 6 años no observó evidencias de toxicidad, mientras que mega dosis en torno a las 300.000 UI han reportado efectos de hipercalcemia y toxicidad en niños con deficiencia de vitamina D^{49,50}. Estos resultados suponen que la toxicidad solo se reporta en mega dosis elevadas y crónicas de vitamina D, por lo que algunos autores plantean la administración de 50.000 UI tres veces por semana durante un mes o 100.000 UI cada 4 meses en AM^{51,52}. Siguiendo esta línea de argumentación, en la tablas 2 y 3 se presentan las principales recomendaciones de ingestas y requerimientos para un estado sérico óptimo.

Situación actual en Chile

En Chile existen 2,8 millones (16,2%) de AM, de los cuales el 35,3% presenta caídas que pueden resultar en fracturas atribuidas a una etiología multifactorial, comúnmente relacionada a la alta prevalencia de estados deficitarios severos (21,5%), deficiencia (38%) e insuficiencia (27,1%) de vitamina D^{9,53}.

La etiología de la hipovitaminosis se ha relacionado a múltiples factores como; políticas públicas de suplementación y enriquecimiento de alimentos deficientes ($\leq 40\%$ de la dosis diaria de referencia), bajo consumo (25% de la RDA) y retiro de alimentos (48,1%) distribuidos por el Programa de Alimentación Complementaria de la Persona Mayor (PACAM), fototipos cutáneos ≥ 4 y la ubicación geográfica de las ciudades al sur de Santiago (latitud $>33^\circ\text{S}$)^{54,55,56,57}. En este sentido, estos factores han posicionado a la suplementación nutricional de vitamina D como una intervención costo efectiva

que puede reducir las caídas y beneficiar la salud en AM.

CONCLUSIONES

Es probable que la vitamina D no pueda reducir el riesgo de caídas en los AM; Sin embargo, en aquellos grupos que padecen sarcopenia o hipovitaminosis podría existir alguna asociación no confirmada e incluso estas podrían llegar a ser controversiales.

Conflictos de interés: Los autores declaran que la publicación de esta investigación fue financiada por la Universidad Católica de la Santísima Concepción. Concepción, Chile.

BIBLIOGRAFÍA

1. Fuentes-Barría H, Aguilera Eguía R, González Wong C. The role of vitamin D in the prevention of falls among subjects with sarcopenia. *Rev Chil Nutr* 2018; 45: 279-284.
2. Aivar Blanch M. Vitamin D and calcium in the prevention of falls. *Enferm Clin* 2015; 25: 146-148.
3. Liu J, Dong Y, Lu C, Wang Y, Peng L, Jiang M, et al. Meta-analysis of the correlation between vitamin D and lung cancer risk and outcomes. *Oncotarget* 2017; 8: 81040-81051.
4. Lucato P, Solmi M, Maggi S, Bertocco A, Bano G, Trevisan C, et al. Low vitamin D levels increase the risk of type 2 diabetes in older adults: A systematic review and metaanalysis. *Maturitas* 2017; 100: 8-15.
5. Herrera Molina E, Yomayusa González N, Low Padilla E, Oliveros Velásquez JD, Mendivelso Duarte F, Gómez Gómez OV, et al. Recommendations for the rational use of the 25-hydroxyvitamin D test Policy Brief. *Rev Colomb Nefrol* 2019; 6: 179-192.
6. Alcántara Montero A. Vitamin D and chronic pain. *Rev Soc Esp Dolor* 2016; 23: 211-214.
7. Meehan M, Penckofer S. The Role of Vitamin D in the Aging Adult. *Aging Gerontol*.2014; 2: 60-71.
8. Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, Gordon CM, Hanley DA, Heaney RP, et al. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline, *JCEM*.2011; 96: 1911-1930,
9. Ministry of Health. National Health Survey 2016-2017. Available in <http://epi.minsal.cl/resultados-encuestas/>
10. Rendon-Rodríguez R, Osuna Padilla IA. The role of nutrition in the prevention and management of sarcopenia in old adult. *Nutr Clin Med* 2018; XII : 23-36.
11. Bell Heredia LA. Sarcopenia as endocrinological disease. *Arch Hosp Calixto*. 2019; 7: 99-113.
12. Zeng P, Han Y, Pang J, Wu S, Gong H, Zhu J, et al. Sarcopenia-related features and factors associated with lower muscle strength and physical performance in older Chinese: a cross sectional study. *BMC Geriat* 2016; 16:45.
13. Gutiérrez Cortés WA, Martínez Fernández FE, Olaya Sanmiguel LC. Sarcopenia, a new pathology that impacts old age. *Rev ACE* 2018; 5: 28-36.
14. Annweiler C, Henni S, Walrand S, Montero-Odasso M, Duque G, Duval GT. Vitamin D and walking speed in older adults: Systematic review and meta-analysis. *Maturitas* 2017; 106: 8-25.
15. Lappe JM, Binkley N. Vitamin D and Sarcopenia/Falls. *J Clin Densitom* 2015; 18: 478-482.
16. Chiang CM, Ismaeel A, Griffis RB, Weems S. Effects of vitamin D supplementation on muscle strength in athletes: A systematic

- review. *J Strength Cond Res* 2017; 31: 566-574.
17. Scheel F, Carrasco M. Is vitamin D supplementation effective for the prevention of falls in elderly people? *Medwave* 2016; 16: e6368.
 18. Beaudart C, Zaaria M, Pasleau F, Reginster JY, Bruyère O. Health outcomes of sarcopenia: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2017; 12: e0169548
 19. Tsekoura M, Kastrinis A, Katsoulaki M, Billis E, Gliatis J. Sarcopenia and Its Impact on Quality of Life. *Adv Exp Med Biol* 2017; 987: 213-218.
 20. Hernández-Rodríguez J, Arnold-Domínguez Y. Main elements to be considered for the correct diagnosis of sarcopenia. *Medisur* 2019; 17: 112-125.
 21. Cruz-Jentoft AJ, Bahat G, Bauer J, Boirie Y, Bruyère O, Cederholm T, et al. Sarcopenia: revised European consensus on definition and diagnosis. *Age Ageing* 2019; 48: 16-31.
 22. Rosendahl-Riise H, Spielau U, Ranhoff AH, Gudbrandsen O, Dierkes J. Vitamin D supplementation and its influence on muscle strength and mobility in community-dwelling older persons: a systematic review and meta-analysis. *J Hum Nutr Diet* 2017; 30: 3-15.
 23. Martínez-Amat A, Aibar-Almazán A, Fábrega-Cuadros R, Cruz-Díaz D, Jiménez-García JD, Pérez-López FR, et al. Exercise alone or combined with dietary supplements for sarcopenic obesity in community-dwelling older people: A systematic review of randomized controlled trials. *Maturitas* 2018; 110: 92-103.
 24. Cadore EL, Rodríguez-Manas L, Sinclair A, Izquierdo M. Effects of Different Exercise Interventions on Risk of Falls, Gait Ability, and Balance in Physically Frail Older Adults: A Systematic Review. *Rejuvenation Res* 2013; 16: 105-114.
 25. Bano G, Trevisan C, Carraro S, Solmi M, Luchini C, Stubbs B, et al. Inflammation and sarcopenia: A systematic review and meta-analysis. *Maturitas* 2017; 96: 10-15.
 26. Valero Zanuy M, Hawkins Carranza F. Metabolism, endogenous and exogenous sources of vitamin D. *REEMO* 2007; 16: 63-70.
 27. Niño Martin V, Pérez-Castrillón JL. Vitamin d levels in population over 65 years old. *REEMO* 2008; 17: 1-4.
 28. Sowah D, Fan X, Dennett L, Hagtvedt R, Straube S. Vitamin D levels and deficiency with different occupations: a systematic review. *BMC Public Health* 2017; 17: 519.
 29. Bizzaro G, Antico A, Fortunato A, Bizzaro N. Vitamin D and autoimmune diseases: ¿is vitamin D receptor (VDR) polymorphism the culprit? *Isr Med Assoc. J* 2017; 19: 438-443.
 30. Rejnmark L, Bislev LS, Cashman KD, Eiríksdóttir G, Gaksch M, Grübler M, et al. Non-skeletal health effects of vitamin D supplementation: A systematic review on findings from meta-analyses summarizing trial data. *PLoS One* 2017; 12: e0180512.
 31. Guadalix S, Jódara E. Vitamin D and muscular function. *REEMO*. 2007; 16: 41-44.
 32. Navarro Valverde C, Quesada Gómez JM. Vitamin D deficiency in Spain. Reality or myth? *Rev Osteoporos Metab Miner* 2014; 6: 5-10.
 33. Fernández del Buey RM, Castro Barrio M, Martínez Gordillo N, Ruiz Sanz E. Hypovitaminosis D in elderly population in nursing home: associated variables and geriatric assessment. *Gerokomos* 2016; 27: 153-156.
 34. Minshull C, Biant LC, Ralston SH, Gleeson N. A systematic review of the role of vitamin D on neuromuscular remodelling following exercise and Injury. *Calcif Tissue Int.* 2016; 98: 426-447.
 35. Stockton KA, Mengersen K, Paratz JD, Kandiah D, Bennell KL. Effect of vitamin D supplementation on muscle strength: a systematic review and meta-analysis. *Osteoporos Int* 2011; 22: 859-871.
 36. Church JL, Haas MR, Goodall S. Cost effectiveness of falls and injury prevention strategies for older adults living in residential aged care facilities. *Pharmacoeconomics* 2015; 33: 1301-1310.
 37. Kuchuk NO, Pluijij SM, van Schoor NM, Looman CW, Smit JH, Lips P. Relationships of serum 25-hydroxyvitamin D to bone mineral density and serum parathyroid hormone and markers of bone turnover in older persons. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94: 1244-1250.
 38. Tomlinson PB, Joseph C, Angioi M. Effects of vitamin D supplementation on upper and lower body muscle strength levels in healthy individuals. A systematic review with metaanalysis. *J Sci Med Sport* 2015; 18: 575-580.
 39. Bischoff-Ferrari HA, Dietrich T, Orav EJ, Hu FB, Zhang Y, Karlson EW, et al. Higher 25-hydroxyvitamin D concentrations are associated with better lower-extremity function in both active and inactive persons aged > or = 60 y. *Am J Clin Nutr* 2004; 80: 752-758.
 40. Halfon M, Phan O, Teta D. Vitamin D: a review on its effects on muscle strength, the risk of fall, and frailty. *Biomed Res Int* 2015; 2015: 953241.
 41. Wu H, Pang Q. The effect of vitamin D and calcium supplementation on falls in older adults: A systematic review and meta-analysis. *Orthopade* 2017; 46: 729-736.
 42. Bauer JM, Verlaan S, Bautmans I, Brandt K, Donini LM, Maggio M, et al. Effects of a vitamin D and leucine-enriched whey protein nutritional supplement on measures of sarcopenia in older adults, the PROVIDE study: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Am Med Dir Assoc* 2015; 16: 740-747.
 43. Verlaan S, Maier AB, Bauer JM, Bautmans I, Brandt K, Donini LM, et al. Sufficient levels of 25-hydroxyvitamin D and protein intake required to increase muscle mass in sarcopenic older adults - The PROVIDE study. *Clin Nutr* 2018; 37: 551-557.
 44. Kotlarczyk MP, Perera S, Ferchak MA, Nace DA, Resnick NM, Greenspan SL. Vitamin D deficiency is associated with functional decline and falls in frail elderly women despite supplementation. *Osteoporos Int.* 2017; 28: 1347-1353.
 45. Gallagher JC. Vitamin D and falls - the dosage conundrum. *Nat Rev Endocrinol.* 2016; 12: 680-684.
 46. Marciniowska-Suchowierska E, Kupisz-Urbańska M, Łukaszewicz J, Płudowski P, Jones G. Vitamin D toxicity-a clinical perspective. *Front Endocrinol.* 2018; 9: 550.
 47. Querales MI, Cruces ME, Rojas S, Sánchez L. Association between vitamin D deficiency and metabolic síndrome. *Rev Med Chile.* 2010; 138: 1312-1318.
 48. Pérez-Barrios C, Hernández-Álvarez E, Blanco-Navarro I, Pérez-Sacristán B, Granado-Lorencio F. Prevalence of hypercalcemia related to hypervitaminosis D in clinical practice. *Clin Nutr* 2016; 35: 1354-1358.
 49. Pietras SM, Obayan BK, Cai MH, Holick MF. Vitamin D2 treatment for vitamin D deficiency and insufficiency for up to 6 years. *Arch Intern Med.* 2009; 169: 1806-1808.
 50. Cesur Y, Caksen H, Gündem A, Kirimi E, Odabaş D. Comparison of low and high dose of vitamin D treatment in nutritional vitamin D deficiency rickets. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2003; 16: 1105-1109.
 51. 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: randomized double blind controlled trial. *BMJ*. 2003; 326: 469.
52. Grant WB, Cross HS, Garland CF, Gorham ED, Moan J, Peterlik M, et al. Porojnicu AC, Reichrath J, Zittermann A. Estimated benefit of increased vitamin D status in reducing the economic burden of disease in western Europe. *Prog Biophys Mol Biol*. 2009; 99: 104-113.
 53. Leiva A M, Troncoso-Pantoja C, Martínez-Sanguinetti M A, Petermann-Rocha F, Poblete-Valderrama F, Cigarroa-Cuevas I, et al. Factors associated with falls in older adults in Chile. Analysis of the National Health Survey 2009-2010. *Rev Med Chile*. 2019; 147: 877-886.
 54. Kovalskys I, Fisberg M, Gómez G, Pareja R, Yépez García M., Cortés Sanabria L, et al. Energy intake and food sources of eight Latin American countries: Results from the Latin American Study of Nutrition and Health (ELANS). *Public Health Nutr*. 2018; 21: 2535-2547.
 55. Riumalló J, Pizarro T, Rodríguez-Osiac L, Benavides X: Food Supplementation and Food Fortification Programs with micronutrients in Chile. *Cuad Méd Soc*. 2004; 43: 53-60.
 56. Ceroni P, Alvear S, Pino G. Determinants of non-participation in the complementary food program for elderly people in Chile, results from the CASEN 2015 survey. *Rev Chil Nutr*. 2019; 46: 47-53.
 57. Rivas M, Rojas E, Calaf GM, Barberán M, Liberman C, De Paula Correa M. Association between non-melanoma and melanoma skin cancer rates, vitamin D and latitude. *Oncol Lett*. 2017; 13: 3787-3792.