



Universidad de Valladolid.

Facultad de Medicina.

TRABAJO FIN DE MÁSTER EN NUTRICIÓN GERIÁTRICA

Efectos de la suplementación con vitamina D y calcio sobre el metabolismo óseo. Influencia genética

Autora: Paula Fernández García

Tutores: Prof. José Luis Pérez Castrillón y Dr. Ricardo Usategui Martín

Convocatoria: Junio 2022

Índice

1. Resumen	3
2. Abreviaturas	4
3. Introducción	5
3.1 Metabolismo mineral óseo	5
Remodelado óseo	5
3.2 Homeostasis del calcio, fósforo y magnesio	9
Metabolismo del calcio	9
Metabolismo fósforo	11
Metabolismo de Magnesio	11
3.3 Metabolismo de la vitamina D	12
Acciones de la vitamina D	15
Receptor vitamina D	18
3.4 Osteoporosis y fracturas osteoporóticas	19
3.5 Farmacogenética	20
4. Hipótesis	20
5. Objetivos	20
6. Material y métodos	20
7. Resultados	21
8. Discusión	26
9. Conclusiones	29
10. Bibliografía	30

Figuras

Figura 1: Remodelado óseo	6
Figura 2: Formación osteoblasto	6
Figura 3 (A): Sistema OPG/RANKL/RANK.....	4
Figura 3 (B): Factores anabólicos contra la resorción	8
Figura 4:Requerimientos de calcio en el adulto	9
Figura 5: Síntesis de vitamina D	13
Figura 6: Hidroxilaciones de la vitamina D.....	14
Figura 7: Circuito de control hormonal del metabolismo de la vitamina D.....	15
Figura 8: Principales tejidos diana y acciones de la vitamina D	18
Figura 9: Receptor vitamina D.....	19
Figura 10: Metabolismo vitamina D y complejos CYP	21
Figura 11: Organización genómica del VDR	22

Tablas

Tabla 1: Polimorfismos del VDR. Edición propia	22
--	----

1. Resumen

La influencia genética es imparable y está en constante estudio. El estudio genético de la vitamina D y sus acciones, ya sean genómicas o no genómicas, ha sido proyecto de investigación durante muchos años. La cantidad de polimorfismos genéticos que presenta el receptor de la vitamina D (*VDR*) ha generado múltiples intrigas científicas a lo largo de los años. Han sido varios los trabajos realizados por una gran diversidad de profesionales que han investigado el metabolismo de la vitamina D, de los diferentes polimorfismos de su receptor, del calcio y del funcionamiento y homeostasis ósea, intentando llegar a la conclusión de si la genética puede influir en la prevalencia de la osteoporosis en la población más adulta. Se han encontrado múltiples metaanálisis que comparan las variedades polimórficas de distintas poblaciones étnicas, concluyendo que existen diferencias en la población de los países estudiados y que no todos los polimorfismos genéticos influyen de la misma manera en cada población. Esta revisión bibliográfica intenta destacar aquellos polimorfismos del *VDR* estudiados hasta la actualidad, cual es la prevalencia de la osteoporosis guiándonos de los diferentes polimorfismos estudiados y si realmente la suplementación de la vitamina D y del calcio puede ser o no, un beneficio para prevenir la osteoporosis y las fracturas osteoporóticas asociadas con la fragilidad ósea propia de esta enfermedad.

Abstract

Genetic influence is unstoppable and is under constant study. The genetic study of vitamin D and its actions, whether genomic or non-genomic, has been a research project for many years. The number of genetic polymorphisms that the vitamin D receptor (*VDR*) presents has generated a lot of scientific intrigues over the years. There have been several works carried out by a wide variety of professionals who have investigated the metabolism of vitamin D, of the different polymorphisms of its receptor, of calcium and bone function and homeostasis, trying to reach the conclusion of whether genetics can influence in the prevalence of osteoporosis in the older population. A lot of meta-analyses which compare the different polymorphic variants in different ethnic populations have been found, concluding that there are differences in the population of different countries and that not all genetic polymorphisms influence each population in the same way. This bibliographic review attempts to highlight those *VDR* polymorphisms studied to date, what is the prevalence of osteoporosis, guiding us from the different polymorphisms studied, and whether or not vitamin D and calcium supplementation can be a benefit to prevent osteoporosis and osteoporotic fractures associated with the bone fragility typical of this disease.

2. Abreviaturas

- 1,25-dihidroxitamina D
1,25(OH)₂D₃
- Densidad mineral ósea: DMO
- Dominio de unión al DNA terminal: DBD
- Factor estimulador de colonias de macrófagos: M-CSF
- Guanosin monofosfato cíclico: GMPc
- Hormona paratiroidea: PTH
- Ligando del receptor activador del factor nuclear κβ: RANKL
- Luz ultravioleta: UV
- Dominio de unión al ligando terminal: LBD
- Proteína fijadora de la vitamina D: DBP
- Trombospondina: TPO
- Unidades formadoras de colonias de granulocitos y macrófagos: CFUGM
- Factor de necrosis tumoral: TNF
- Factor inhibidor de leucemia: LIF
- Factor de crecimiento derivado de plaquetas: PDGF
- Polimorfismos de un solo nucleótido: SNP
- Osteoprotegerina: OPG
- Receptores sensores de calcio paratiroideo: CaSR
- Receptor Glucocorticoides: GR
- Factor de crecimiento fibroblástico-23: FGF-23
- Receptor activador para el factor nuclear K: RANK
- Ligando del receptor activador para el factor nuclear K: RANKL
- Receptor de glucocorticoides: GC
- Miembro 5 y 6 de la subfamilia V del canal catiónico potencial receptor transitorio. TRPV5 y TRPV6
- Receptor potencial transitorio de magnesio: TRPM6
- Unidad internacional: UI
- Ligando de osteoprotegerina: OPG-L
- Factor β transformador del crecimiento: TGF-β

3. Introducción

3.1 Metabolismo mineral óseo

El hueso es uno de los tejidos que constantemente se está remodelando. Está compuesto por un depósito amplio de iones como el calcio, magnesio, fósforo y sodio que regulan las funciones de homeostasis. El hueso consta de una matriz extracelular mineralizada y de células especializadas, como son los osteoblastos, osteocitos y los osteoclastos. ⁽¹⁾ La matriz extracelular está compuesta por: sales minerales, matriz orgánica, agua y un mínimo porcentaje de lípidos.

La matriz orgánica está formada por el osteoide, el cual, está compuesto por fibras de colágeno tipo I en un 95%, y proteínas no colágenas sintetizadas por los osteoblastos, como la albumina, la osteonectina y la fosfatasa alcalina, quienes desempeñan una función muy importante en la mineralización ósea. ⁽²⁾ Por otro lado, la fase inorgánica está formada por fosfato cálcico que se deposita en cristales de hidroxapatita dando la función de rigidez, dureza y resistencia en la compresión. Los condrocitos y los osteoblastos favorecen la síntesis de vesículas extracelulares implicadas en la homeostasis fosfocálcico. ⁽³⁾

Remodelado óseo

El hueso está en continua renovación para intentar evitar acúmulo de lesiones y presentar una buena función de homeostasis mineral. El proceso de renovación antes mencionado consiste en un conjunto de células encargadas de destruir pequeñas porciones de hueso que más tarde serán sustituidas por hueso nuevo.

El proceso de remodelado se inicia con la disminución de las células de revestimiento celular y el reclutamiento de los precursores de osteoclastos, los cuales, como se muestra en la figura 1⁽¹⁾, se fusionarán y formarán un osteoclasto activo que se adhiere al hueso para más tarde eliminarlo por la acidificación y digestión proteolítica. De forma paulatina los osteoclastos abandonarán el sitio de resorción dejando paso a la llegada de los osteoblastos para cubrir la zona excavada y comenzar el proceso de formación de hueso nuevo por medio de la secreción de osteoide y posteriormente se mineralizará. Al final de dicha mineralización los osteoblastos se aplanan y forman una capa de células de revestimiento sobre el hueso nuevo.^(1,4)

El proceso de activación, que es la fase destructiva, se desarrolla en 2-3 semanas, mientras que la fase de formación de hueso dura en torno a 4-5 meses. Entre medias, se encuentra la fase de reversión que dura unas 2 semanas. En ella, algunas células de

linaje osteoblástico limpian la superficie ósea producto de la resorción, preparándola para la fase formativa.⁽⁵⁾

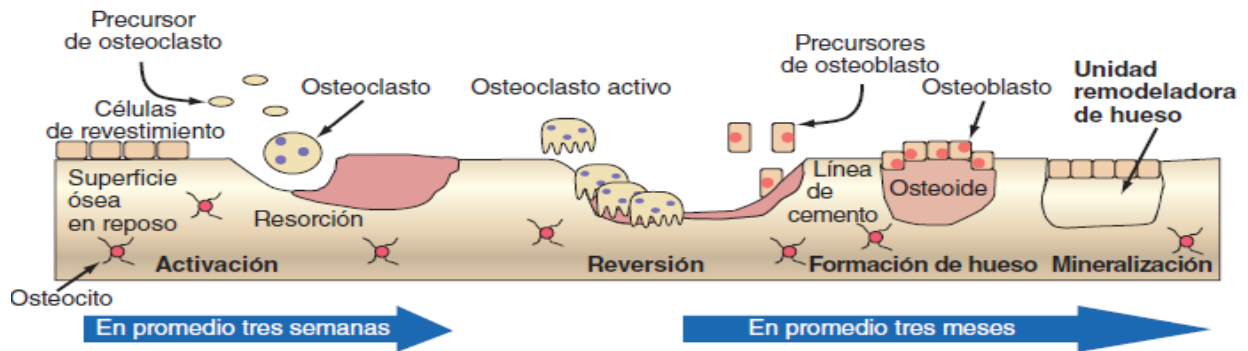


Figura 1: Remodelado óseo (1)

Los osteoblastos derivan de las células mesenquimatosas y su función es sintetizar y secretar la matriz ósea que posteriormente será mineralizada. Más adelante, algunos de estos osteoblastos se transformarán en osteocitos, los cuales, seguirán manteniéndose de la misma irrigación que el osteoblasto. El proceso de diferenciación osteoblástica es complejo, dividiéndose en diferentes fases: fase proliferativa, depósito de la matriz extracelular, maduración de la matriz y, por último, la mineralización. Para llevar a cabo la diferenciación osteoblástica es necesaria la presencia de los factores de transcripción $Runx_2$ (factor 2 de transcripción vinculado con desmedro) regulado por la interacción de diferentes procesos como se interpreta en la figura 2, el osterix, el AP1 (factor de transcripción heterodimérico compuesto de proteínas de las familias Fos y Jun), entre otros.^(1,5)

$Runx_2$ regula tanto la diferenciación osteoblástica como la expresión de genes específicos del osteoblasto (osteopontina, la sialoproteína ósea, el colágeno de tipo 1, la osteocalcina, la fosfatasa alcalina y el ligando del receptor activador NF κ B) como se muestra en la figura 2.⁽⁶⁾ Entre un 60 a un 80% de los osteoblastos entran en apoptosis, y el porcentaje restante se convierten en osteocitos que pasan a formar parte de la matriz ósea mineralizada o se transforman en una célula de revestimiento.

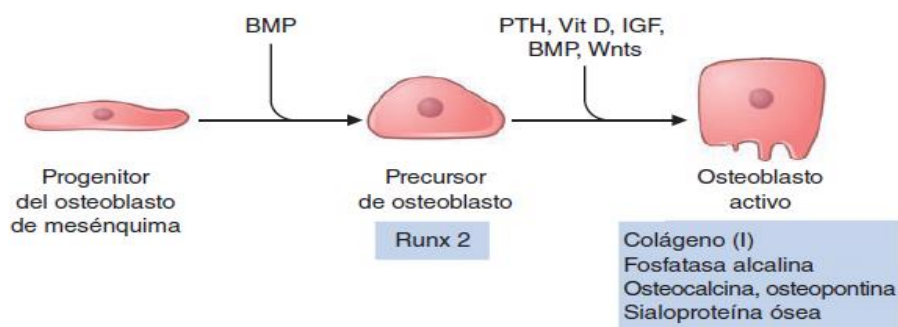


Figura 2: Formación osteoblasto (1)

La resorción ósea se lleva a cabo por la acción de los osteoclastos activados por factores que sintetizan los osteoblastos. Los osteoclastos son las únicas células capaces de reabsorber el hueso. Las células progenitoras del osteoclasto se fusionarán unas con otras por la acción del factor estimulador de colonias de macrófagos (M-CSF).

Posteriormente, en la superficie de los osteoblastos, los fibroblastos del estroma, los linfocitos T activados y células del estroma de la médula ósea se expresa el ligando del receptor activador del factor nuclear $\kappa\beta$ (RANKL), el cual, se unirá al receptor RANK presente en los progenitores del osteoclasto estimulando el crecimiento y su diferenciación, lo que se denomina osteoclastogénesis ⁽⁷⁾.

La unión del osteoblasto y el osteoclasto es fundamental para el mantenimiento de la resistencia ósea, sino es así, habría una pérdida de la masa producida por una actividad exagerada del osteoclasto que no es compensada por los osteoblastos.⁽⁸⁾

La osteoprotegerina (OPG) es expresada por los osteoblastos y osteocitos por medio de factores que bloquean el catabolismo óseo y promueven efectos anabólicos, siendo su función la inhibición del crecimiento y la diferenciación de los osteoclastos, pues es capaz de unirse a RANKL. Dicho mecanismo es imprescindible para mantener un buen equilibrio en la resorción y formación ósea, ya que su unión con el RANKL neutraliza su función provocando un bloqueo en la osteoclastogénesis y una menor supervivencia de los osteoclastos preexistentes como se muestra en la figura 3B.

Existen más factores que ayudan a modular la diferenciación y fusión de los osteoclastos para convertirse en osteoclastos activos, como son, factores de crecimiento y citocinas (IL-1, IL-6, IL-11, TNF, e interferón gamma). Dichos factores no actúan directamente en las células, sino que lo hacen a través de la señalización de M-CSF y el ligando RANK por parte de los osteoblastos.

Además, como se describe en la figura 3A ^(1,9), existen hormonas como la hormona paratiroidea (PTH), la 1,25-dihidroxitamina D (1,25(OH)₂D₃), la prostaglandina E₂ (PGE₂) o la interleucina 1 (IL-1) que ayudan a garantizar la homeostasis mineral por medio de la activación de receptores expresados por los osteoblastos, aumentando la actividad de los osteoclastos. La PTH activa la expresión del RANKL e inhibe la OPG, algunas interleucinas como IL-1, IL-6, IL-11 y la PGE₂ activan la expresión de RANKL, mientras que otras, proinflamatorias como el TGF- β , activan la OPG.⁽⁹⁾

En cambio, los estrógenos realizan la acción contraria como se muestra en la figura 3B, inhiben el reclutamiento de los osteoclastos, aumentan el número de osteoblastos y la producción de colágeno. Por lo que, el déficit de estrógenos está relacionado con la

apoptosis de los osteocitos. La calcitonina inhibe directamente todo el proceso de resorción uniéndose de forma directa a su receptor en la superficie de los osteoclastos e inhibiendo su función.⁽¹⁾

Los osteocitos forman el 90-95% del tejido óseo, y son los osteoblastos que han finalizado su diferenciación. Son los mecano-sensores del hueso, quienes envían señales a través de los canaliculos regulando la resorción y la formación ósea, interviniendo en el metabolismo del fosfato y en la mineralización de la matriz.^(10,11)

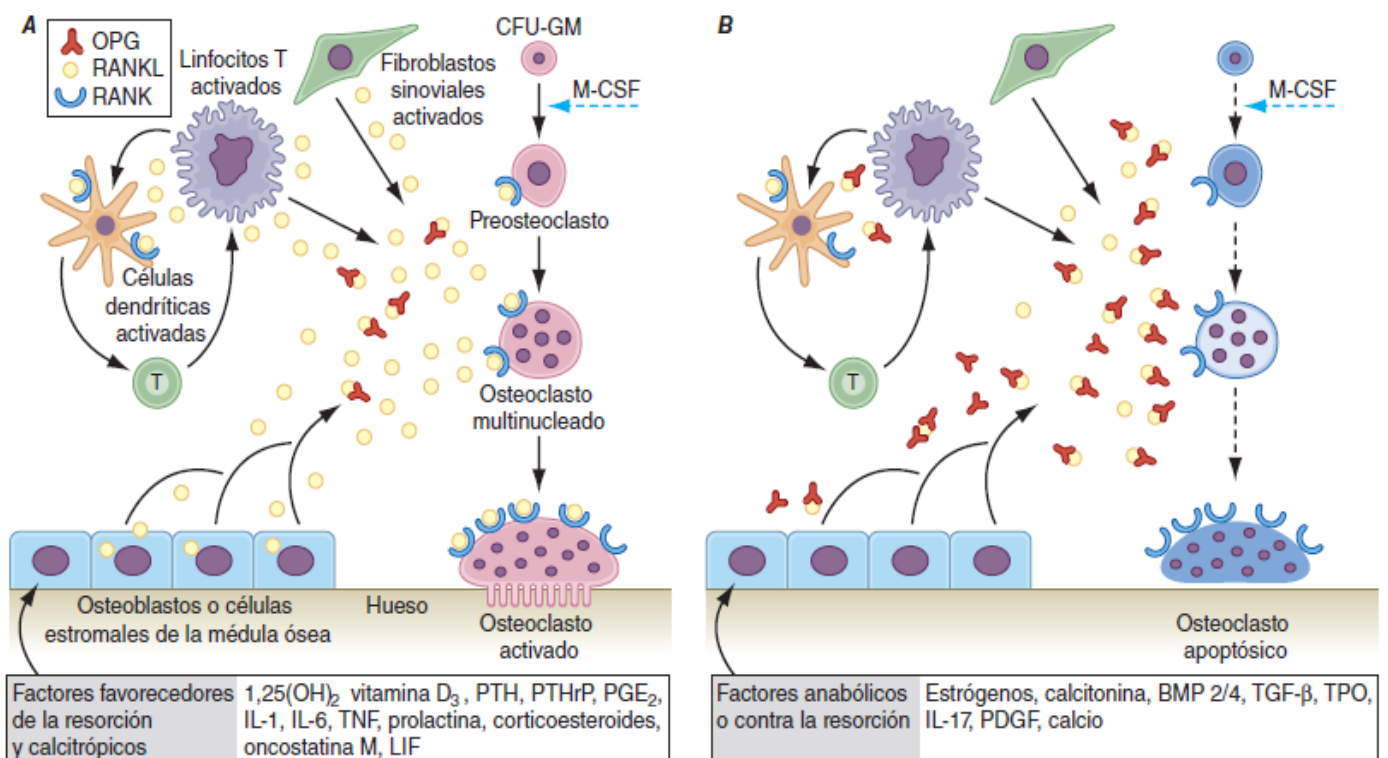


Figura 3 (A): sistema OPG/RANKL/RANK (1) (B): Factores anabólicos contra la resorción(1)

CFUGM, unidades formadoras de colonias de granulocitos y macrófagos; M CSF, factor estimulante de colonias de macrófagos; RANKL, receptor activador de factor nuclear NFκB; TNF, factor de necrosis tumoral; LIF, factor inhibidor de leucemia; TPO, trombospondina; PDGF, factor de crecimiento derivado de plaquetas; OPG-L, ligando de osteoprotegerina; TGF-β, factor β transformador del crecimiento

3.2 Homeostasis del calcio, fósforo y magnesio

Para obtener un equilibrio homeostático es importante la implicación de diferentes tejidos y sistemas como son el intestinal, óseo y el renal.

Metabolismo del calcio

El calcio es un ion que da estabilidad mecánica y forma el depósito necesario para mantener una buena concentración del calcio extracelular. Dicho depósito es máximo en torno a los 30 años de edad y poco a poco va descendiendo lentamente a partir de entonces. El calcio se distribuye por todo el organismo siendo la cantidad de 250-500 mg de calcio la que se encuentra en constante movimiento entre el interior y el exterior del hueso. Entre el 0.5-1% del calcio esquelético es intercambiado libremente con el que se encuentra en el líquido extracelular. El calcio del líquido extracelular está ionizado y su concentración debe estar en el rango de la normalidad para no alterar la actividad neuromuscular, la secreción y la transducción de señales.⁽¹⁾

Por otro lado, la concentración del calcio citosólico es mucho menor que el calcio extracelular, aproximadamente 100.000 veces más bajo, teniendo una función estrictamente de señalización.⁽¹⁾ En la figura 4 ⁽¹²⁾ se representa un resumen de los requerimientos del calcio en el adulto.

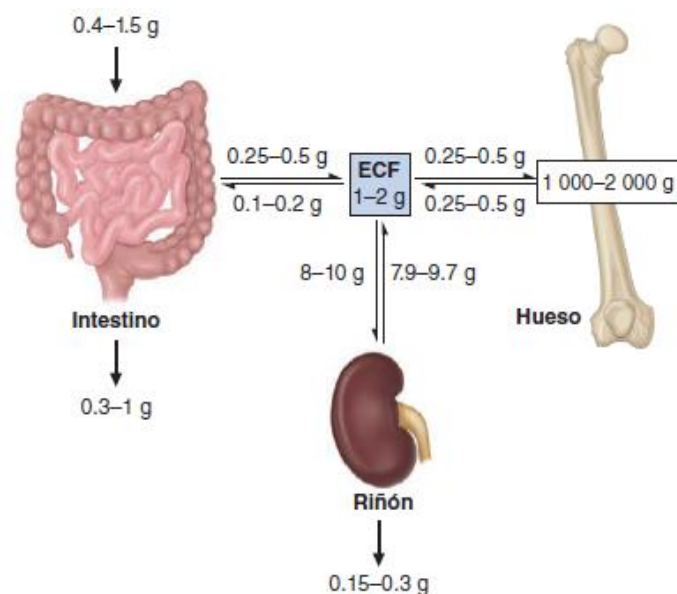


Figura 4: Requerimientos de calcio en el adulto (1)

En el plasma, el 50% del calcio se encuentra libre mientras que el otro 50% está unido a proteínas de carga negativa como son la albúmina y las inmunoglobulinas o formando complejos débiles con fosfato, citrato, sulfato y otros aniones. Por lo tanto, cualquier

alteración en la concentración plasmática de proteínas, aun cuando el calcio ionizado permanezca normal afectará directamente a la concentración de calcio en plasma.⁽¹³⁾

El desplazamiento del calcio por el organismo es a través del epitelio del intestino y del renal, quienes controlan las concentraciones extracelulares de este ion. El control se realiza mediante la acción de la PTH y la vitamina D. El calcio activa los receptores sensores de calcio paratiroideo (CaSR) inhibiendo de forma directa la síntesis de PTH a nivel de la paratiroides. A nivel renal los CaSR reducen la reabsorción de calcio y magnesio en la rama ascendente del asa de Henle, por otro lado, a nivel óseo, produce un efecto sobre la formación y resorción del hueso.⁽¹⁴⁾

El calcio ionizado, por medio de los efectos en la producción de $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$, afectará de forma indirecta a la secreción de la PTH. Este metabolito de la vitamina D inhibe la producción de PTH por medio de un mecanismo de retroalimentación negativa.⁽¹⁵⁾

La absorción intestinal de calcio ingerido implica mecanismos activos y pasivos. La absorción pasiva de calcio, no se puede saturar y es cercana al 5% de la ingesta diaria de calcio, mientras que la absorción activa comprende la entrada apical de calcio a través de conductos iónicos específicos como son el miembro 5 y 6 de la subfamilia V del canal catiónico potencial receptor transitorio (TRPV5 y TRPV6) cuya expresión es regulada por la $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$. El transporte activo del calcio se produce en la parte proximal del intestino delgado con ayuda del ácido gástrico.⁽¹⁾

Al final se excreta por los riñones siendo regulado por la concentración de calcio iónico en sangre. El calcio que se filtra por los glomérulos es alrededor de 8-10 g/ día y sólo un total de 2-3% del calcio aparece en la orina. El 65% del calcio filtrado es reabsorbido en los túbulos proximales de forma pasiva, el 20% es reabsorbido por el asa gruesa ascendente del asa de Henle por otro mecanismo pasivo, siendo regulado por el calcio iónico y, por último, el 10% del calcio filtrado se reabsorbe en el túbulo contorneado distal por medio de un mecanismo transcelular. El calcio atraviesa la membrana celular a través de un conducto específico de calcio (TRPV5) y una vez en su interior el calcio se une a la proteína fijadora de calcio (calbindina-CD28k) amortiguando la concentración de calcio en el citosol.⁽¹⁶⁾

Por lo tanto, en el momento en que los mecanismos de homeostasis fallan y el consumo de calcio no pueda reponer las pérdidas de éste a través del intestino, riñón, sudor u otras secreciones, aumentan las concentraciones de PTH y $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$. De esta manera se activa la resorción osteoclástica para obtener el calcio que se necesita a partir del hueso, lo que paulatinamente provoca una pérdida progresiva de la masa ósea

y un balance de calcio negativo. Además, dicha elevación de la PTH y $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ también aumenta la reabsorción del calcio en el intestino.⁽¹⁾

Metabolismo fósforo

Aproximadamente el organismo contiene unos 700 g de fósforo, el 85% de fósforo se encuentra en el tejido óseo como cristales de hidroxapatita, mientras que el 15% restante se encuentra en el líquido extracelular y en tejidos blandos formando parte de las membranas como fosfolípidos o fosfoproteínas.⁽¹²⁾

En el plasma se puede observar de tres formas distintas: el 10% unido a proteínas, un 35% formando parte de complejos y el resto ionizado. Mediante la dieta se puede aportar entre 800-2000 mg de fósforo, de los cuales el 65% se absorberá en el intestino delgado por medio de un transporte activo estimulado por la $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$. A nivel renal, se filtra por el glomérulo y se reabsorbe en el túbulo proximal un 80% del fósforo filtrado. Esta reabsorción del fósforo es saturable en el túbulo proximal, por lo que, si la concentración sérica de fósforo está por debajo del umbral de saturación, el fósforo será reabsorbido en su mayoría. En cambio, si el fósforo sérico es muy elevado, la capacidad de reabsorción tubular llegará hasta un tope y lo demás, será excretado por la orina.⁽¹⁷⁾

Metabolismo de Magnesio

Con la dieta ingerimos alrededor de 360 mg de magnesio, siendo el requerimiento elemental de 0,15-0,20 mmol/kg. Sólo el 50% del magnesio es absorbido en la dieta por el tracto gastrointestinal, habitualmente en mayor cuantía por el yeyuno proximal y el íleo. Por otro lado, el intestino no solo absorbe, sino que también secreta en torno a 40 mg/día de magnesio, siendo sólo 20 mg reabsorbidos en colon y en recto. La absorción en el intestino tiene dos mecanismos, uno pasivo y no saturable, y otro activo y saturable, que necesita de la existencia del canal de magnesio donde se encuentra el receptor potencial transitorio de magnesio (TRPM6).^(18,19)

El glomérulo filtra el 80% del magnesio en el plasma, de ese porcentaje el 95% se reabsorbe por la nefrona. En el asa gruesa de Henle se reabsorbe un total del 60 a 70%, en el túbulo proximal un 15-25%, mientras que por el túbulo distal solo se absorbe un 5-10% del magnesio que se filtra. En el asa gruesa de Henle, el magnesio se reabsorbe con ayuda del calcio de forma pasiva, todo ello está inducido por el gradiente eléctrico provocado por la reabsorción de sodio a través del cotransportador Na/K/2Cl. Al igual que sucedía en la absorción en el intestino, para reabsorberse en el túbulo distal mediante un mecanismo activo, es necesario los canales TRPM6.

Su regulación es dependiente de las concentraciones del ion en el plasma. Una hipermagnesemia provocará una inhibición en la reabsorción de Magnesio en el asa gruesa de Henle, mientras que una concentración aumentada la estimula. Por otro lado, el magnesio y el calcio inhiben la reabsorción de magnesio a través de la activación del CaSR en las células del asa gruesa de Henle y del túbulo distal. Dicho receptor al activarse, estimula la formación de diferentes sustancias que inhiben de manera reversible los canales de potasio en el asa de Henle, reduciendo el transporte de sodio y la reabsorción pasiva de magnesio y de calcio⁽²⁰⁾

3.3 Metabolismo de la vitamina D

La vitamina D o calciferol, es una vitamina liposoluble con una base estructural esteroidea derivada del colesterol que posee la estructura básica del anillo ciclopentanoperhidrofenantreno, por lo que se puede definir como una prohormona, lo que puede explicar su implicación en una gran diversidad de patologías asociadas a su deficiencia.⁽²¹⁾ La vitamina D como tal no realiza ninguna función, se debe convertir primero mediante una serie de reacciones sucesivas en el producto final activo, el 1,25-dihidroxicolecalciferol o 1,25(OH)₂D₃ ⁽²²⁾

El inicio del metabolismo de la vitamina D se inicia con los precursores esteroides, en los animales es el 7-dehidrocolesterol, mientras que en las plantas y hongos es el ergosterol. El 7-dehidrocolesterol pasa a ser vitamina D₃, mientras que el ergosterol pasa a ser vitamina D₂. Ambas formas moleculares son formas inactivas hasta que no se transforman en sus formas hidroxiladas. La vitamina D₂ o ergocalciferol, se sintetiza en las plantas a partir del ergosterol por incidencia de la radiación de la luz ultravioleta (UV) y es obtenida por medio de la alimentación.⁽¹⁾

La vitamina D₃ o colecalciferol, se obtiene en un 90% mediante la radiación del 7-dehidrocolesterol, sustancia que se encuentra en condiciones normales en la piel, por los rayos UV de la luz solar sobre las células de la epidermis y de la dermis, generando una conversión fotolítica a previtamina D₃. Posteriormente, se producirá una isomerización térmica no enzimática a vitamina D₃, proceso que se describe en las figuras 5 y 6. Por otro lado, una mínima cantidad de la vitamina D₃ es obtenida por medio de la alimentación (10%), siendo absorbida por el intestino delgado proximal e incorporada a los quilomicrones y transportada por el tejido linfático para ser almacenada en varios tejidos: adiposo, hígado y músculo. ^(22,23)

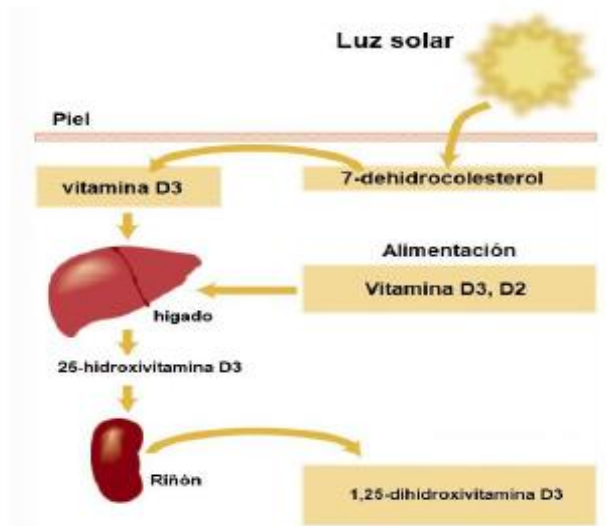


Figura 5: Síntesis de vitamina D (9)

Para conseguir el producto final activo de la vitamina D₃, dicha vitamina necesita sufrir varias reacciones de hidroxilación. El colecálciferol es transportado por la circulación sanguínea mediante su unión a la proteína fijadora de la vitamina D (DBP) o transcálciferina hasta el hígado.

El primer paso para la activación del colecálciferol es la conversión en 25-hidroxicolecalciferol o calcifediol en el hígado por medio de la 25-hidroxilasa hepática. Además, esta hidroxilación puede estar catalizada por ciertas enzimas hepáticas con función de citocromo P450, incluyendo el *CYP2R1*, *CYP2D11*, *CYP2D25*, *CYP27A1*, *CYP3A4* y *CYP2J3*, que actúan como la 25-hidroxilasa. Dicho proceso, que se describe en la figura 7, está mediado por el efecto inhibitorio de la 25-hidroxicolecalciferol que ejerce una retroalimentación negativa regulando la conversión. Por lo tanto, se controla la cantidad de vitamina D en el plasma independientemente de la cantidad de colecálciferol que se forme en la piel permaneciendo una cantidad de 25-hidroxicolecalciferol casi normal junto con un almacenamiento en el hígado de la vitamina D para una utilización posterior, proceso que se describe en la figura 8.⁽²⁴⁾

El 25-hidroxicolecalciferol también se denomina calcidiol o calcifediol, es el metabolito intermedio de la vitamina D que se encuentra libre en el plasma indicando cual es el estado de déficit o exceso de la vitamina D obtenida por la dieta o producida por la piel. El 25-hidroxicolecalciferol viaja hasta los riñones por medio de las DBP donde se producirá la segunda reacción de hidroxilación mediante la 1 α -hidroxilasa formando la 1,25(OH)₂D₃ en los túbulos proximales. Esta última sustancia, la 1,25(OH)₂D₃ o calcitriol,

es la forma hormonalmente más activa de todas, siendo el calcitriol quien se unirá a los diferentes *VDR* que se encuentran en los diferentes tejidos del cuerpo. ^(1,25)

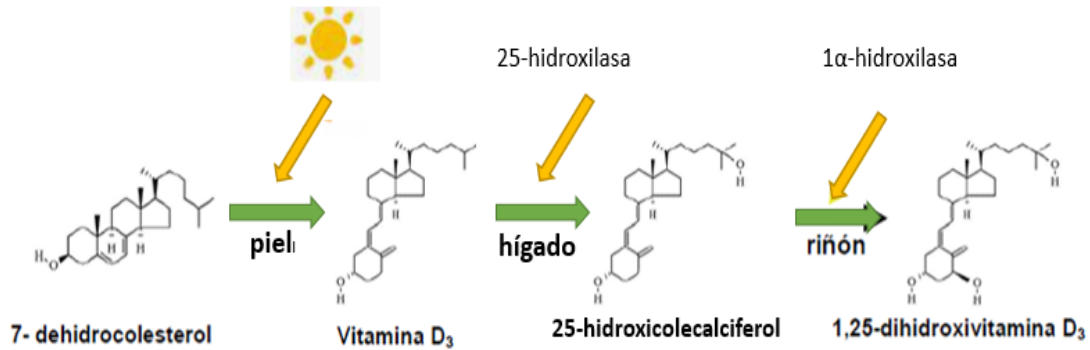


Figura 6: Hidroxilaciones de la vitamina D

La enzima 1α-hidroxilasa no solo se encuentra en los túbulos renales, sino que también se expresa en lugares como la placenta, monocitos, macrófagos, próstata, mama, colon, corazón, pulmón, cerebro, queratinocitos, células β pancreáticas y células paratiroides.

En el riñón, además, también se puede producir la 24,25-dihroxicolecalciferol, el cual es un metabolito más inactivo que la 1,25(OH)₂D₃. Existe una enzima, la 24-hidroxilasa, que tiene varias funciones. Puede hidroxilar tanto a 25-hidroxicolecalciferol como a la 1,25(OH)₂D₃. Dicha enzima acelera el catabolismo de la 1,25(OH)₂D₃ en los tejidos hacia 1,24,25-trihidroxicolecalciferol y luego a ácido calcitrico, siendo esta, una forma inactiva que se excreta por la orina. Por otro lado, también la 24-hidroxilasa puede hidroxilar la 25-hidroxicolecalciferol para formar la 24,25-dihidroxicolecalciferol disminuyendo así la cantidad de 25-hidroxicolecalciferol. ⁽²⁵⁾

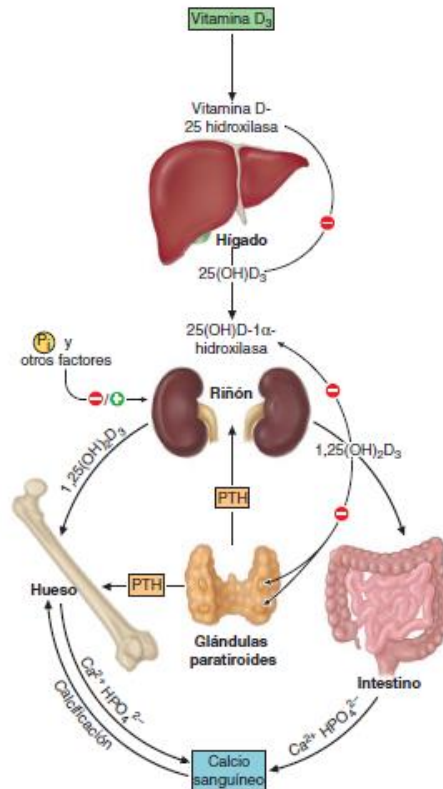


Figura 7: circuito de control hormonal del metabolismo de la vitamina D (1)

Acciones de la vitamina D

El paso de colecalciferol o vitamina D₃ al 25-hidroxicolecalciferol está regulado por el mismo 25-hidroxicolecalciferol como ya se indicó previamente, mediante una retroalimentación negativa sobre la 25-hidroxilasa hepática.⁽¹⁾

El estado de hipocalcemia es detectado por los CaSR de las células paratiroides, por lo que se desencadenará la formación de más PTH, como se explica en la figura 7. La PTH aumenta la formación de 1 α -hidroxilasa en las células tubulares proximales del riñón, que a su vez provocará un aumento de la síntesis de 25-hidroxicolecalciferol y por consiguiente la producción de 1,25(OH)₂D₃. Éste ejerce una retroalimentación negativa sobre la síntesis de PTH, por lo que un aumento de la 1,25(OH)₂D₃ inhibirá su síntesis y regulará negativamente a la 1 α -hidroxilasa aumentando la concentración de colecalciferol.⁽²⁶⁾

Por otro lado, la regulación de la formación de 1,25(OH)₂D₃ está muy ligada a la concentración de calcio iónico. Si los valores del calcio iónico son inferiores a 9-10 mg/100 ml, la PTH promoverá la conversión de 25-hidroxicolecalciferol en 1,25(OH)₂D₃ en los riñones. En cambio, si presentan una concentración de calcio superior a ese nivel, el ritmo de secreción de la PTH se suprime y el 25-hidroxicolecalciferol se transformará

en el 24,25-dihidroxicolecalciferol que apenas tiene efecto vitamina D. Por lo que, se puede concluir que la concentración plasmática de $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ está en relación inversa con la concentración plasmática de calcio. ⁽²²⁾

Por lo tanto, cuando existen concentraciones muy elevadas de calcio iónico la formación de $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ disminuye, y en consecuencia se reducirá la absorción de calcio desde el intestino, los huesos y los túbulos renales estabilizando las concentraciones plasmáticas de calcio. Todo ello es debido a que la $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ activa a la 24-hidroxilasa, enzima que estaba inhibida por las bajas concentraciones de calcio y por la PTH. Dicha enzima regulará mediante una regulación negativa las concentraciones de la $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ para evitar una hipercalcemia. ⁽²⁵⁾

Además de la PTH, existen otras hormonas con acción endocrina que regulan la 1α -hidroxilasa como son los estrógenos, la calcitonina, la prolactina, la hormona de crecimiento, y la insulina. Dicho efecto activa la formación de $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$, quien se unirá a los *VDR* provocando dos efectos:

- Estimular la absorción intestinal de calcio y fósforo.
- Liberar calcio y fosfato de la matriz mineral ósea.

El factor de crecimiento fibroblástico 23 (FGF-23) es un factor fosfatúrico que promueve la excreción renal de fosfato por disminución de su reabsorción en el túbulo proximal. La $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ activa la expresión de FGF-23 que, a su vez, suprime la expresión de 1α -hidroxilasa y activa a la 24-hidroxilasa en el riñón, es decir, inhibe la síntesis y promueve el catabolismo de la $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$. Por lo tanto, el FGF-23 disminuye los niveles de Vitamina D_3 , que a su vez disminuye los niveles de FGF-23, produciendo un ciclo de retroalimentación negativa entre FGF-23 y la vitamina D_3 . ⁽¹⁾

La actividad de la $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ se debe a su unión a los *VDR* que están dispersos por múltiples sitios del organismo, por lo que son capaces de regular la expresión de gran cantidad de genes. La actividad biológica de la vitamina D no solo se centra en el metabolismo fosfocálcico, sino también en la intervención de la síntesis y liberación de hormonas, regulación del sistema inmune o regulación de la proliferación y diferenciación celular. ⁽²⁶⁾

La $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ funciona como una hormona esteroidea capaz de producir respuestas fisiológicas tanto genómicas como no genómicas en más de 37 tipos celulares con *VDRs*, lo cual explica su pleiotropismo. A mayores, se ha descrito que la vitamina D en su forma activa también realiza una función autocrina y paracrina en más de 10 tejidos extrarrenales por lo que junto con lo anterior, complementaria su gran importancia fisiológica para el buen funcionamiento del organismo. ⁽²⁴⁾

Las acciones de la vitamina D pueden clasificarse en genómicas y no genómicas al unirse el $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ con el *VDR*.

Acciones no genómicas de la $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$

Estas respuestas pueden estar mediadas por *VDR* de la superficie celular y no por los receptores nucleares. En diferentes estudios se han descrito que la $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ puede estimular el metabolismo de fosfatidilinositol, los niveles de calcio citosólico, los niveles de guanosín monofosfato cíclico (GMPc), la proteína quinasa C y la apertura de los canales de cloro, entre otros, debido al estímulo de los *VDR* de membrana.

Varias respuestas de la $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ pueden desencadenar efectos fisiológicos como la absorción intestinal rápida de calcio, la secreción de insulina por células β pancreáticas inducida por *VDR*, la apertura de canales de calcio y cloro dependientes de voltaje en los osteoclastos y la migración rápida de células endoteliales, entre otros muchos.⁽²⁷⁾

Acciones genómicas de la $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$

El receptor de la vitamina D forma parte de los receptores nucleares, los cuales son proteínas reguladoras de la expresión génica moduladas por ligando. La vitamina D_3 es una molécula pequeña e hidrofóbica que difunde de forma directa a través de la membrana plasmática de las células diana uniéndose a proteínas receptoras intracelulares que son proteínas reguladoras de genes que, al unirse a estos receptores intracelulares, activan la capacidad que tienen estas proteínas de controlar la transcripción de determinados genes. Así, estas proteínas actúan como receptores intracelulares de la señal.⁽²¹⁾

Por lo tanto, para la regulación del metabolismo mineral óseo es imprescindible la $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$, por la acción sobre las células epiteliales intestinales, renales, osteoblastos y osteoclastos. Dentro de los principales genes donde realiza actividad incluye transportadores de calcio y fósforo, bombas iónicas en intestino y riñón y el factor de diferenciación osteoclastogénica sintetizado por los osteoblastos, que estimula la actividad de los osteoclastos y la formación de nuevo tejido. Además, la $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ suprime la expresión renal del gen de la 1α -hidroxilasa, cuyo producto proteico es responsable de su síntesis, e induce la expresión de 24-hidroxilasa, cuyo producto es responsable de la degradación a ácido calcitroico.

La $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ regula múltiples genes implicados en funciones clave de las células del sistema inmune innato y adaptativo, la degradación de compuestos xenobióticos, la diferenciación de los queratinocitos de la piel, el desarrollo de los folículos pilosos, la

integridad de las barreras, la función de las células β , los adipocitos, el control del ciclo celular, los miocardiocitos, y las células del musculo liso vascular, entre otros como podemos observar en la figura ⁽²⁸⁾.

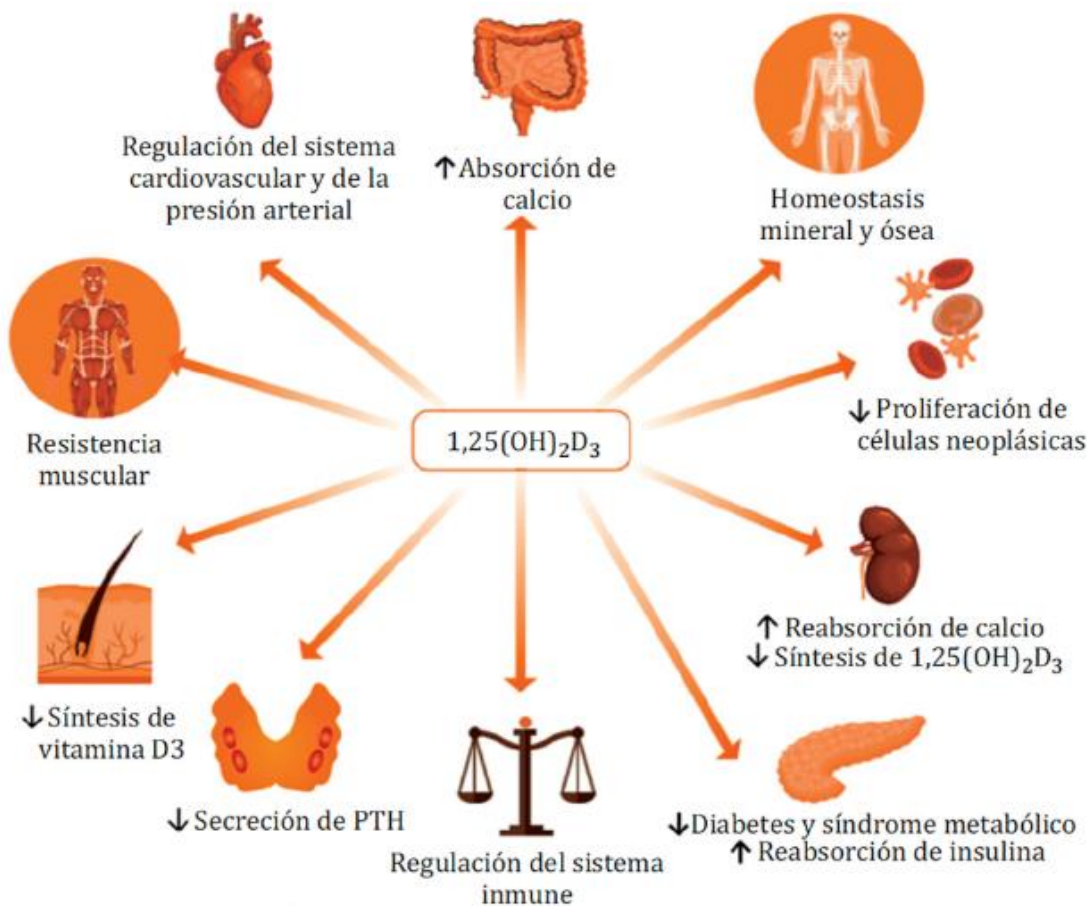


Figura 8: principales tejidos diana y acciones de la vitamina D⁽²⁸⁾

La heterogeneidad de los tejidos en los que actúa la $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ se relaciona también con un gran número de genes que son influenciados por su efecto. Se ha postulado que la $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ tiene participación en la regulación de aproximadamente el 3% de todos los genes conocidos hasta el momento. ⁽²⁹⁾

Receptor vitamina D

Este receptor pertenece a la familia de receptores de esteroides que incluyen al ácido retinoico, hormona tiroidea, hormonas sexuales y esteroides suprarrenales. El gen de *VDR* en humanos se localiza en el cromosoma 12 (12q12-14), compuesto por ocho exones codificantes. La proteína *VDR* humana contiene 427 aminoácidos y necesita obligatoriamente del receptor, RXR para la activación de los genes diana de la vitamina D. ⁽³⁰⁾

Existen dos dominios funcionales centrales del *VDR*, uno de ellos es el de unión al ADN (DBD) terminal NH₂ altamente conservado y el otro el de unión al ligando (LBD) terminal COOH más variable. En el dominio DBD existen dos dedos de zinc formados por un solo átomo de zinc en una posición tetraédrica con cuatro residuos de cisteína invariantes. En cambio, el LBD está compuesto por 12 hélices α (H1-H12). La unión de la 1,25(OH)₂D₃ con el LBD induce un cambio conformacional facilitando la interacción con RXR y algunos complejos correguladores necesarios para la transcripción de los genes diana. En la figura 9 se puede visualizar mediante criomicroscopía electrónica el complejo ADN *VDR*/RXR ligando (21) El *VDR* se regula de manera muy compleja, involucrando a la vitamina D, la genética y la epigenética. ⁽³¹⁾

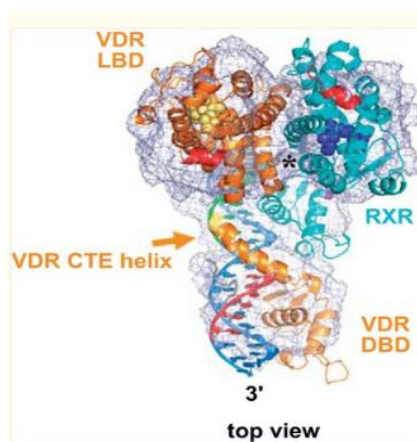


Figura 9: receptor vitamina D⁽²⁵⁾

3.4 Osteoporosis y fracturas osteoporóticas

La osteoporosis es una enfermedad basada en una baja densidad mineral ósea (DMO) y un deterioro del tejido óseo, que desencadena en una fragilidad ósea y un aumento del riesgo de sufrir fracturas. Esta enfermedad puede presentar graves complicaciones, sobre todo en población de edad avanzada, aumentando el riesgo de morbilidad y mortalidad tras una fractura de baja energía, al ser más susceptibles. ⁽²⁶⁾

Los factores etiológicos de la osteoporosis incluyen factores genéticos y factores ambientales. Los factores ambientales incluyen el tabaquismo, sedentarismo y el consumo de alcohol. Se ha estimado una probabilidad del 60-80% de que los rasgos asociados a la osteoporosis se hereden. ⁽³²⁾ Como se ha visto previamente la vitamina D, la PTH y la calcitonina regulan los genes que están implicados en el calcio-fósforo y el metabolismo óseo. Una vez formado el complejo vitamina D-*VDR* se activarán o silenciarán un gran número de genes que regularán la remodelación ósea, la homeostasis del calcio y la respuesta inmunitaria. Una mínima modificación en un gen puede alterar la estructura y la actividad funcional del receptor. ⁽³³⁾

La vitamina D y el calcio forman parte del tratamiento de la osteoporosis, recomendado por varias sociedades científicas como es la Sociedad Española de Reumatología en su último consenso sobre la osteoporosis publicado en el 2019 ⁽³⁴⁾. Las recomendaciones sobre el aporte de la vitamina D para los pacientes con osteoporosis, personas mayores de 65 años con riesgo de fractura, personas con déficit de vitamina D, personas con una

exposición solar limitada y personas con un aporte de calcio menor de 700-800 mg diarios, sería de un aporte de 800 mg al día. Por otro lado, las recomendaciones sobre la ingesta diaria de calcio son entre 1000-1200 mg con una procedencia en su mayor parte de la dieta habitual.⁽³⁴⁾

3.5 Farmacogenética

La farmacogenética es la ciencia que estudia las variaciones de la secuencia del ADN en respuesta a los fármacos. La genómica es de gran ayuda para conocer el riesgo individual de sufrir una determinada enfermedad como es la osteoporosis y personalizar el tratamiento para el paciente. Por lo tanto, conocer los diferentes polimorfismos que existen en el metabolismo de la vitamina D ayudaría a la investigación y búsqueda de diferentes opciones terapéuticas para paliar el déficit en la vía del metabolismo de la vitamina D y así, poder realizar una intervención efectiva y dirigida.

4. Hipótesis

Previamente se ha descrito que actualmente las recomendaciones en el tratamiento de la osteoporosis incluyen la suplementación con vitamina D y calcio. La eficacia de la suplementación con vitamina D y calcio en pacientes diagnosticados de osteoporosis podría estar condicionado a la presencia de diferentes variantes en el gen *VDR*.

5. Objetivos

En esta revisión se describen como las variantes genéticas del gen *VDR* pueden modular la eficacia de los tratamientos con vitamina D y Calcio en pacientes diagnosticados con osteoporosis.

6. Material y métodos

Se ha realizado una revisión bibliográfica utilizando diferentes bases de datos como Pubmed, Up to Date, Elsevier, Google Académico, Scielo, Cochrane. Se ha realizado una revisión basada en la búsqueda de artículos científicos, libros y ensayos clínicos utilizando las siguientes palabras clave: *Vitamina D, polimorfismos, Receptor vitamina D, calcio, osteoporosis, posmenopáusicas, suplemento, edad avanzada, fracturas, y fragilidad*. Se han seleccionado los artículos y estudios más relevantes junto con las referencias que se consideraron más importantes. La búsqueda finalizó en la fecha 07/01/2022 y se incluyeron trabajos tanto en inglés como en castellano.

7. Resultados

En el estudio de *Tomei S, et al*, los polimorfismos de un solo nucleótido (SNP) se seleccionaron de genes asociados con la vitamina D e incluyeron: citocromo P450 familia 2, R (*CYP2R1*), citocromo P450 familia 24 subfamilia A miembro 1 (*CYP24A1*), la 1-alfa-hidroxilasa (*CYP27B1*), la 7-deshidrocolesterol reductasa/NAD sintetasa 1 (*DHCR7/NADSYN1*), el receptor de vitamina D (*VDR*) y la proteína de unión a vitamina D GC (grupo -componente específico).⁽³⁵⁾

El *VDR* es un receptor que actúa como un factor de transcripción activado por ligando que actúa a través de elementos de respuesta a la vitamina D situados en la proximidad de los sitios de inicio de los genes diana para regular la expresión génica.⁽³⁶⁾ La proteína de unión a vitamina D GC es codificada presentando una función en el transporte y en el metabolismo de la vitamina D⁽³⁷⁾. En el metabolismo de la vitamina D se encuentran una serie de hidroxilasas, representadas en la figura 10⁽²⁸⁾, que contienen citocromo P450, de las cuales, la *CYP2R1* es la que hidroxila la vitamina D a 25-hidroxivitamina D en el hígado.⁽³⁸⁾ La 1 alfa hidroxilación de 25 hidroxivitamina D en el riñón se realiza a través del *CYP27B1* sintetizando el metabolito de la vitamina D totalmente activo.⁽³⁹⁾ Por otro lado, el gen del citocromo P450 familia 24 subfamilia A miembro 1 (*CYP24A1*) codifica una monoxigenasa mitocondrial que cataliza la 24-hidroxilación de la 1,25(OH)₂D₃⁽³⁹⁾

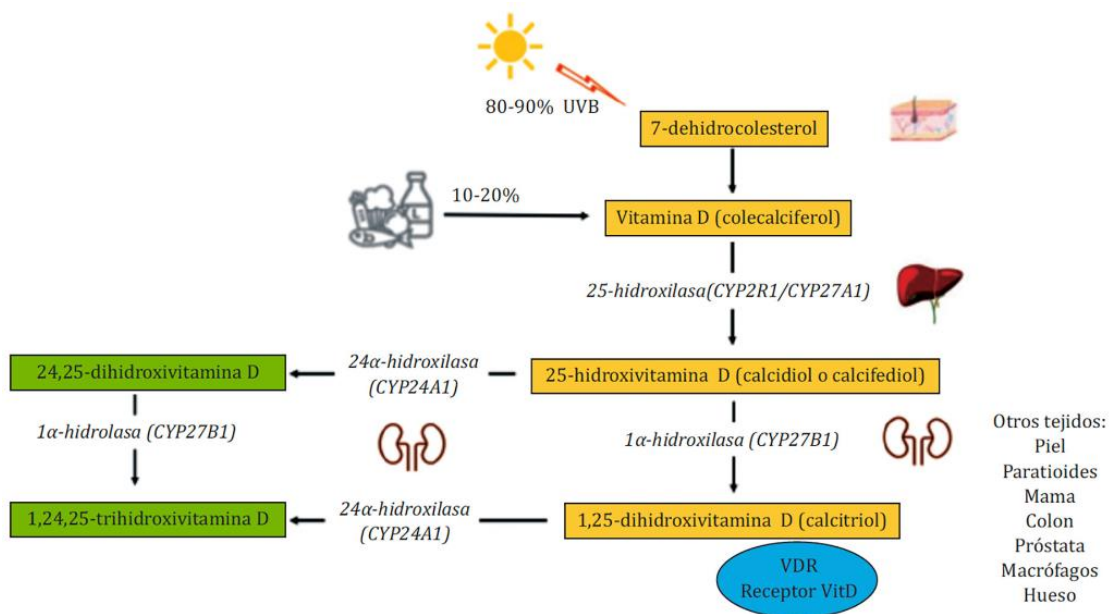


Figura 10: metabolismo vitamina D y complejos CYP(28)

Por lo tanto, se está sugiriendo que los SNP de los genes anteriormente descritos pueden influir en algún nivel o en la actividad de la vitamina D y su respuesta a la suplementación con dicha vitamina.

Los glucocorticoides regulan la expresión renal del *CYP24A1* que, como se ha dicho anteriormente, cataboliza la 25 hidroxivitamina D y el $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ a agentes inactivos solubles en agua, mediando la deficiencia de vitamina D. Además, las vías de señalización entre $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ /*VDR* y glucocorticoides/Receptor Glucocorticoides (GR) interfieren, por lo que niveles altos de vitamina D pueden mejorar la capacidad de respuesta de las células a los glucocorticoides. ⁽⁴⁰⁾

Tabla 1: Polimorfismos del VDR. Edición propia

SNP	Identificación	localización	alelos
<i>Apa</i> I	rs7975232	Intrón 8	A>a
<i>Taq</i> I	rs731236	Exón 9	T>t
<i>Bsm</i> I	rs1544410	Intrón 8	B>b
<i>Fok</i> I	rs2228570	Exón 2	F>f

Con respecto al receptor de la vitamina D, en la tabla 1 se resumen las variantes alélicas que son reconocidas por las endonucleasas de restricción rs7975232 o *Apa* I (alelo A/a CA), rs731236 o *Taq* I (alelo T/t TC), rs1544410 o *Bsm* I (alelo B/b GA) , rs2228570 o *Fok* I (alelo F/f CT) ⁽⁴¹⁻⁴³⁾ y además, en la figura 11 se describe la localización de los polimorfismos en el gen del *VDR*.

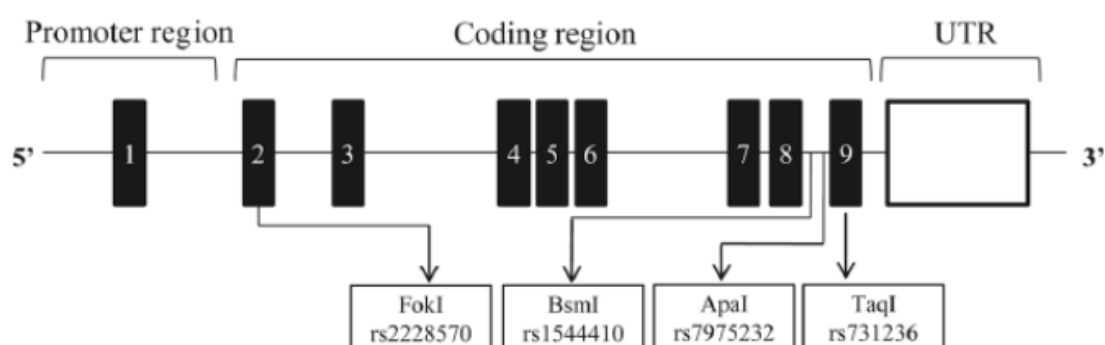


Figura 11: Organización genómica del VDR (43)

El *VDR* junto a la unión de la vitamina D desencadena una serie de señalizaciones que dan como resultado una mineralización y remodelación ósea normal. Durante muchos años se ha intentado estudiar las posibles asociaciones de los polimorfismos del *VDR* con la DMO en diferentes poblaciones étnicas y en parámetros como son: la pérdida de la masa ósea, las fracturas y el recambio óseo, mostrando diferencias, algunas no concluyentes, en los estudios realizados debido a las diferencias en el tamaño muestral, origen étnico y edad. ⁽⁴⁴⁾.

Se ha observado que la nutrición es imprescindible para un buen mantenimiento de la masa mineral ósea. La ingesta de calcio influye en la relación entre el genotipo de *VDR* y la DMO, por lo que las diferencias de la ingesta del calcio en la población implicarían un efecto distinto del calcio sobre los genotipos *VDR*.⁽⁴⁵⁾

Marozik P, et al, en 2021 realizan un estudio transversal de cohortes donde intentan investigar la relación que hay entre las variantes únicas del gen *VDR* y los haplotipos, el riesgo de osteoporosis y el nivel de la $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ en mujeres posmenopáusicas bielorrusas. Se seleccionaron los cinco loci polimórficos más frecuentes del gen *VDR*: *Apal*, *BsmI*, *TaqI*, *Cdx2* y *FokI*, concluyendo que los cuatro primeros podrían tenerse en cuenta para la evaluación de riesgo de pérdida de masa ósea y del desarrollo de recomendaciones personalizadas para la optimización de la suplementación con vitamina D. ⁽²⁶⁾

En un estudio transversal de 578 mujeres realizado por *Kiel D P, et al*, investigaron los efectos de los polimorfismos de los genes *BsmI*, *TaqI* y *Cdx-2* del *VDR* en las variaciones de la densidad de masa ósea de la columna lumbar y cadera en mujeres posmenopáusicas griegas y evaluaron la ingesta de calcio y los suplementos de calcio mediante dos recordatorios de 24 horas no consecutivos en dicha población. Al final, llegaron a la conclusión de que hay una asociación del gen *VDR* con la DMO solo en sujetos con baja ingesta de calcio (<680 mg/día).⁽⁴⁵⁾

Además, se observó que con una menor ingesta de calcio el polimorfismo *BsmI* y el *TaqI* aumentaron el riesgo de osteoporosis en dicha población, de la misma forma que describen en el metaanálisis de *Thakkisntian et al, del 2004*.⁽⁴⁶⁾ El *Cdx-2*, en cambio, está asociado en este estudio con la DMO de la columna. Por lo que dicho estudio, concluye que la ingesta de calcio y un buen consejo nutricional son considerados de vital importancia para los sujetos que presentan los alelos de riesgo de los polimorfismos de *VDR*. ⁽⁴⁵⁾

Otro estudio de casos y controles muestra la asociación de los polimorfismos *Apal* y *TaqI* del gen *VDR* con el riesgo de osteoporosis en mujeres de Arabia Saudita. *Banjabi*

AA, *et al* (2020), demostró que los genotipos *Apal* y *TaqI* están significativamente asociados con el riesgo de osteoporosis en dicha población. Por lo que, dichos polimorfismos en Arabia Saudita se podrían considerar factores que influyen en la osteoporosis.⁽⁴⁷⁾

Mitra et al,(2006) mostraron una asociación entre los polimorfismos *BsmI*, *Apal* y la DMO en mujeres indias posmenopáusicas.⁽⁴⁸⁾ Un estudio realizado en 2018 en el norte de la India investiga la asociación del polimorfismo *TaqI* y *Apal* con la DMO en mujeres posmenopáusicas con osteoporosis. Se demostró una asociación del polimorfismo *TaqI* del gen *VDR* y la DMO en la columna lumbar, antebrazo y cadera de mujeres posmenopáusicas osteoporóticas, mientras que el *Apal* no mostró ninguna asociación.⁽⁴²⁾

Un estudio chino realizado por *Zhang et al* en 2003, observó una relación significativa entre *Apal* y la incidencia de osteoporosis en mujeres posmenopáusicas chinas ⁽⁴⁹⁾ Además, en el noroeste de la India se realizó otro estudio en 2013 donde se observaron la asociación de los genes *Apal*, *BsmI* y *TaqI* con la osteoporosis ⁽⁵⁰⁾

Seremak-Mrozikiewicz et al, en 2009 observaron en una muestra de mujeres posmenopáusicas polacas una frecuencia más alta de osteoporosis y osteopenia en pacientes con el polimorfismo *TaqI* ⁽⁵¹⁾. Por otro lado, en un estudio realizado por *Horst-Sikorska et al*, en 2013 se observó la relación de ciertos alelos del *TaqI*, *BsmI* y de *Apal* con las fracturas vertebrales no lumbares. ⁽⁵²⁾

No obstante, también hay datos contradictorios sobre la asociación de los polimorfismos del gen *VDR* y la DMO posmenopáusica. En un metaanálisis (2006) donde se incluyeron a 26242 participantes no se encontraron asociaciones estadísticamente significativas entre los polimorfismos *Fok I*, *Bsm I*, *Apa I* y *TaqI VDR*, con la DMO ni con las fracturas⁽⁵³⁾

Por otro lado, se han documentado estudios donde no existe una correlación entre la DMO y el polimorfismo *Apal* en mujeres posmenopáusicas, como en México (2013), en el área de Xinjiang (2018) y en mujeres iraníes (2016). ^(54,55)

El polimorfismo *VDR BsmI* se encuentra en la región no traducida del gen (UTR) 3' y regula la estabilidad del ARNm de *VDR*. En un metaanálisis realizado por *Zhang L et al*, en 2018, se mostró que el *VDR BsmI* tenía una asociación de mayor riesgo de osteoporosis en posmenopáusicas asiáticas, mientras que en caucásicos no parecía estar relacionado. ⁽⁵⁶⁾ Dicho metaanálisis es más antiguo que el de *Liao JL, et al*, en 2020, donde se observó que el polimorfismo *BsmI* no parece ser un gen susceptible

para la aparición de osteoporosis en pacientes posmenopáusicas, aunque, se encontró una asociación del *BsmI* con el riesgo de osteoporosis en caucásicos. ⁽⁵⁷⁾

En un metaanálisis donde evaluaron 507 estudios de los que al final, *Fu L, et al, en 2020*, incluyeron en su comparativa a 67 estudios. Se observó que del polimorfismo *Apal* se estudiaron 30 artículos concluyendo que dicho polimorfismo tenía una asociación estadísticamente significativa con el riesgo de osteoporosis en posmenopáusicas en la población general con una $OR > 1,20$ $P = 0.004$, y en caucásicos con una $OR = 0.81$ $p = 0.04$, pero no hubo asociación significativa con los asiáticos.

Con respecto al polimorfismo *BsmI* se valoraron 45 artículos donde observó una asociación estadísticamente significativa en población general, y caucásicos con una $OR = 0.77$, $P = 0.002$ y $OR = 0.69$ $P = 0.002$, respectivamente, pero no en asiáticos. Del polimorfismo *FokI* se estudiaron 26 artículos donde hubo una asociación significativa con la población general y los asiáticos, con una $OR = 0.76$ $P < 0.0001$ y una $OR = 0.61$ $P = 0.0001$, respectivamente, pero no en caucásicos. Por último, se valoró el polimorfismo *TaqI* en 25 artículos donde se observó una asociación significativamente con el riesgo de osteoporosis posmenopáusica en caucásicos, pero no en asiáticos. Por lo que se concluye con este metaanálisis que los polimorfismos *Apal*, *BsmI* y *TaqI* afectan al riesgo de osteoporosis posmenopáusica en caucásicos, mientras que el *FokI* afecta al riesgo en asiáticos. ⁽⁵⁸⁾

Otro metaanálisis realizado por *Chen B, et al, en 2020*, donde se incluyeron 4 estudios con valoración del *Cdx2*, observó no haber asociación significativa entre dicho polimorfismo del *VDR* y el riesgo de osteoporosis. ⁽⁵⁹⁾

En uno de los últimos metaanálisis realizados sobre polimorfismos *VDR* asociados al riesgo de fracturas osteoporóticas publicado en enero del 2022, se incluyeron 23 estudios. De los 18 estudios incluidos que hablaban el *BmsI* se obtuvo una asociación significativa por subgrupos, pero no en general, al igual que pasó con los 5 estudios evaluados de *Apal*. Sin embargo, se observó que por subgrupos el genotipo *aa* aumentaba el riesgo de fractura osteoporótica en países europeos en comparación con el genotipo *AA*. Además no se encontraron resultados significativos con respecto a la relación entre los polimorfismos *TaqI*, *FokI* y *Cdx2* y la fractura osteoporótica. ⁽⁶⁰⁾

Sin embargo, en un metaanálisis realizado por *Gao et al. 2015*, donde se evaluaron 17 estudios se observó que había una asociación estadísticamente significativa entre el polimorfismo *BmsI* y el riesgo de fractura osteoporótica. ⁽⁶¹⁾

El *Cdx2* es un factor de transcripción específico del intestino con un sitio de unión polimórfico en el gen del receptor de vitamina D. Se ha observado que los genotipos de

Cdx 2 difieren significativamente dependiendo del nivel de 25-hidroxivitamina D ⁽⁶²⁾. En un estudio realizado por *Meyer V, et al, en 2018*, sobre el polimorfismo de *Cdx2* y su asociación con el *VDR* se observó que los niveles de 25-hidroxivitamina D como la metilación de *VDR* influyen en la inducción de *VDR* y difieren entre los diferentes genotipos de *Cdx2*. Por lo que son vías muy complejas donde interaccionan la genética, la epigenética y el medio ambiente. ⁽⁶³⁾

8. Discusión

Después de haber revisado la bibliografía existente sobre los diferentes polimorfismos en el gen *VDR* y su relación con las diferentes etnias y su asociación con la osteoporosis, hay que señalar que una vez se diagnostica la osteoporosis o una fractura osteoporótica establecida en mujeres posmenopáusicas hay que valorar si son subsidiarias de la toma de suplementos de calcio y vitamina D. Existe controversia por recomendar si realmente la suplementación con vitamina D y calcio serían beneficiosas para este tipo de pacientes, por eso, *Weaver et al, en 2016*, realizó un metaanálisis donde demostró que había una reducción estadísticamente significativa en el riesgo de fracturas totales y de cadera con el uso de suplementos de calcio y vitamina D, utilizados para reducir el riesgo de fractura. ⁽⁶⁴⁾

Los resultados de este metaanálisis corroboran los resultados del metaanálisis realizado por *Prentice et al del 2013*.⁽⁶⁵⁾ El análisis realizado por *Weaver et al*, indica que la suplementación puede disminuir el riesgo de fracturas totales en un 15% y de cadera en un 30% en pacientes adultos como adultos mayores que viven en la comunidad e institucionalizados, con lo que ello supondría una reducción de la carga sanitaria y económica derivada de las fracturas osteoporóticas. ⁽⁶⁴⁾

La osteoporosis es una de las enfermedades óseas crónicas más comunes de todo el mundo, caracterizándose por un deterioro de la masa ósea de forma paulatina y de la destrucción de las microestructuras óseas, por lo tanto, la osteoporosis está muy asociada con el riesgo de fracturas por fragilidad. *Liu et al*, en el metaanálisis realizado en 2020, observa que existen muchos factores que están involucrados en el desarrollo de la osteoporosis como son la disminución de los estrógenos durante la menopausia, la nutrición y la edad. ⁽⁶⁶⁾

Las fracturas de cadera son el resultado más grave de la osteoporosis y una de las causas más incapacitantes del envejecimiento en las mujeres. ⁽⁶⁷⁾ Se ha observado en muchos ensayos clínicos que el deporte y la ingesta de alimentos ricos en calcio y vitamina D pueden tener un efecto preventivo en la incidencia de caídas u otras fracturas relacionadas con la osteoporosis. Por lo que, se puede deducir que la baja ingesta de

calcio y la deficiencia de vitamina D se asocian positivamente con la prevalencia de osteoporosis en mujeres posmenopáusicas.⁽⁶⁸⁾

Liu et al, realizan un estudio donde examinan el efecto combinado de calcio y vitamina D sobre la DMO y las fracturas en mujeres posmenopáusicas. Como resultado obtuvieron que había una reducción estadísticamente significativa del riesgo de fractura de cadera y aumentaron significativamente la DMO total. Además, se observó que la combinación de calcio, vitamina D y productos lácteos tuvieron mejores resultados que sin los productos lácteos a la hora de proteger a los huesos de un posible deterioro a medida que el organismo va envejeciendo ⁽⁶⁸⁾

En dicho estudio se observó que el calcio y la vitamina D combinados aumentaron la DMO del cuello femoral, pero cuando las dosis de vitamina D no superara las 400 UI día, por lo que se concluyó que la ingesta excesiva de vitamina D podría causar una disminución de la DMO del cuello femoral.

No solo *Liu et al* llegaron a esta conclusión, otros dos estudios mostraron que dosis muy elevadas de vitamina D ya sea en bolo y/o administradas de forma anual o mensual que equivalen a dosis diarias de 800,400 y 2000 UI, dieron como resultado un aumento significativo del número de caídas y fracturas asociadas y unos niveles de 25-hidroxivitamina D superiores a 40-45 ngml⁻¹⁽⁶⁹⁾

Se observó que la combinación de calcio, vitamina D y productos lácteos tuvieron mejores resultados que sin los productos lácteos a la hora de proteger a los huesos de un posible deterioro a medida que el organismo va envejeciendo. La reducción del riesgo de fractura de cadera obtenida con suplementos de calcio y vitamina D parecer ser muy similar al riesgo de infarto de miocardio obtenido con estatinas. ⁽⁷⁰⁾

Si se presenta unos niveles de calcio disminuidos y a mayores el paciente presenta una enfermedad ósea como es la osteoporosis se debe aportar suplementación de calcio en la dieta o si no fuera con la dieta suficiente, se aportaría como suplemento. Si esto fuera necesario se debería aportar concomitantemente vitamina D ya que se considera que ambos son necesarios para reducir el riesgo de fractura por fragilidad y por separado no tienen el mismo resultado o son ineficaces. ⁽⁷¹⁾

Pero no todos los estudios tienen las mismas conclusiones, resultados de grandes ensayos clínicos aleatorizados de calcio con o sin vitamina D con fractura como resultado primario, concluyen que el beneficio de su uso es muy pequeño y que los efectos adversos a largo plazo aunque no sean graves son comunes.⁽⁷²⁾

Sin embargo, no hay duda de que cada vez más pacientes sobre todo de edad avanzada presenta unos niveles de vitamina D muy bajos. Existen muchas etiologías posibles

como la falta de exposición a la luz solar o el sedentarismo. Realmente hay demasiados estudios que corroboran el beneficio de la suplementación de la vitamina D en combinación con el calcio en pacientes que presentan déficit de estas sustancias y/o presentan una osteopenia u osteoporosis con alto riesgo de fracturas por fragilidad ósea. Desde luego cuando un hueso está debilitado la pérdida de DMO es considerable y se han demostrado en múltiples ensayos que el aporte de ambos, de la vitamina D y del calcio, generan un beneficio en la DMO.

En mujeres posmenopáusicas con osteoporosis los grupos de expertos internacionales aconsejan un aporte de 800-1200 mg/día de calcio y 800 UI/día de vitamina D.⁽³⁴⁾ Una suplementación de calcio por encima de la dosis de 500 mg/día en una sola toma no ha demostrado beneficio, ya que supera la dosis óptima para su absorción.

Con respecto a la vitamina D, la conclusión de los expertos es mantener unas concentraciones del $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ de 30 ng/ml en riesgo de insuficiencia de vitamina D y en pacientes con Osteoporosis.

Será aconsejable pautar suplementos de vitamina D con una dosis entre 800-2000 UI/día dependiendo los niveles basales. Por otro lado, existen algunas patologías donde la 25 hidroxilación de la vitamina D puede verse comprometida, como son, las hepatopatías, síndromes de malabsorción, tratamiento con anticomiciales, entre otras, por lo que a este grupo se recomendaría la administración del metabolito calcidiol.⁽³⁴⁾⁽⁷³⁾

Como se describen en multitud de artículos la evidencia actual sobre el efecto de la suplementación con vitamina D de forma exclusiva en los resultados de las fracturas es limitada y contradictoria. Por lo tanto, se necesitan más estudios controlados aleatorizados a gran escala que prueben si la vitamina D suplementaria versus el placebo tiene efectos sobre los resultados de las fracturas.⁽⁷⁴⁾

La evidencia científica actual confirma que ni aumentar el calcio ni tomar suplementos del calcio de forma aislada protege frente a las fracturas. Del mismo modo, la vitamina D administrada en monoterapia no es eficaz en la reducción de las fracturas por fragilidad en personas ancianas. En cambio, la toma de ambos suplementos a la vez han mostrado eficacia en la población mayor de 65 años institucionalizada en la reducción del riesgo de fractura no vertebral y de cadera⁽⁷⁵⁾

9. Conclusiones

La eficacia de la suplementación con vitamina D y calcio parece que si está influenciada por los polimorfismos del gen *VDR*. Aun así, faltan estudios que sean más específicos sobre la influencia entre los polimorfismos y la respuesta con la suplementación con vitamina D y calcio, por lo que no se puede concluir con cual de los polimorfismos se llega a tener mejor o peor respuesta ante la suplementación. En cambio, sí que se puede concluir, que los pacientes que presenten dichos polimorfismos tienen más riesgo de tener una DMO baja y/o mayor riesgo de sufrir osteoporosis, siendo necesaria la recomendación de la suplementación con vitamina D y calcio cuando se presenta osteopenia.

10. Bibliografía

1. Fauci, Wilson, Harrison TR. Principios de medicina interna. En: 18°. México: The McGraw-Hill Companies; 2012. p. 3082-95.
2. Bart C. Normal Bone Anatomy and Physiology. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008;3:S131-9.
3. Anderson HC, Sipe JB, Hessle L, Dhanyamraju R, Atti E, Camacho NP, et al. Impaired calcification around matrix vesicles of growth plate and bone in alkaline phosphatase-deficient mice. *Am J Pathol* 2004;164:841-7.
4. Fernández-Tresguerres Hernández-Gil I, Alobera Gracia MA, Canto Pingarrón M del, Blanco Jerez L. Bases fisiológicas de la regeneración ósea II: El proceso de remodelado. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal Internet*. abril de 2006;11(2):151-7.
5. González Macías, J., & Olmos Martínez, J. M. (2010). Fisiopatología de la osteoporosis y mecanismo de acción de la PTH. *Rev Osteoporos Metab Miner*, 2(Supl 2), S5-S17.
6. Schroeder TM, Jensen ED, Westendorf JJ. Runx2: a master organizer of gene transcription in developing and maturing osteoblasts. *Birth Defects Res C Embryo Today* 2005;75:213-25.
7. Kearns AE, Khosla S, Kostenuik PJ. Receptor activator of nuclear factor kappaB ligand and osteoprotegerin regulation of bone remodeling in health and disease. *Endocr Rev* 2008;29:155-92.
8. Rozas Moreno P, Reyes-García R, García Martín A. Desarrollo normal del esqueleto y regulación de la formación y reabsorción óseas. En: Gómez Saez J, editor. *El hueso en las enfermedades endocrinas y nutricionales*. España: Elsevier; 2014. p. 1–17.
9. Carbajo Mateo MT. Tesis doctoral: Influencia de Ciertos Polimorfismos sobre la Respuesta al Tratamiento con Cinacalcet del Hiperparatiroidismo Hipercalcémico en Trasplantados Renales. Universidad de Murcia; 2019.
10. Bonewald LF. Mechanosensation and transduction in osteocytes. *Bonekey Osteovision* 2006;3:7-15.
11. Nakashima T, Hayashi M, Fukunaga T, Kurata K, Oh-Hora M, Feng JQ, et al. Evidence for osteocyte regulation of bone homeostasis through RANKL expression. *Nat Med* 2011;17:1231-4.
12. Guyton AC. Hormona paratorioidea, calcitonina, metabolismo del calcio y del fosfato, vitamina D, huesos y dientes. En: *Tratado de Fisiología Médica*. España: Ediet. Elsevier; 2006. P1081-1100.
13. Mensenkamp AR, Hoenderop JGJ, Bindels RJM. TRPV5, the Gateway to Ca²⁺ Homeostasis. En: Flockerzi V, Nilius B, editores. *Transient Receptor Potential (TRP) Channels* [Internet]. Berlin, Heidelberg: Springer; 2007 [citado 31 de mayo de 2022]. p. 207-20. (Handbook of Experimental Pharmacology). Disponible en: https://doi.org/10.1007/978-3-540-34891-7_12.
14. Martínez De Osaba MJ. Homeostasis de calcio y fosfato. Regulación hormonal. En: *Actualización en la exploración Bioquímica del Metabolismo Fosfocálcico*. Comité de Publicaciones de la Sociedad Española de Bioquímica y . p Patología Molecular. Barcelona; 2007. p 13-34.
15. Jang HR, Kim S, Heo NJ, Lee JH, Kim HS, Nielsen S, et al. Effects of Thiazide on the Expression of TRPV5, Calbindin-D28K, and Sodium Transporters in Hypercalciuric Rats. *J Korean Med Sci*. enero de 2009;24(Suppl 1):S161-9.

16. Gkika D, Hsu YJ, Kemp AW van der, Christakos S, Bindels RJ, Hoenderop JG. Critical Role of the Epithelial Ca²⁺ Channel TRPV5 in Active Ca²⁺ Reabsorption as Revealed by TRPV5/Calbindin-D28K Knockout Mice. *J Am Soc Nephrol*. 1 de noviembre de 2006;17(11):3020-7.
17. Carral San Laureano F, Oliveira Fuster G, Aguilar Diosdado M. Homeostasis del calcio, fósforo y magnesio. *Med Integral*. 1 de octubre de 2000;36(7):261-6.
18. Negri L. Trastornos hereditarios del magnesio revelan nuevas proteínas comprometidas en su transporte renal. *Nefrología* 2008;28:549-53. En.
19. Rondón-Berrios H. Nephrology Fellow. Renal-Electrolyte Division. Department of Medicine. University of Pittsburgh Medical Center. Pittsburgh, Pennsylvania, USA. Hypomagnesemia. *Anales de la Facultad de Medicina*. ISSN1025-5583. V.67n.1Lima ene./mar.2006.
20. Xi Q, Hoenderop JG, Bindels RJ. Regulation of magnesium reabsorption in DCT. *Pflugers Arch* 2008; Oct 24.
21. Bruce Alberts, Alexander Johnson, Julian Lewis, et al. *Biología molecular de la célula*. En: Quinta. Barcelona: Omega; 2010. p. 889-903. En.
22. Salón JE. Guyton y Hall. *Tratado de Fisiología Medica + Studentconsult*. Ciencias de la Salud de Elsevier; 2011. Cap 79 pag 955-972.
23. Marcela Barberán M, Germán Aguilera C, Luis Brunet L, Felipe Maldonado C. Déficit de vitamina D. Revisión epidemiológica actual. *Revista Hospital Clínico Universidad de Chile*. 2014; 25: 127-34.
24. Espinosa NAZ, Velásquez JMA, Balthazar V, Blanco KEJ, Maya GC. Vitamina D: nuevos paradigmas. 2011;36.
25. Christakos, S., Ajibade, DV, Dhawan, P., Fechner, AJ y Mady, LJ (2010). Vitamina D: metabolismo. *Clínicas de endocrinología y metabolismo de América del Norte*, 39 (2), 243–253.
26. Marozik P, Rudenka A, Kobets K, Rudenka E. Vitamin D Status, Bone Mineral Density, and VDR Gene Polymorphism in a Cohort of Belarusian Postmenopausal Women. *Nutrients*. 2021 Mar 4;13(3):837.
27. Bringhurst FR, Demay MB, Krane SM, Kronenberg HM. Metabolismo óseo y mineral en las personas sanas y enfermas. En: Kasper DL, Fauci AS, Longo DL, Braunwald E, Hauser SL, Jameson JL, editores. *Harrison Principios de medicina interna Vol 2*. 16 ed. México. McGraw-Hill Interamericana; 2006. p. 2463–75.
28. Recomendaciones de la SEIOMM en la prevención y tratamiento del déficit de vitamina D [Internet]. *Revista de Osteoporosis y Metabolismo Mineral* · Publicación Oficial SEIOMM. 2021 [citado 27 de junio de 2022]. Disponible en: <http://revistadeosteoporosisymetabolismomineral.com/2021/07/08/recomendaciones-la-seiomm-la-prevencion-tratamiento-del-deficit-vitamina-d/>
29. Mizwicki MT, Norman AW. El modelo de conjunto de receptores de esterol-vitamina D de vitamina D ofrece información única sobre la señalización genómica y de respuesta rápida. *Señal científica* [Internet]. 2009;2(75):re4. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1126/scisignal.275re4>.
30. Miyamoto KI, Kesterson RA, Yamamoto H, Taketani Y, Nishiwaki E, Tatsumi S, et al. Organización estructural del gen cromosómico del receptor de vitamina D humano y su promotor. *Mol Endocrinol*. 1997; 11 :1165–79.

31. Saccone D, Asani F, Bornman L (2015) Regulación del gen del receptor de vitamina D por medio ambiente, genética y epigenética. *Gen* 561: 171–180. <https://doi.org/10.1016/j.gene.2015.02.024>.
32. Uitterlinden AG, Fang Y., van Meurs JBJ, Pols HAP, van Leeuwen JPTM (2004). Genética y biología de los polimorfismos del receptor de vitamina D. *Gen* 338 (2), 143–156. [10.1016/j.gene.2004.05.014](https://doi.org/10.1016/j.gene.2004.05.014).
33. Pike J.W., Meyer M.B. The vitamin D receptor: New paradigms for the regulation of gene expression by 1,25-dihydroxyvitamin D(3) *Endocrinol. Metab. Clin. N. Am.* 2010;39:255–269. doi: [10.1016/j.ecl.2010.02.007](https://doi.org/10.1016/j.ecl.2010.02.007).
34. Naranjo Hernández A, Díaz del Campo Fontecha P, Aguado Acín MP, Arboleya Rodríguez L, Casado Burgos E, Castañeda S, et al. Recomendaciones de la Sociedad Española de Reumatología sobre osteoporosis. *Reumatol Clínica.* 1 de julio de 2019;15(4):188-210.
35. Tomei S., Singh P., Mathew R., Mattei V., Garand M., Alwakeel M., Sharif E., Al Khodor S. El papel de los polimorfismos en los genes relacionados con la vitamina D en respuesta a la suplementación con vitamina D . *Nutrientes.* 2020; 12 :2608. doi: [10.3390/nu12092608](https://doi.org/10.3390/nu12092608).
36. Pike JW, Meyer MB El receptor de vitamina D: Nuevos paradigmas para la regulación de la expresión génica por 1,25-dihidroxivitamina D3. *Reuma. Dis. clin. N Am.* 2012; 38 :13–27. doi: [10.1016/j.rdc.2012.03.004](https://doi.org/10.1016/j.rdc.2012.03.004).
37. Malik S., Fu L., Juras DJ, Karmali M., Wong BY, Gozdzik A., Cole DE Variantes comunes del gen de la proteína de unión a la vitamina D y resultados adversos para la salud. *crítico Reverendo Clin. Laboratorio. ciencia* 2013; 50 :1–22. doi: [10.3109/10408363.2012.750262](https://doi.org/10.3109/10408363.2012.750262).
38. Thacher TD, Levine MA Mutaciones CYP2R1 que causan raquitismo por deficiencia de vitamina D. *J. Steroid Biochem. mol. Biol.* 2017; 173 :333–336. doi: [10.1016/j.jsbmb.2016.07.014](https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2016.07.014).
39. Jones G., Prosser DE, Kaufmann M. Metabolismo de la vitamina D. *J. Lipid Res* mediado por el citocromo P450 . 2014; 55 :13–31. doi: [10.1194/jlr.R031534](https://doi.org/10.1194/jlr.R031534).
40. Hidalgo AA, Trump DL, Johnson CS Regulación de glucocorticoides del receptor de vitamina D. *J. Esteroide. Bioquímica mol. Biol.* 2010; 121 :372–375. doi: [10.1016/j.jsbmb.2010.03.081](https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2010.03.081).
41. Colombini A, Brayda-Bruno M, Lombardi G, Croiset SJ, Ceriani C, Buligan C, Barbina M, Banfi G, Cauci S. BsmI, ApaI y TaqI polimorfismos en el gen del receptor de vitamina D (VDR) y asociación con lumbar patologías de la columna vertebral: un estudio italiano de casos y controles. *Más uno.* 2016; 11 :e0155004. doi: [10.1371/journal.pone.0155004](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0155004).
42. Ahmad I, Jafar T, Mahdi F, Ameta K, Arshad M, Das SK, Waliullah S, Rizvi I, Mahdi AA. Association of vitamin D receptor gene polymorphism (TaqI and Apa1) with bone mineral density in North Indian postmenopausal women. *Gene.* 2018 Jun 15;659:123-127.
43. Triantos C, Aggeletopoulou I, Kalafateli M, Spantidea PI, Vourli G, Diamantopoulou G, Tapratzi D, Michalaki M, Manolakopoulos S, Gogos C, Kyriazopoulou V, Mouzaki A, Thomopoulos K. Prognostic significance of vitamin D receptor (VDR) gene polymorphisms in liver cirrhosis. *Sci Rep.* 2018 Sep 14;8(1):14065. doi: [10.1038/s41598-018-32482-3](https://doi.org/10.1038/s41598-018-32482-3). PMID: 30218108; PMCID: PMC6138740.
44. Stathopoulou MG, Dedoussis GV, Trovas G, Theodoraki EV, Katsalira A, Dontas IA, Hammond N, Deloukas P, Lyritis GP. The role of vitamin D receptor gene polymorphisms in the bone mineral density of Greek postmenopausal women with low calcium intake. *J Nutr Biochem.* 2011 Aug;22(8):752-7.
45. Kiel D.P. , Myers R.H. , Cupples L.A. , Kong X.F. , Zhu X. H. , Ordovás J. , et al. El polimorfismo (bb) de la longitud del fragmento de restricción del receptor de vitamina D BsmI

- influye en el efecto de la ingesta de calcio en la densidad mineral ósea *J Bone Miner Res* , 12 (1997) , págs. 1049 - 1057.
46. Thakkestian A. , D'Este C. , Eisman J. , Nguyen T. , Attia J. Metanálisis de estudios de asociación molecular: polimorfismos del gen del receptor de vitamina D y DMO como caso de estudio *J Bone Miner Res* , 19 (2004) , págs. 419 - 428.
 47. Banjabi AA, Al-Ghafari AB, Kumosani TA, Kannan K, Fallatah SM. Genetic influence of vitamin D receptor gene polymorphisms on osteoporosis risk. *Int J Health Sci (Qassim)*. 2020 Jul-Aug;14(4):22-28.
 48. Mitra S, Desai M, Ikram Khatkhatay M. Polimorfismos del gen del receptor de vitamina D y densidad mineral ósea en mujeres indias posmenopáusicas. *Maturitas*. 2006; 55 :27–35. doi: 10.1016/j.maturitas.2006.01.003.
 49. Zhang YY, Long JR, Liu PY, Liu YJ, Shen H, Zhao LJ, et al. Polimorfismos del gen del receptor alfa de estrógeno y del receptor de vitamina D y densidad mineral ósea: estudio de asociación de mujeres chinas sanas pre y posmenopáusicas. *Biochem Biophys Res Commun*. 2003; 308 (4):777–83.
 50. Singh M, Singh P, Singh S, Kumar Juneja P, Kaur T. El polimorfismo del gen del receptor de vitamina D (VDR) influye en el riesgo de osteoporosis en mujeres posmenopáusicas del noroeste de India. *Arco Osteoporos*. 2013; 8 :147. doi: 10.1007/s11657-013-0147-y.
 51. Seremak-Mrozikiewicz A, Drews K, Mrozikiewicz PM, Bartkowiak-Wieczorek J, Marcinkowska M, Wawrzyniak A, et al. Correlación del polimorfismo del gen del receptor de vitamina D (VDR) con cambios osteoporóticos en mujeres posmenopáusicas polacas. *Neuro Endocrinol Lett*. 2009; 30 (4):540–6.
 52. Horst-Sikorska W, Dytfeld J, Wawrzyniak A, Marcinkowska M, Michalak M, Franek E, et al. Polimorfismos del gen del receptor de vitamina D, densidad mineral ósea y fracturas en mujeres posmenopáusicas con osteoporosis. *Mol Biol Rep*. 2013; 40 (1):383–90. doi: 10.1007/s11033-012-2072-3.
 53. AG Uitterlinden , SH Ralston , ML Brandi , AH Carey , D. Grinberg , BL Langdahl , et al. La asociación entre las variaciones comunes del gen del receptor de vitamina D y la osteoporosis: un metanálisis a nivel de participantes Ana. Interno. *Medicina* , 145 (4) (2006) , págs. 255 - 264.
 54. Meng D, Ding X, Lan J, Peng F, Zhu W, Cheng Z, Jia H, Xu H, Shi C, Pang L, Wang WS. Association of vitamin D receptor Apal gene polymorphism with osteoporosis susceptibility in postmenopausal Han Chinese women in Xinjiang. *Biomed Rep*. 2018 Dec;9(6):483-490.
 55. Dabirnia R, Mahmazi S, Taramchi A, Nikzad M, Saburi E. The relationship between vitamin D receptor (VDR) polymorphism and the occurrence of osteoporosis in menopausal Iranian women. *Clin Cases Miner Bone Metab*. 2016 Sep-Dec;13(3):190-194.
 56. Zhang L, Yin X, Wang J, et al. Asociaciones entre los polimorfismos del gen VDR y el riesgo de osteoporosis y la densidad mineral ósea en mujeres posmenopáusicas: una revisión sistemática y un metanálisis. *Representante científico* 2018;8(1):981. doi: 10.1038/s41598-017-18670-7 [publicado en línea primero: 2018/01/19].
 57. Liao JL, Qin Q, Zhou YS, Ma RP, Zhou HC, Gu MR, Feng YP, Wang BY, Yang L. Vitamin D receptor Bsm I polymorphism and osteoporosis risk in postmenopausal women: a meta-analysis from 42 studies. *Genes Nutr*. 2020 Nov 25;15(1):20.
 58. Fu L, Ma J, Yan S, Si Q. A meta-analysis of VDR polymorphisms and postmenopausal osteoporosis. *Endocr Connect*. 2020 Oct;9(9):882-889.

59. Chen B, Zhu WF, Mu YY, Liu B, Li HZ, He XF. Association between vitamin D receptor Bsm1, FokI, and Cdx2 polymorphisms and osteoporosis risk: an updated meta-analysis. *Biosci Rep.* 2020 Jul 31;40(7):BSR20201200.
60. Mu YY, Liu B, Chen B, Zhu WF, Ye XH, Li HZ, He XF. Evaluation of Association Studies and an Updated Meta-Analysis of VDR Polymorphisms in Osteoporotic Fracture Risk. *Front Genet.* 2022 Jan 7;12:791368.
61. Gao J., Wang L., Zhu J. (2015). Influencia del polimorfismo Bsm1 en el gen del receptor de vitamina D sobre el riesgo de fractura en poblaciones caucásicas: un metanálisis . En t. J. Clin. Exp. Medicina. 8 (1), 589–597.
62. Ling Y, Lin H, Aleteng Q, Ma H, Pan B, Gao J, Gao X (2016) El polimorfismo Cdx-2 en el gen del receptor de vitamina D se asoció con niveles séricos de 25-hidroxivitamina D, densidad mineral ósea y fractura en mujeres chinas ancianas y ancianas. *Mol Cell Endocrinol* 427:155–161. <https://doi.org/10.1016/j.mce.2016.03.014>.
63. Meyer V, Bornman L. Cdx-2 polymorphism in the vitamin D receptor gene (VDR) marks VDR expression in monocyte/macrophages through VDR promoter methylation. *Immunogenetics.* 2018 Aug;70(8):523-532.
64. Weaver CM, Alexander DD, Boushey CJ, Dawson-Hughes B, Lappe JM, LeBoff MS, et al. Calcium plus vitamin D supplementation and risk of fractures: an updated meta-analysis from the National Osteoporosis Foundation. *Osteoporos Int.* 2016;27:367-76.
65. Prentice RL, Pettinger MB, Jackson RD, Wactwski-Wende J, Lacroix AZ, Anderson GL, Chlebowski RT, Manson JE, Van Horn L, Vitolins MZ, Datta M, LeBlanc ES, Cauley JA, Rossouw JE. Riesgos y beneficios para la salud de la suplementación con calcio y vitamina D: ensayo clínico y estudio de cohortes de la Iniciativa de Salud de la Mujer. *Osteoporos Int.* 2013; 24 :567–580. doi: 10.1007/s00198-012-2224-2.
66. V. Fischer , M. Haffner-Luntzer , M. Amling y A. Ignatius , Calcio y vitamina D en la curación de fracturas óseas y el recambio óseo postraumático, *Eur. Células Mater.* , 2018, 35 , 365 —385.
67. R. Burge , B. Dawson-Hughes , DH Solomon , JB Wong , A. King y A. Tosteson , Incidencia y carga económica de las fracturas relacionadas con la osteoporosis en los Estados Unidos, 2005–2025. *Revista de investigación de huesos y minerales, J Bone Miner. Res.* , 2007, 22 , 465 —475.
68. Liu C, Kuang X, Li K, Guo X, Deng Q, Li D. Effects of combined calcium and vitamin D supplementation on osteoporosis in postmenopausal women: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Food Funct.* 17 de diciembre de 2020;11(12):10817-27.
69. HA Bischoff-Ferrari , B. Dawson-Hughes , EJ Orav , HB Staehelin , OW Meyer , R. Theiler , W. Dick , WC Willett y A. Egli , Tratamiento mensual de vitamina D en dosis altas para la prevención del deterioro funcional: A Ensayo clínico aleatorizado, *JAMA Intern. Medicina.* , 2016, 176 , 175 —183.
70. Ursoniu S , Mikhailidis DP , Serban MC , Penson P , Toth PP , Ridker PM , Ray KK , Kees Hovingh G , Kastelein JJ & Hernandez AV et al. El efecto de las estatinas en los resultados cardiovasculares por el estado del tabaquismo: una revisión sistemática y metanálisis de ensayos controlados aleatorios. *Investigación Farmacológica*2017122105–117.
71. Boonen S , Bischoff-Ferrari HA , Cooper C , Lips P , Ljunggren O , Meunier PJ y Reginster JY. Abordar los componentes musculoesqueléticos del riesgo de fractura con calcio y vitamina D: una revisión de la evidencia. *Tejido Calcificado Internacional*200678257–270.

72. Chiodini I, Bolland MJ. Calcium supplementation in osteoporosis: useful or harmful Eur J Endocrinol. 1 de abril de 2018;178(4):D13-25.
73. A. Avenell , JC Mak y D. O'Connell , Vitamina D y análogos de vitamina D para la prevención de fracturas en mujeres posmenopáusicas y hombres mayores. La base de datos Cochrane de revisiones sistemáticas, Cochrane Database Syst. Rev. , 2014, 4.
74. LeBoff MS, Yue AY, Copeland T, Cook N, Buring JE, Manson JE. VITAL-Bone Health: justificación y diseño de dos estudios auxiliares que evalúan los efectos de los suplementos de vitamina D y/o ácidos grasos omega-3 en fracturas incidentes y resultados de salud ósea en los ensayos VITamin D y OmegA-3 Trial (VITAL) Contemp Clin. 2015; 41C :259–268. doi: 10.1016/j.cct.2015.01.007.
75. Avenell A, Mak JC, O'Connell DL. Vitamin D and vitamin D analogues for preventing fractures in post-menopausal women and older men. Cochrane Database Syst Rev. 14 de abril de 2014;2014(4):CD000227.