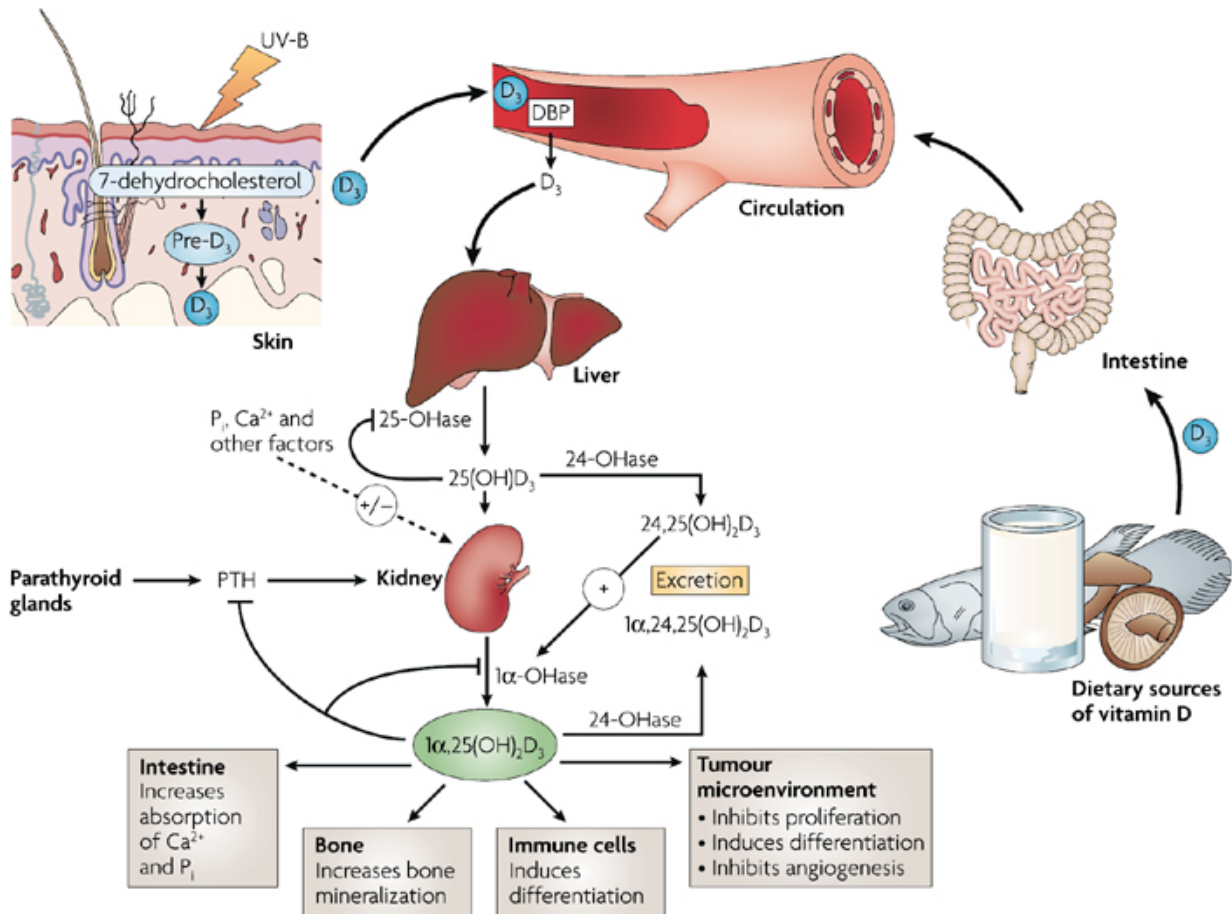


Notas sobre Vitamina D (Pablo Pérez, @soysolisu 4/2017)

¿Medir niveles (cribado) versus tratar población de riesgo? (y más cosas)

Vitamina D es más una **hormona** que una vitamina.



Nature Reviews | Cancer

Kristin K. Deeb, Donald L. Trump & Candace S. Johnson. Nature Reviews Cancer 7, 684-700 (September 2007)

Fisiología

1. Colecalciferol (D₃): producida en la piel (principal fuente, 90%).
2. Calcidiol o calcifediol o 25 (OH)D₃: hígado (por acción de *colecalfiferol-25-hidroxilasa*), mejor **indicador en sangre**.
3. Calcitriol o 1,25 (OH)₂D₃: riñón (por acción de la *1 alfa hidroxilasa*), parte **activa**, que aumenta absorción intestinal de calcio, aumenta la resorción ósea y disminuye la excreción renal.
4. Ergocalciferol (D₂): procede de dieta y suplementos.

Piel negra disminuye producción endógena por sol

Hábitos: ropa, salir al exterior, etc

Alimentación: lácteos, huevos, pescados grasos (salmón, caballa, sardina, atún...), alimentos fortificados

Punto de corte variable

No establecidos por un consenso específico. El Institute of Medicine (IOM) se basa en revisión de datos de necesidades de vitamina D orientadas a la salud ósea, definiendo deficiencia si no es ≥ 30 nmol/L (12 ng/mL), y considerando suficiencia ≥ 50 -75 nmol/L (20-30 ng/mL) en la mayor parte de la población (al 97,5% de la población).

Si consideramos 30 ng/mL (75 nmol/l) \rightarrow déficit casi universal¹, generando una alta prevalencia "artificial" del déficit.

- Prevalencia en mayores de 64 años en un estudio: 87% < 25 ng/mL (INFAC, 2012). También "déficit" en jóvenes y sanos.

Concentraciones reducidas en casi todas las patologías médicas y psiquiátricas estudiadas (creencia de que se relaciona con muchos problemas), por lo que **son precisos ensayos sobre efectos de suplementación** para ver qué asociaciones son causales.

Si es un déficit casi universal:

- ¿válido el diagnóstico de deficiencia?
- ¿están establecidas las consecuencias si no se corrige?
- ¿eficacia de la corrección?

Causas de déficit de vitamina D

- Enfermedad por malabsorción (grasas)
- Enfermedad **hepática** (\downarrow síntesis 25 (OH) vitamina D) y **renal** (\downarrow síntesis 1,25 (OH) vitamina D)
- Baja exposición solar
- Fármacos (fenitoína, antiretrovirales, corticoides)
- Diversas situaciones relacionadas:
 - Los **obesos** secuestran vitamina D en tejido adiposo.
 - Disminuye en **estados inflamatorios** (poco entendido, pero relacionado con cambios en proteína fijadora de vitamina D)

Evolución del enfoque y el punto de corte

- \rightarrow 1970s: Recomendaciones de ingesta para mantener 25-60 nmol/L
- \rightarrow 1997 IOM: recomienda ≥ 30 nmol/L (12 ng/mL) en adultos como adecuado

Estudios observacionales han relacionado deficiencia con²:

Diabetes	Infecciones	Caídas
Cáncer	Inmunidad	Enfermedades respiratorias
Enfermedad coronaria	Enfermedades autoinmunes	

¹ Gupta P, Shah D. Vitamin D deficiency: Is the pandemic for real? Indian Journal of Community Medicine 2015;40(4):215.

² Holick MF. Vitamin D Deficiency. New England Journal of Medicine 2007;357(3):266-81.

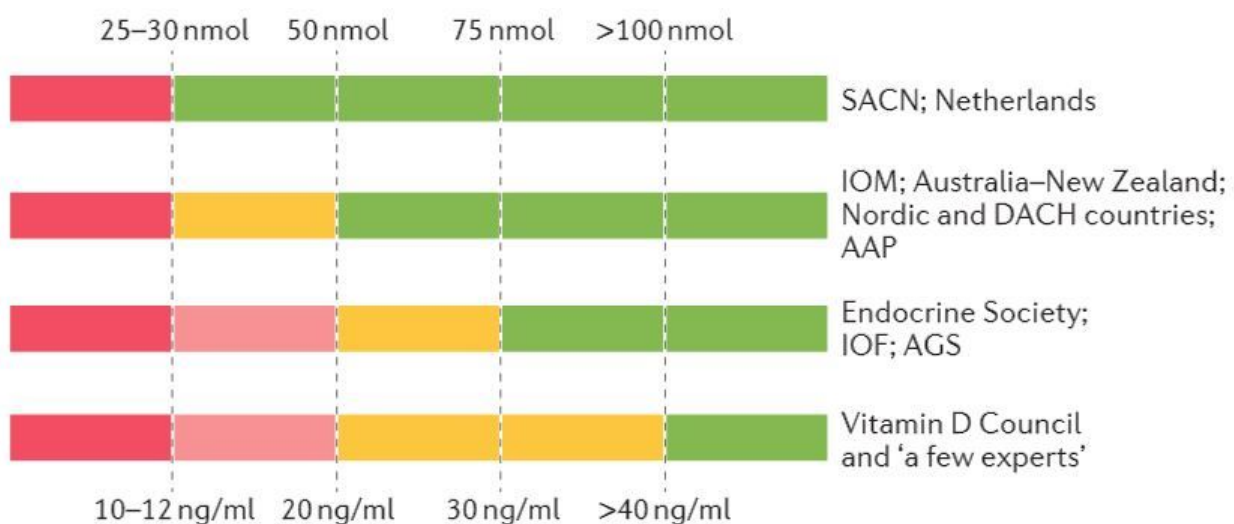
Algunas sociedades han elevado el punto de corte, por su beneficio “potencial” y regulación de PTH (por 1,25(OH)₂D, de síntesis renal), pero otras no por la poca evidencia de los beneficios. *Casi todos los humanos tendrían déficit de vitamina D.*

Visiones a favor de elevar punto de corte y tratar, señalan como ejemplo:

- Las concentraciones de 25 OH vitamina D ≥ 40 ng/mL se asociarían a >65% menor riesgo de cáncer que niveles ≤ 20 ng/mL³ (análisis de cohortes agrupadas, en mujeres)
- Deficiencia de vitamina D y riesgo de mortalidad en población general en población general: un metaanálisis de estudios de cohortes prospectivas⁴ (descenso no lineal de mortalidad, óptimo 75-87,5 nmol/L o ≥ 30 ng/mL)
- Protección frente a infecciones respiratorias (metaanálisis⁵ Martineau AR et al, 2017), pero sólo efecto relevante en aquellos con <10 ng/mL)
- *Vitamin D metabolism, functions and needs: from science to health claims*⁶ (revisión Battault S et al, 2012).
- Organizaciones militantes a favor de una intervención más agresiva: vitaminDcouncil.org, [vitamin D wiki](http://vitaminDwiki.org).
 - Entrada (nov 2016 VitaminDwiki) con info **a favor** de suplementación: [Should adults take vitamin D supplements to prevent disease \(no, if you ignore most of the studies\)?](http://vitaminDwiki.org) Nov 2016

Recomendaciones para interpretar niveles séricos de 25OH vitamina D

Bouillon R. *Comparative analysis of nutritional guidelines for vitamin D*. Nature Reviews Endocrinology (Published online 07 April 2017)



³ Mcdonnell SL, Baggerly C, French CB, Baggerly LL, Garland CF, Gorham ED, et al. Serum 25-Hydroxyvitamin D Concentrations ≥ 40 ng/ml Are Associated with >65% Lower Cancer Risk: Pooled Analysis of Randomized Trial and Prospective Cohort Study. Plos One 2016;11(4).

⁴ Zittermann A, Iodice S, Pilz S, Grant WB, Bagnardi V, Gandini S. Vitamin D deficiency and mortality risk in the general population: a meta-analysis of prospective cohort studies. American Journal of Clinical Nutrition 2011;95(1):91–100.

⁵ Martineau AR et al. Vitamin D supplementation to prevent acute respiratory tract infections: systematic review and meta-analysis of individual participant data. BMJ 2017; 356

⁶ Battault S, Whiting SJ, Peltier SL, Sadrin S, Gerber G, Maixent JM. Vitamin D metabolism, functions and needs: from science to health claims. European Journal of Nutrition 2012;52(2):429–41.

¿Significación funcional de elevación de punto de corte?

Poco clara.

Sobreestimación de la deficiencia llevaría un uso excesivo de suplementación, especialmente si se plantea cribado en poblaciones.

IOM (institute of Medicine)		
Deficiencia	< 30 nmol/L (12 ng/mL)	Basados en indicadores de salud ósea (no beneficio por encima de lo recomendado)
Insuficiencia	30-50 nmol/L (12-20 ng/mL)	
Suficiencia	50-75 nmol/L (20-30 ng/mL)	

FMC (Tratamiento De La Hipovitaminosis D. FMC - 23.8 (2016): 474-79)		
Deficiencia	< 25 nmol/L (10 ng/mL)	Requieren evaluación bioquímica si ≤ 10 ng/mL (deficiencia): calcio, fósforo, fosfatasa alcalina, urea, creatinina, electrolitos, ac. transglutaminasa .
Insuficiencia	25-50 nmol/L (10-20 ng/mL)	
Hipovitaminosis	50-75 nmol/L (20-30 ng/mL)	
Deseables	75-125 nmol/L (30-50 ng/mL)	

Ingesta mínima y suplementos

La información de beneficios de salud con la ingesta de vitamina D en cantidades concretas no es concluyente, más allá de la salud ósea⁷.

Se basa en un **corte de normalidad ≥ 20 ng/ml (50 nmol/L)** para buena salud ósea, que no debe elevarse salvo un claro beneficio. La mayor parte lo lograría con una mínima exposición solar.

- EAR (estimated average requirements): se usa para planificar y evaluar dieta en **poblaciones**.
- RDA (recommended dietary allowances): cantidad que cubre necesidades en casi toda la población [para llegar a niveles requeridos].

	IOM (institute of Medicine)	Endocrine Society (EEUU)	PAPPS (semFYC 2016)
Vitamina D	600 IU/d (1-70 años) 800 UI/d (>70 años) Máximo 4000 UI/d	1500-2000 UI/d en >18 años (máximo 10000UI/d)	800–1.000 UI/día en adultos
Calcio	1000 μ g/d (19-70 años varones) 1200 μ g/d (mujeres 51 o más, varones > 70 años) Máximo 2000-2500 μ g/d		

⁷ IOM. Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D. 2011

Respecto al calcio, no existen pruebas del beneficio en la salud ósea de exceder esas cantidades recomendadas. Cantidades mayores de 1200 a 1500 mg/día pueden aumentar el riesgo de litiasis, enfermedad cardiovascular e ictus. Existe controversia⁸.

La **AGS (American Geriatric Society)**⁹ recomienda mantener a ancianos con 25 OH vitamina D ≥ 30 ng/mL, especialmente a los más frágiles, con mayor riesgo de fracturas y caídas. Para ello describe dos estrategias con las que se lograría ese objetivo con el 92% de las personas: ingesta diaria en (>70 años) de 4000 UI o individualizar en función de color de piel, masa corporal, y exposición solar. No considera precisa medición de niveles antes o durante la suplementación. Si el objetivo es la *reducción de caídas*, recomienda suplementos de al menos 1000 UI/d de vitamina D en ≥ 65 años residentes en la comunidad, y añadir 1000-1200 UI/d de calcio en aquellos institucionalizados.

La **USPSTF** recomienda suplementación con vitamina D (la mediana de los estudios estaba en 800 UI/d), en ≥ 65 años no institucionalizados con aumento de riesgo de caídas (por historia reciente de caídas o deficiencia de vitamina D) (recomendación B, 2014).

Sobre la causalidad en algunos problemas de salud

Se han encontrado concentraciones bajas en casi todas las patologías donde se han estudiado, pero **actualmente** aún está por demostrar si la suplementación tiene efectos que demuestren la causalidad de las múltiples asociaciones encontradas¹⁰. [Info de estudios de intervención recopilada en Vitamin D Wiki](#).

En este momento escasas pruebas:

- Lips P, Gielen E, Schoor NMV. Vitamin D supplements with or without calcium to prevent fractures. BoneKEy Reports 2014;3.
- MAVIDOS (suplementación materna): análisis de subgrupos sugiere que suplementación tiene beneficios si < 30 nmol/L (12 ng/mL).
- Ian Reid et al. Effects of vitamin D supplements on bone mineral density: a systematic review and meta-analysis. The Lancet - 01/2014: Sin efecto salvo niveles similares al anterior).
- An Lehouck et al. High Doses of Vitamin D to Reduce Exacerbations in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Annals of Internal Medicine - 01/2012: Dintel parecido (25-30 nmol/L) post-hoc para reducir exacerbaciones de EPOC.
- Bolland et al. Vitamin D supplements do not reduce mortality risk. BMJ - 04/2014: Suplementos en pacientes con > 30 nmol/L (12 ng/mL) no afecta a caídas, fracturas, IAM, ictus, cáncer...
- Karen Hansen et al. Treatment of Vitamin D Insufficiency in Postmenopausal Women. JAMA Internal Medicine - 10/2015. El tratamiento de niveles bajos de vitamina D no ha mostrado efectividad en mujeres postmenopáusicas sin osteoporosis menores de 75 años.

Todo ello sólo sugiere causalidad con 25 (OH) D $< 25-30$ nmol/L (10-12 ng/mL).

Muchas publicaciones consideran 21-29 ng/mL *déficit relativo* y < 20 ng/mL *insuficiencia*.

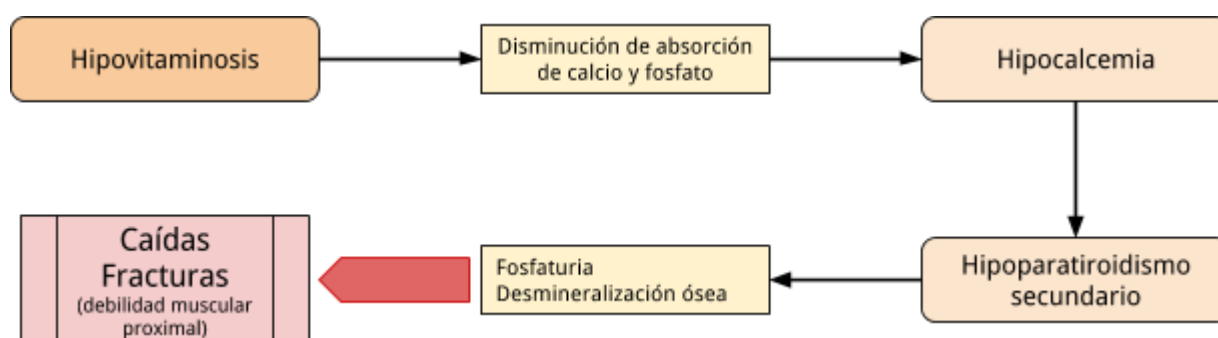
⁸ Cosman et al. Clinician's Guide to Prevention and Treatment of Osteoporosis. Osteoporosis International. 2014;25(10):2359-81.

⁹ American Geriatrics Society Consensus Statement: Vitamin D for Prevention of Falls and their Consequences in Older Adults (2013-2014)

¹⁰ Reid IR. Towards a trial-based definition of vitamin D deficiency. The Lancet Diabetes & Endocrinology 2016;4(5):376-7.

Vitamina D y...	
Fracturas	Estudios contradictorios para la asociación fracturas-niveles de vitamina D ¹¹ . Tampoco en osteoporosis. No está clara en administración sin calcio. Combinados aportan pequeño efecto en institucionalizados.
Caídas	Dosis >700 UI/día previenen caídas en ancianos (↑ equilibrio y fuerza). USPSTF 2013 (vitamina D sola): 800 UI/d prevención de caídas en >65 años institucionalizados con mayor riesgo de caídas
Mortalidad	Cochrane (2014): colecalciferol. NNT 150 5 años (D ₃) en mujeres/hombres de edad avanzada que viven independientes sin ayuda o institucionalizados. Cáncer NNT 250 5-7 años Efectos adversos: cálculos (D ₃ +calcio)
Cáncer	Cochrane (2014): no evidencia.
HTA y enfermedad CV	Asociación, pero no evidencia en ensayos.
Infecciones respiratorias	Murdoch 2012 JAMA: ineficaz para reducir incidencia y severidad. Martineau AR et al, metaanálisis BMJ 2017), pero sólo efecto relevante en aquellos con <10 ngl/mL)
Bienestar mental	Vitamina D ₃ : déficit relación con depresión (Anglin et al. 2013, Br J Psychiatry. 2013 Feb;202:100-7), pero evidencia de suplementos poco clara.
Artritis reumatoide	No pruebas del papel de suplementos
Esclerosis múltiple	No pruebas del papel de suplementos

Vitamina D y Caídas



¹¹ Meyer HE, Holvik K, Lips P. Should vitamin D supplements be recommended to prevent chronic diseases? BMJ 2015;350. No, pero 600-800 UI/d + calcio (0-1000 mg/d, según ingesta) en ancianos, pueden recomendarse para prevenir fracturas.

Tratamiento¹²

La **exposición solar es la fuente de vitamina D más eficiente**: cara y brazos al sol 10' equivalen a ingesta de 200 UI.

Múltiples regímenes de dosificación han demostrado eficacia, lo que sugiere que la frecuencia de administración parece menos importante que la dosis total acumulada.

- Si insuficiencia (< 20 ng/mL), 50000 UI/semana 6 semanas y mantenimiento 600-800 UI/día para mantener niveles (o 25000 UI/mes en dosis única).
- En individuos de alto riesgo con niveles de 25(OH)D de 20-30 ng/ml (50-75 nmol/l) puede ser suficiente la administración diaria de 600-800 UI de vitamina D.

Colectalciferol - D₃ .Deltius® 25000 UI/2,5 ml (frascos de 2,5 ml, 200 UI/gota) .Vitamina D3 Kern Pharma® 20000 UI/10 ml (frascos de 10 y 30 ml, 12 gotas= 800 UI) .Presentaciones con calcio (varias)	Esperable aumento 0,7-1 ng/ml de 25 (OH) vitamina D cada 100 UI administradas.
Calcidiol o calcifediol - 25 (OH) D .Hidroferol® 16000 UI/ampolla o cápsula	Síntesis hepática a partir de D ₃ Precisa riñón normofuncionante.
Calcitriol - 1,25(OH)₂D .Rocaltrol® 0,25 o 0,5 µg/cápsula (visado de inspección)	Producto de síntesis renal a partir de calcifediol. Elección en caso de déficit de de síntesis renal. Estrecho margen terapéutico y más hipercalcemias.
Paracalcio .Zemplar® sol iny (1,2 y 5 µg/ml)	Derivado sintético. En caso de hiperparatiroidismo secundario a IRC

Práctica clínica

1. Considerar cribado (adultos)

- No existe evidencia de los beneficios del cribado a nivel poblacional.
- **US Preventive Task Force** concluye (noviembre de 2014) que la **evidencia actual es insuficiente para establecer el balance riesgo-beneficio del cribado en adultos asintomáticos**¹³.
- En la bibliografía se exponen tablas de población con riesgo de déficit de vitamina D, para considerar medición de niveles de 25 (OH) D (National Osteoporosis Foundation, American Geriatric Society, American Endocrine Society).
- El **marcador recomendado es 25 (OH) D**, y **no utilizar 1,25(OH)₂D salvo en ciertos trastornos** del metabolismo de vitamina D y fósforo (hipercalcemia, insuficiencia renal).

¹² Tratamiento De La Hipovitaminosis D." FMC - Formación Médica Continuada En Atención Primaria 23.8 (2016): 474-79.

Sin conflicto de intereses: Marcas comerciales seleccionadas para recordatorio personal.

¹³ Vitamin D Deficiency: Screening. Final Update Summary: Vitamin D Deficiency: Screening - US Preventive Services Task Force. Release Date: November 2014.

<https://www.uspreventiveservicestaskforce.org/Page/Document/RecommendationStatementFinal/vitamin-d-deficiency-screening>

Adultos con factores de riesgo para déficit de vitamina D	Ancianos institucionalizados
	Ancianos con osteoporosis o con riesgo aumentado de caídas y fracturas
	Ancianos inmobilizados u hospitalizados (fundamentalmente con fracturas de cadera)
	Malabsorción intestinal (pacientes con celiaquía, enfermedad inflamatoria intestinal, gastrectomía, cirugía bariátrica, fibrosis quística, enteritis rádica)
	Personas que durante todo el año utilizan ropas que cubren todo el cuerpo, sobre todo mujeres embarazadas de piel oscura
	Pacientes con patologías que contraindiquen la exposición solar
	Grandes quemados (aunque se expongan al sol)
	Pacientes con insuficiencia renal, insuficiencia hepática, hiperparatiroidismo u obesidad mórbida
	Pacientes con signos de osteomalacia o dolores óseos
	Pacientes con niveles aumentados de fosfatasa alcalina o PTH y pacientes con niveles bajos de calcio y fósforo
	Medicaciones: fenitoína, corticoides, antiretrovirales, colestiramina, imidazoles.
	Enfermedades que forman granulomas (sarcoidosis, tuberculosis, histoplasmosis)
	Algunos linformas

2. Tratamiento según niveles de 25 (OH) vitamina D

- Si se trata según niveles, los ensayos clínicos muestran **beneficio tratando 25 (OH) D < 10-12 ng/mL** (25-30 nmol/L).
- No se recomienda utilizar megadosis anuales, asociadas a mayor riesgo de caídas y fracturas en ancianos.
- El tratamiento de niveles bajos de vitamina D (población con 14 a 27 ng/mL) con objetivo ≥ 30 ng/mL no ha mostrado efectividad en mujeres postmenopáusicas sin osteoporosis menores de 75 años¹⁴.

Deficiencia: <10 ng/mL (25 nmol/L)	1000-3000 UI/d 4-6 semanas o 50000 UI/d 7 días y mantenimiento 1400-2000 UI/d
Insuficiencia: 10-20 ng/ml (25-50 nmol/L)	50000 UI/semana 6 semanas y mantenimiento 600-800 UI/día para mantener niveles (o 25000 UI/mes en dosis única).
Hipovitaminosis: 20-30 ng/mL	600-800 UI/día
Gastrectomía o malabsorción	Pueden ser necesarias hasta 10000-50000 UI/d
<i>Comprobar niveles en 3-4 meses</i>	

¹⁴ Karen Hansen et al. Treatment of Vitamin D Insufficiency in Postmenopausal Women. JAMA Internal Medicine - 10/2015

3. Tratamiento de población de riesgo

De nuevo, **enfoques variados**, como tratar si la ingesta es insuficiente.

National Osteoporosis Foundation (2014) recomienda usar suplementación de calcio en mujeres de 51 o más años y varones de 71 o más años si su ingesta no llega a 1200 mg/día, y en varones de 50-70 años si no llega a 1000 mg/d, y añadir suplementación de vitamina D a mayores de 50 años si no logran la cantidad recomendada (800-1000 IU/d)

Estimating daily dietary calcium intake

Step 1: Estimate calcium intake from calcium-rich foods^a

Product	# of servings/day	Estimated calcium/serving, in mg	Calcium in mg
Milk (8 oz.)	_____	×300	= _____
Yogurt (6 oz.)	_____	×300	= _____
Cheese (1 oz. or 1 cubic in.)	_____	×200	= _____
Fortified foods or juices	_____	×80 to 1,000 ^b	= _____
			Subtotal = _____
Step 2: Add 250 mg for nondairy sources to subtotal above			+250
			Total calcium, in mg = _____

^aAbout 75 to 80 % of the calcium consumed in American diets is from dairy products

^bCalcium content of fortified foods varies

O evitar la suplementación, salvo población de alto riesgo de caídas y fracturas (USPSTF, 2013)

- **Recomendación en contra** de suplementación de 400 UI de vitamina D o menos y 1000 mg o menos de calcio para prevención primaria de fracturas en mujeres postmenopáusicas no institucionalizadas. Más riesgo que beneficio.
- **Efectiva** la suplementación para prevenir caídas en **adultos institucionalizados mayores de 65 años con riesgo aumentado de caídas** (recomendación B). No establece una herramienta de elección para evaluar el riesgo de caídas. Dosis: 800 UI vitamina D en mayores de 70 años.
- **No establecido** balance riesgo-beneficio de la suplementación combinada en prevención primaria de fracturas en mujeres premenopáusicas o en hombres.
- **No establecido** balance riesgo-beneficio de suplementos de más de 400 UI de vitamina D y más de 1000 mg de calcio para prevención primaria en mujeres no institucionalizadas.

Bibliografía (además de las notas a pie de página)

1. @air_garcia. Suplementos de vitamina D ¿qué hay de nuevo, viejo? e-PANORAMIX. 2014. <https://epanoramix.wordpress.com/2013/12/03/vitamina-d-que-hay-de-nuevo/> (accessed Dec 6, 2016).
2. Battault S, Whiting SJ, Peltier SL, Sadrin S, Gerber G, Maixent JM. Vitamin D metabolism, functions and needs: from science to health claims. *European Journal of Nutrition* 2012; **52**: 429–41.
3. Cosman F, Beur SJD, Leboff MS, *et al.* Clinician's Guide to Prevention and Treatment of Osteoporosis. *Osteoporosis International* 2014; **25**: 2359–81.
4. Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D. 2011. DOI:10.17226/13050.
5. Gupta P, Shah D. Vitamin D deficiency: Is the pandemic for real? *Indian Journal of Community Medicine* 2015; **40**: 215.
6. Hansen KE, Johnson RE, Chambers KR, *et al.* Treatment of Vitamin D Insufficiency in Postmenopausal Women. *JAMA Internal Medicine* 2015; **175**: 1612.
7. Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, *et al.* Evaluation, Treatment, and Prevention of Vitamin D Deficiency: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2011; **96**: 1911–30.
8. Holick MF. Vitamin D Deficiency. *New England Journal of Medicine* 2007; **357**: 266–81.
9. Lips P, Gielen E, Schoor NMV. Vitamin D supplements with or without calcium to prevent fractures. *BoneKey Reports* 2014; **3**. DOI:10.1038/bonekey.2014.7.
10. McDonnell SL, Baggerly C, French CB, *et al.* Serum 25-Hydroxyvitamin D Concentrations ≥ 40 ng/ml Are Associated with $>65\%$ Lower Cancer Risk: Pooled Analysis of Randomized Trial and Prospective Cohort Study. *Plos One* 2016; **11**. DOI:10.1371/journal.pone.0152441.
11. Meyer HE, Holvik K, Lips P. Should vitamin D supplements be recommended to prevent chronic diseases? *Bmj* 2015; **350**. DOI:10.1136/bmj.h321.
12. Moyer VA. Vitamin D and Calcium Supplementation to Prevent Fractures in Adults: U.S. Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *Annals of Internal Medicine* 2013. DOI:10.7326/0003-4819-158-9-201305070-00603.
13. Ramírez FB, Pérez LR, Trigo AP, Núñez CG, Pulido BG. Tratamiento de la hipovitaminosis D. *FMC - Formación Médica Continuada en Atención Primaria* 2016; **23**: 474–9.
14. Reid IR. Towards a trial-based definition of vitamin D deficiency. *The Lancet Diabetes & Endocrinology* 2016; **4**: 376–7.
15. Ross AC. The 2011 report on dietary reference intakes for calcium and vitamin D. *Public Health Nutrition* 2011; **14**: 938–9.
16. Vitamin D Deficiency: Screening. Final Update Summary: Vitamin D Deficiency: Screening - US Preventive Services Task Force. <https://www.uspreventiveservicestaskforce.org/Page/Document/UpdateSummaryFinal/vitamin-d-deficiency-screening> (accessed Dec 6, 2016).
17. Zittermann A, Iodice S, Pilz S, Grant WB, Bagnardi V, Gandini S. Vitamin D deficiency and mortality risk in the general population: a meta-analysis of prospective cohort studies. *American Journal of Clinical Nutrition* 2011; **95**: 91–100.