



ARTÍCULOS ORIGINALES / Originals

DÉFICIT DE VITAMINA D EN MUJERES OSTEOPORÓTICAS POSTMENOPÁUSICAS CON SOBREPESO / OBESIDAD

María Silvia Larroude*, María Susana Moggia, Giselle Lichtcajger, Marta Pérez Sainz, Zulema Man.**

Centro TIEMPO, Buenos Aires, Argentina.

Resumen

La osteoporosis y la obesidad son dos trastornos de la composición corporal que están en aumento en la población actual. Objetivo: Establecer la prevalencia del déficit de vitamina D (VD) en una población de mujeres postmenopáusicas (MPM), osteoporóticas, con sobrepeso (SP) y obesidad (OB). Material y método: Se evaluaron 397 MPM, con una edad promedio de 65 (53-98) años, con diagnóstico de OP realizado por densitometría mineral ósea (DMO) en un equipo GE Lunar Prodigy, por absorciometría dual de rayos X (DXA), en la ciudad de Buenos Aires, área metropolitana (latitud 35° S) que asistieron al Centro TIEMPO entre octubre y diciembre de 2009, para la evaluación de la masa ósea. Se excluyeron las pacientes con enfermedad tiroidea, hepática e insuficiencia renal y las que

recibían corticosteroides, anticonvulsivantes y anticoagulantes. Se consideró el IMC <19 como de bajo peso (BP), entre 19 -25 como normopeso (NP), entre 25-30 como SP y mayor de 30 como OB. La 25OH vitamina D (25OHD) fue medida por RIA con un kit de Diasorin y los niveles hallados fueron estratificados en <20, entre 20 y 30, entre 30 y 40 y >40 ng/ml. Se realizó el estudio estadístico con test de Pearson, Chi-cuadrado y test exacto de Fisher. Resultados: En las MPM estudiadas se registró BP en 2% (n=8), edad promedio 66 (54-80) años; NP en 37,8% (n=150), edad promedio 64 (53-79) años; SP en 45,3% (n=180), edad promedio 66 (55-98) años; y OB en 14,9% (n=59), edad promedio 67 (54-80) años. No se detectaron MPM con deficiencia de 25OHD (<10 ng/ml). En las pacientes con OB, 44,8% (n=26) presentaron valores

* Correo electrónico: mariasilvia.larroude@gmail.com

** Recientemente fallecida.

de 25OHD <20 ng/ml, 41,4% (n=24) entre 20 y 30 ng/ml, y 13,8% (n=8) entre 30 y 40 ng/ml. El porcentaje de mujeres con OP y OB, con 25OHD <20 ng/ml comparado con el grupo de sobrepeso y normopeso fue más alto, y la diferencia fue estadísticamente significativa: test de Pearson, Chi cuadrado, p=0,00048 y test exacto de Fischer, p=0,0006. En el grupo de MPM con SP, 23,9% (n=43) presentaron valores de 25OHD <20 ng/ml, 53,3% (n=96) entre 20 y 30 ng/ml, 22,2% (n=40) entre 30 y 40 ng/ml y 0,6% (n=1) >40 ng/ml. En el grupo de pacientes con NP, 22,5% (n=34) presentaron valores de 25OHD <20 ng/ml, 47,7% (n=72) entre 20 y 30 ng/ml, 24,5% (n=37) entre 30 y 40 ng/ml y 5,3% (n=8) >40 ng/ml. Entre las MPM con BP, sólo en una (12,5%) el valor de la 25OHD fue <20 ng/ml; 75,0% (n=6) tenían entre 20 y 30 ng/ml y 12,5% (n=1) entre 20 y 30 ng/ml. Conclusión: en nuestra población de mujeres osteoporóticas son prevalentes tanto sobrepeso y obesidad como niveles deficientes de VD.

Palabras claves: vitamina D, sobrepeso, obesidad.

Summary

DEFICIT OF VITAMIN D IN POSTMENOPAUSAL OSTEOPOROTIC WOMEN WITH OVERWEIGHT / OBESITY

Osteoporosis and obesity are two disorders of body composition, which are currently increasing in the population. Objective: To establish the prevalence of vitamin D (VD) deficiency in a population of osteoporotic postmenopausal women (MPM), with overweight (SP) and obesity (OB). Material and Methods: We evaluated 397 MPM, with a mean age of 65 (53-98) years, diagnosed with osteoporosis (OP) by bone mineral densitometry (BMD) with a GE Lunar Prodigy, by dual X-ray ab-

sorptiometry (DXA) in the city of Buenos Aires, metropolitan area (latitude 35° South) who attended to Centro TIEMPO between October and December 2009, for evaluation of bone mass. We excluded patients with thyroid, liver and kidney disease, and those receiving corticosteroids, anticonvulsants and anticoagulants. Body Mass Index (BMI) was classified as follows: <19 underweight (BP), between 19 and 25 normal weight (NP), between 25 and 30 SP, and greater than 30 OB. Serum 25OHD was measured by RIA using a Diasorin kit and results were stratified into <20, between 20 and 30, between 30 and 40, and >40 ng/ml. Statistical analysis was performed with Pearson's test, Chi-Square and Fisher's exact test. Results: In this sample of MPM, BP was present in 2% (n=8), mean age 66 (54-80) years, NP in 37.8% (n=150), mean age 64 (53-79) years, SP 45.3% (n=180), mean age 66 (55-98) years, and OB in 14.9% (n=59), mean age 67 (54-80) years. Values of 25OHD deficiency (<10 ng/ml) were not detected. In patients with OB, 44.8% (n=26) had 25OHD values <20, 41.4% (n=24) between 20 and 30, and 13.8% (n=8) between 30 and 40 ng/ml. The percentage of women having OP and OB, with 25OHD <20 ng/ml was higher compared with the overweight and normal weight group; the difference was statistically significant: Pearson χ^2 test p= 0.00048, and Fischer's exact test, p=0.0006. In the MPM group with SP, 23.9% (n=43) had values of 25OHD <20, 53.3% (n=96) between 20 and 30, 22.2% (n=40) between 30 and 40, and 0.6% (n=1) >40 ng/ml. In the group of patients with NP, 22.5% (n=34) had 25OHD values <20, 47.7% (n=72) between 20 and 30, 24.5% (n=37) between 30 and 40, and 5.3% (n=8) >40 ng/ml. Among MPM with BP, only in one (12.5%) the value was <20, 75.0% (n=6) had between 20 and 30, and 12.5% (n=1) between 20 and 30 ng/ml. Conclusion: Among postmenopausal women with osteoporosis, overweight/obesity and vitamin D deficiency are prevalent.

Key words: vitamin D, overweight, obesity.



Introducción

La obesidad (OB) constituye en la actualidad una epidemia mundial que se relaciona con un incremento de desórdenes tales como diabetes, hipertensión arterial y enfermedad cardiovascular. También está asociada a la disminución de la actividad física y a un aumento de la vida sedentaria, lo que genera mayor morbilidad y mortalidad. Altera la absorción, el metabolismo, la distribución y la excreción de los nutrientes, mientras que la adiposidad afecta el depósito y disponibilidad de los nutrientes.^{1,2}

En el mundo 250 millones de adultos son considerados obesos ya que presentan un índice de masa corporal (IMC) ≥ 30 kg/m². La obesidad (OB) se divide según el IMC en grado I: 30-34,9, grado II 35-39,9 y grado III u OB mórbida ≥ 40 kg/m².

Los datos de la *National Health and Nutrition Examination Survey* (NHANES) muestran que el 65% de la población adulta norteamericana presenta sobrepeso (SP) (IMC > 25 y hasta 30 kg/m²). La OMS calcula que para el 2015 habrá 2,3 billones de adultos con sobrepeso y 700 millones serán obesos.^{1,2}

La vitamina D (VD) es esencial para la salud ósea y musculoesquelética, y junto con el calcio, la PTH y la calcitonina, es un regulador de la estabilidad del metabolismo fosfocálcico.^{3,4}

El Instituto de Medicina define como deficiencia a la concentración de 25OHVD < 20 ng/ml o < 50 nmol/l.⁵ De acuerdo a la clasificación de Mackenna y Freaney se considera deficiencia a niveles inferiores de 10 ng/ml, insuficiencia entre 10 y 20 ng/ml, hipovitaminosis entre 20 y 40 ng/ml y valores deseables a niveles mayores de 40 ng/ml de 25OHVD.^{6,7} Según Chapuy y col. el rango de suficiencia de VD es superior a 31 ng/ml.⁷ Se ha descrito que solo 10,6% de las personas entre 20 y 49 años con SP y OB tienen valores ≥ 36 ng/ml de VD.⁸

Por otra parte, la osteoporosis (OP) es también un importante problema de salud pública, que se caracteriza por la excesiva fragili-

dad esquelética y por la susceptibilidad a las fracturas de bajo trauma. La OP genera más de 1.500.000 de fracturas osteoporóticas en Estados Unidos, incluyendo 300.000 fracturas de cadera y 700.000 fracturas vertebrales.¹

En la Argentina el porcentaje anual de fracturas es de 488/100000 en mayores de 50 años y la prevalencia de fracturas vertebrales en el mismo rango etáreo es del 16,2%. Asimismo 2 de 4 mujeres tienen osteopenia, 1 OP y una es normal medida por densitometría mineral ósea.⁹

En general se acepta que la obesidad tiene un efecto protector sobre el tejido óseo, sin embargo algunos estudios han revelado lo contrario: que la obesidad no es tan beneficiosa o tiene un efecto negativo sobre osteoporosis y los pacientes OB presentan menores niveles séricos de vitamina D.

Por lo tanto nuestro objetivo fue evaluar la prevalencia del déficit de VD en una población de mujeres postmenopáusicas (MPM), osteoporóticas, con SP y OB no mórbida de la ciudad de Buenos Aires.

Materiales y métodos

Se evaluaron 397 MPM, con una edad promedio de 65 (53-98) años, con diagnóstico de OP realizado por densitometría mineral ósea (DMO) en un equipo GE Lunar Prodigy, por absorciometría dual de rayos X (DXA), en la ciudad de Buenos Aires, área metropolitana (latitud 35° Sur) que asistieron al Centro TIEMPO entre octubre y diciembre de 2009, para la evaluación de la masa ósea. Se excluyeron las pacientes con enfermedad tiroidea, hepática e insuficiencia renal y las que recibían corticosteroides, anticonvulsivantes y anticoagulantes.

Se consideró el IMC < 19 como de bajo peso (BP), entre 19 y 25 como normopeso (NP), entre 25 y 30 como SP, y mayor de 30 como OB. La 25OHD fue medida por RIA con un kit de Diasorin, y los resultados fueron estratificados en: < 20 ng/ml, 20-30 ng/ml, 30-40 ng/ml y > 40 ng/ml.

Se realizó el estudio estadístico con test de Pearson, Chi-cuadrado y test exacto de Fisher.

Resultados

En las MPM estudiadas se registró BP en 2% (n=8; edad promedio 66 [54-80] años), NP en 37,8% (n=150; edad promedio 64 [53-79] años), SP en 45,3% (n=180; edad promedio 66 [55-98] años) y OB en 14,9% (n=59; edad promedio 67 [54-80] años).

En nuestro grupo de pacientes no teníamos OB mórbida, el promedio de IMC fue para SP: 27,44 (25,08-30) y OB: 32,15 (30,02-39,18) de los cuales OB grado I eran 52 pacientes, IMC promedio 31,49 (30,02-34,67) y OB grado II 6 pacientes IMC promedio 37,95 (36-39,18).

No se detectaron MPM con valores de deficiencia de 25OHD. En las pacientes con OB, 44,8% (n= 26) presentaron valores de

25OHD <20 ng/ml; 41,4% (n=24) tuvieron valores de 20-30 ng/ml, y 13,8% (n=8) valores de 30-40 ng/ml. El porcentaje de mujeres con OP y OB que mostraron valores de 25OHD <20 ng/ml comparado con el grupo de sobrepeso y normopeso fue más alto y la diferencia fue estadísticamente significativa: test de Pearson, Chi cuadrado, p=0,00048 y test exacto de Fischer, p=0,0006. En el grupo de MPM con SP, 23,9% (n=43) presentaron valores de 25OHD <20 ng/ml, 53,3% (n=96) valores de 20-30 ng/ml, 22,2% (n=40) de 30-40 ng/ml y 0,6% (n=1) de >40 ng/ml. En el grupo de pacientes con NP, 22,5% (n=34) presentaron valores de 25OHD <20 ng/ml, 47,7% (n=72) de 20-30 ng/ml, 24,5% (n=37) de 30-40 ng/ml y 5,3% (n=8) de >40 ng/ml. En las MPM con BP, 12,5% (n=1) tuvieron valores de 25OHD <20 ng/ml; 75,0% (n=6) de 20-30 ng/ml, y 12,5% (n=1) de 20-30 ng/ml.

Tabla 1. Niveles de 25OHD de acuerdo al IMC

25OHD ng/ml	BP n (%)	NP n (%)	SP n (%)	OB n (%)
<20	1 (12,5%)	33 (24,4%)	43(23,9%)	26 (44,8%)*
20-30	6 (75%)	64 (47,4%)	96 (53,3%)	25 (41,4%)
30-40	1 (12,5%)	32 (23,7%)	40 (22,2%)	8 (13,8%)
40	0 (0%)	6 (4,4%)	1 (0,5%)	0
n=397	8 (2%)	150 (37,8%)	180 (45,3%)	59 (14,9%)

*Test de Pearson, Chi cuadrado, p=0,00048; test exacto de Fischer, p=0,0006

Discusión

La VD es importante para el desarrollo del hueso y del músculo y está involucrada en su función y preservación. La concentración sérica de 25OHD, es el mejor indicador del nivel de VD, considerándose óptimo el valor asociado a la normalidad de la PTH.

La VD es un regulador del metabolismo del calcio directamente por la absorción intestinal de

calcio e indirectamente a través de la PTH sobre el metabolismo óseo y su absorción renal.^{10,11}

Los receptores de la VD se encuentran ubicados prácticamente en todo el organismo, entre otros lugares en el intestino, el tejido adiposo, el músculo cardíaco, el esqueleto y las células beta del páncreas. Recientemente se han reportado efectos de la VD sobre la homeostasis de la glucosa y efectos directos



e indirectos sobre la secreción de insulina, aunque estos mecanismos todavía son controvertidos.¹⁰⁻¹²

En la OB existe un aumento de calorías consumidas, pero con pobre ingesta de proteínas, vitaminas y minerales y con una alteración de la absorción de nutrientes, y también de su metabolismo, distribución y excreción. Se ha encontrado una deficiencia de vitamina D en el 48,7% de los casos, y también es altamente prevalente la deficiencia de vitamina B₁₂ y zinc; la deficiencia de fosfato es del 5-10% y la de magnesio del 5%.

Los pacientes con OB presentan menores niveles séricos de VD, porque suelen tener menor exposición a la luz solar y por ende a la radiación ultravioleta, y porque además realizan menor actividad física. Es posible además que se produzca el secuestro de VD por los adipocitos, que esté disminuida la producción hepática de 25OHD debido a la esteatosis hepática, que haya una disminución de la síntesis por la piel y que exista un secuestro de la vitamina D en el tejido adiposo, lo que implica la reducción de su biodisponibilidad. El IMC está inversamente relacionado al nivel sérico de 25OHD,⁶ encontrándose en algunos casos niveles altos de PTH que pueden ser explicados por esa disminución de la vitamina D.⁴⁻¹³

Toh y col. realizaron un estudio retrospectivo y concluyeron que el 57% de pacientes obesas eran deficientes en VD y 25% tenían PTH aumentada antes de la cirugía bariátrica.

Asimismo Carlin y col. reportan 60% de disminución de VD en población obesa.¹⁴

Nuestras pacientes con OB son caucásicas de la ciudad de Buenos Aires, área metropolitana (latitud 35° S) que fueron asistidas entre octubre y diciembre (finales de la primavera en hemisferio sur), de las cuales 44,8% tenían valores de insuficiencia de VD (10-20 ng/ml), 41,8% valores de hipovitaminosis y solamente 13,8 % presentaban valores deseables (30-40 ng/ml).

Es de destacar que la mayoría de los trabajos están evaluando pacientes con obesidad mórbida o en plan para cirugía bariátrica, existiendo pocos trabajos discriminando el valor de VD en los diferentes grados de OB y sobrepeso.

Además en nuestra población estudiada con SP y OB y baja VD los pacientes tienen también OP. Como es sabido se considera que el SP y la OB tienen un efecto protector sobre la OP y esto estaría fundamentado por: la carga mecánica sobre el esqueleto, efectos de las células beta del páncreas y las adipocinas. La hiperinsulinemia secundaria a la resistencia a la insulina podría explicar el aumento en la circulación de las hormonas sexuales, tales como andrógenos y estrógenos, al disminuir la producción de la globulina transportadora de los esteroides sexuales con la consiguiente disminución de la actividad del osteoclasto y aumento de la actividad osteoblástica.^{4,15}

Sin embargo la grasa ha comenzado a considerarse como un órgano endocrino activo que modula la homeostasis energética. El tejido adiposo secreta varias citoquinas inflamatorias incluyendo interleuquina 6, factor de necrosis tumoral α , resistina, leptina y adiponectina que están comprometidas en el metabolismo óseo, contribuyendo a la relación compleja entre el hueso y la grasa que podrían afectarlo en forma negativa, asimismo es afectado por la edad y el sexo femenino, el *status* postmenopáusico y la vida sedentaria.^{15,16}

La ganancia de peso en la posmenopausia generaría un aumento global de los adipocitos, los cuales son una importante fuente de estrógenos, derivados de la aromatización, que podrían preservar la masa ósea. Sin embargo, recientemente se ha mostrado en estudios epidemiológicos que la grasa corporal puede ser un factor de riesgo para fracturas y/u OP.^{3,16} En los últimos años se ha detectado que 1 de cada 4 mujeres postmenopáusicas con fracturas clínicas son obesas. Asimismo

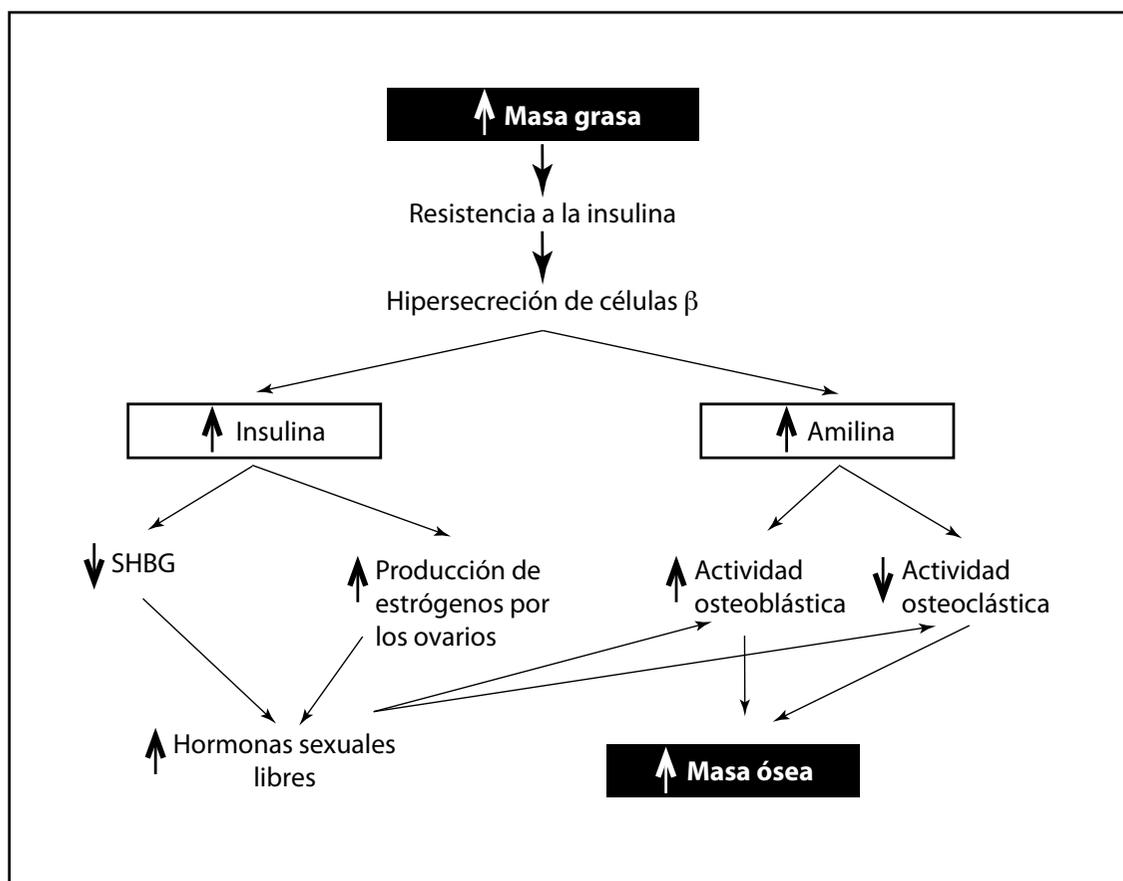


Figura 1. Mecanismo principal de asociación de hiperinsulinemia y obesidad favoreciendo el aumento de la masa ósea (esquema modificado de Reid¹⁵).

la obesidad es un factor de riesgo para fracturas de tobillo y miembros inferiores, con un incremento en el riesgo de caídas y reducción de la movilidad.¹⁷

Es importante remarcar que en nuestra población 14,9% de las MPM con OP tenían OB, y 45,3% presentaban SP. Es decir que casi el 60% de las MPM estudiadas tenían exceso de peso y OP.

En la actualidad se destacan las complicaciones óseas que presentan los pacientes que con OB mórbida son sometidos a una cirugía bariátrica; sin embargo la disminución de la masa ósea debería ser considerada en este grupo ya antes de la cirugía, ya que la pobla-

ción habitual tiene un alto porcentaje de SP y OB no mórbida.

Existen similitudes entre la OB y la OP tales como las que describimos:

- Ambas son afectadas por factores ambientales y genéticos.
- El aumento de edad se asocia con alta incidencia de OP y adiposidad de la médula ósea.
- El remodelado óseo y la adiposidad son reguladas por el hipotálamo y el sistema nervioso simpático.
- Los adipocitos y los osteoblastos derivan de la misma célula progenitora mesenquimática.^{1,3}



La función de la grasa en el hueso es desconocida. El incremento de la grasa en la médula ósea, detectada con resonancia nuclear magnética, puede asociarse con mayor riesgo de fracturas por fragilidad esquelética. La interacción entre la grasa y el hueso es compleja, existiendo dos hipótesis sobre sus efectos:

Efecto protector

1. Incremento de la carga sobre el hueso cortical
2. Incremento de la protección sobre las caídas y fracturas
3. La leptina estimula directamente la formación de hueso
4. La mayor actividad de la aromatasa incrementa el estradiol, el cual puede disminuir la resorción ósea, debido a la inhibición de RANKL
5. ¿Estimula la formación?
6. ¿Disminuye el tono simpático?

Efecto Negativo

1. Las citoquinas inflamatorias alteran la formación ósea
2. Los ácidos grasos estimulan la resorción ósea
3. La leptina inhibe la formación ósea a través del sistema nervioso simpático
4. La hiperglucemia altera la formación ósea
5. La infiltración grasa podría alterar la fortaleza ósea.³

Se ha descripto que la mujer con OB tiene menor porcentaje de formación ósea, medido por los marcadores bioquímicos tales como el propéptido de colágeno tipo I (PINP), sugiriendo que la grasa corporal puede suprimir la formación del nuevo colágeno.³

Por lo expuesto, surgen los siguientes interrogantes:

- a) Si tenemos en cuenta que la médula ósea puede diferenciarse en adipocitos o en osteoblastos y que los pacientes con OB tienen menor cantidad de osteoblastos para formar masa ósea, nos preguntamos si los niños y adolescentes con OB alcanzan su pico de masa ósea en forma normal y adecuada
- b) Si los adipocitos reemplazan a los osteoblastos en la médula ósea, tal vez deberíamos pensar que este tipo de pacientes –MPM con OP– se verían más favorecidas con terapias osteoformadoras que con medicación antirresortiva, ya que ésta, por su mecanismo de acción, podría inhibir en forma indirecta, y más de lo aconsejable, la función de los osteoblastos
- c) ¿Cuál sería el adecuado requerimiento de VD en los pacientes con OB?
- d) ¿Deberíamos considerar la OB como un factor de riesgo para la osteoporosis?

Conclusión

Nuestra población de mujeres osteoporóticas presentaban sobrepeso y obesidad, con niveles deficientes de VD. Por lo tanto es necesario realizar diagnóstico y tratamiento adecuado de OP en pacientes con SP y OB ya que se está reevaluando su efecto protector y asimismo valorar el nivel de concentración de VD para evitar complicaciones en la salud ósea.

(Recibido: abril de 2012.

Aceptado: mayo 2012)

Referencias

1. Zhao L-J, Jiang H, Papasian CJ. Correlation of obesity and osteoporosis: effect of fat mass on the determination of osteoporosis. *J Bone Miner Res* 2008; 23:17-29.
2. Flegal KM, Carroll MD, Ogden CL, Curtin LR. Prevalence and trends in obesity among US adults, 1999-2008. *JAMA* 2010; 303:235-41.
3. Rosen CJ, Bouxsein M. Mechanisms of disease: is osteoporosis the obesity of bone? *Nat Clin Pract Rheumatol* 2006; 2:35-43.
4. Soleymani T, Tejavaniya S, Morgan S. Obesity, bariatric surgery and bone. *Curr Opin Rheumatol* 2011; 23:396-405.
5. Rodríguez-Rodríguez E, Navia B, López-Sobaler AM, et al. Vitamin D in overweight/obese women and its relationship with dietetic and anthropometric variables. *Obesity* 2009; 17:778-82.
6. Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, et al. Evaluation, Treatment, and Prevention of Vitamin D Deficiency: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96:1911-30.
7. MacKenna M, Freaney R. Secondary hyperparathyroidism in the elderly: means to defining hypovitaminosis D. *Osteoporos Int* 1998; 8(Suppl):S3-S6.
8. Sánchez A. Vitamina D. Actualización. *Rev Med Rosario* 2010; 76:70-87.
9. Spivacow FR, Sánchez A. Epidemiology, costs and burden of osteoporosis in Argentina, 2009. *Arch Osteoporosis* 2010; 5:1-6.
10. Hughes BD, Mithal A, Bonjour J, et al. IOF position statement: vitamin D recommendations for older adults. *Osteoporosis Int* 2010; 21:1151-4.
11. Zhao L-J, Liu YJ, Liu PY, Hamilton J, Recker RR, Deng H-W. Relationship of obesity with osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92:1640-6.
12. Osei K. 25-OH Vitamin D: Is it the universal panacea for metabolic syndrome and type 2 diabetes? *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95:4220-2.
13. Stein EM, Strain G, Sinha N, et al. Vitamin D insufficiency prior to bariatric surgery: risk factors and a pilot treatment study. *Clin Endocrinol* 2009; 71:176-83.
14. Dewey M. Vitamin D and calcium status and appropriate recommendations in bariatric surgery patients. *Gastroenterol Nursing* 2011; 34:367-74.
15. Reid IR. Relationships between fat and bone. *Osteoporos Int* 2008; 19:595-606.
16. Magliaccio S, Greco EA, Fornari R, et al. Is obesity in women protective against osteoporosis? Diabetes, metabolic syndrome and obesity: targets and therapy. *Diabetes Metab Syndr Obes* 2011; 4:273-82.
17. Compston JE, Watts NB, Chapurlat R, et al. Obesity is not protective against fracture in postmenopausal women: GLOW. *Amer J Med* 2011;124: 1043-50.